

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv64262>

Что мы знаем об остеоме кожи? Обзор литературы. Клинические случаи

© Е.С. Снарская, Н.П. Теплюк, К.Д. Васильева, Е.Ю. Вертиева

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

В статье обобщены данные по эпидемиологии, этиопатогенезу, клинической картине, диагностике и лечению остеомы кожи. Представлены классификация, гистологическая картина, место остеомы кожи с точки зрения фенотипа согласно сведениям мировой литературы.

Остеома кожи является редким доброкачественным заболеванием, характеризующимся образованием костной ткани в дерме или подкожно-жировой клетчатке. Особый интерес представляют две теории возникновения остеомы кожи — результат метаплазии фибробластов в остеобласты либо дифференцировка примитивных мезенхимальных клеток в остеобласты и их миграция в эктопическое место. Диагностика и дифференциальный диагноз основываются на клиническом обследовании, измерении уровня кальция, паратиреоидного гормона, рентгенологических методах и биопсии кожи. В дифференциальный диагноз входит множество дерматозов, включая оссифицированный волосяной фолликул, остеосаркому, эпидермоидные кисты, фибромы, нейрофибромы, базальноклеточный рак и т.д. Подход к лечению заключается в применении неинвазивных или инвазивных методов: крем третиноин, дермабразия и панч-биопсия, YAG-лазер, иссечение скальпелем, кюретаж и CO₂-лазер.

Мы считаем остеому кожи недооценённым дерматозом, поскольку в доступной нам отечественной литературе мы не встретили описания подобных случаев и литературных обзоров.

Ключевые слова: остеома кожи; первичная остеома; вторичная остеома; окостенение; *GNAS1*; псевдопсевдогипопаратиреоз; клинический случай.

Для цитирования:

Снарская Е.С., Теплюк Н.П., Васильева К.Д., Вертиева Е.Ю. Что мы знаем об остеоме кожи? Обзор литературы. Клинические случаи // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2021. Т. 24, № 2. С. 133–143. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv64262>

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv64262>

What do we know about osteoma cutis? Literature review. Clinical cases

© Elena S. Snarskaya, Natalia P. Teplyuk, Ksenia D. Vasileva, Ekaterina Yu. Vertieva

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

This article summarises the data of epidemiology, etipathogenesis, a clinical picture, diagnosis and the treatment of osteoma cutis. The classification, a histological picture, the place of osteoma cutis from the point of view of the phenotype in relation to the information of the world literature are presented.

Osteoma cutis is a rare benign disease characterised by the formation of the bone tissue in the dermis or subcutaneous fat. Two theories of the origin of osteoma cutis are of particular interest: the result of fibroblast metaplasia into osteoblasts or the differentiation of primitive mesenchymal cells into osteoblasts and their migration to an ectopic site. Diagnosis and differential diagnosis are based on the clinical examination, measurement of calcium, parathyroid hormone, x-ray and skin biopsy. The differential diagnosis involves many dermatoses, including ossified hair follicle, osteosarcoma, epidermoid cysts, fibromas, neurofibromas, basal cell carcinoma, etc. The approach to the treatment is to use non-invasive or invasive methods: tretinoin cream, dermabrasion and punch biopsy, YAG laser, scalpel excision, curettage and CO₂ laser.

We consider skin osteoma to be an underestimated dermatosis, since we have not found descriptions of such cases in reviews in the available Russian literature.

Keywords: osteoma cutis; primary osteoma; secondary osteoma; ossification; *GNAS1*; pseudopseudohypoparathyroidism; clinical case.

For citation:

Snarskaya ES, Teplyk NP, Vasileva KD, Vertieva EYu. What do we know about osteoma cutis? Literature review. Clinical cases. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2021;24(2):133–143. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv64262>

Остеома кожи (ОК) является довольно редким доброкачественным заболеванием, характеризующимся образованием костной ткани в структуре дермы [1] и/или подкожно-жировой клетчатке [2]. Остеома представляет собой опухолевидное образование со сглаженными контурами, размером 0,5–1 см, состоит из скоплений губчатого или компактного костного вещества с тонкой промежуточной фиброваскулярной стромой [3]. Остеома может возникать *de novo* или развиваться на фоне травмы, неопластических или воспалительных заболеваний [2, 4, 5].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ЭТИОПАТОГЕНЕЗ

Остеома кожи встречается в 14% случаев в структуре всех вариантов кожных окостенений [2]. Чаще болеют женщины с пиком заболеваемости в 20–30 лет; может встречаться у детей [5]. На первичную остеому приходится 85% случаев, вторичная остеома встречается реже и составляет 15% [2].

Первичная ОК может быть самостоятельным дерматозом или ассоциироваться с рядом синдромов, прежде всего с наследственной остеодистрофией Олбрайта и прогрессирующей костной гетероплазией [5]. Остеома расценивается как вторичная, когда она связана с длительным воспалительным процессом, рубцами, дизэмбриоплазией или новообразованиями [2]. Некоторые авторы отмечают, что остеомы в 85% случаев возникают в результате длительного акне [2, 6, 7]. Кроме того, была продемонстрирована взаимосвязь остеомы кожи с наличием мутаций гена псевдогипопаратиреоза типа 1A *GNAS1* в хромосоме 20q13 [2, 6, 8]. Ген *GNAS1* (guanine nucleotide-binding protein, alpha-stimulating activity polypeptide 1) кодирует альфа-субъединицу G-белка на пути передачи сигнала аденилатциклазы [9], этот путь играет ключевую роль в регуляции процесса остеогенеза, влияя на дифференцировку мезенхимальных стволовых клеток [8, 10].

Механизм возникновения ОК до настоящего времени остаётся не до конца изученным. Две основные теории были предложены ещё в 1877 г. учёными W. Burgdorf и T. Nasemann [11]. Согласно одной из этих теорий, развитие кожной остеомы может быть результатом метаплазии фибробластов в остеобласты, происходящей в результате ряда мутаций в генах, регулирующих процессы костеобразования [12, 13]. Кроме того, целый ряд факторов, включающий морфогенетические белки 1–12 и факторы роста 5–12, может экспрессироваться в коже и воздействовать на фибробласты, что приводит к их дифференцировке в остеобластоподобные клетки [5]. Метод гибридации *in situ* продемонстрировал, что дермальные

фибробласты могут дифференцироваться в остеобласты, что приводит к продукции остеоонектина и увеличению коллагена I типа [2]. Другая теория считается наиболее актуальной и предполагает, что примитивные мезенхимальные клетки обычно дифференцируются в остеобласты, но мигрируют в эктопическое место [4, 6, 14]. При вторичной остеоме воспаление, вызванное провоцирующим фактором (например, травмой, акне), может считаться иницирующим этапом метапластической трансформации. Последующая активация цитокинового каскада и тканевая гипоксия ответственны за рекрутирование резидентных и мультипотентных мезенхимальных клеток, а также фибробластов. Скелетогенные индуцирующие молекулы впоследствии направляют эти клетки на остеобластоподобный путь [6].

Миофибробласты, которые являются мезенхимальными клетками, участвующими в фиброзе и заживлении ран, продуцируют не только трансформирующий фактор роста бета (transforming growth factor beta, TGF-β), но и морфогенетические белки кости (bone morphogenetic proteins, BMP). Эти продукты также могут запускать остеогенез первичных мезенхимальных клеток [15].

Некоторые исследователи высказывают предположение, что ингибиторы ароматазы влияют на сложное взаимодействие между остеобластами, остеокластами и сигнальными молекулами. Введение ингибитора ароматазы может нарушать гомеостаз Ca²⁺ и ускорять образование кальцификатов [16].

Рассматривают два основных механизма образования остеом — эндохондральный и интрамембранозный (табл.) [17]. Эндохондральный механизм характеризуется поражением кожи и подкожной клетчатки за счёт прямого расширения костной структуры. Первоначально минерализация происходила в модели хряща. Например, оссифицирующая фибродисплазия развивается по данному механизму [18]. Заболевания, развившиеся вследствие данного процесса, обычно более тяжёлые и характеризуются прогрессирующим течением. Интрамембранозное окостенение начинается в дерме. В основе данного типа окостенения лежит прямая дифференцировка остеобластов внутри мезенхимы [16]. В группу болезней, связанных с данным подтипом окостенения, входят прогрессирующая костная гетероплазия и наследственная остеодистрофия Олбрайта [17].

Патоморфологическая картина ОК характеризуется наличием в дерме костных отростков — спикул (*bony spicules*) — с выраженным обызвествлением, а также плотных эозинофильных отложений в подкожной клетчатке. *Bony spicules* иногда могут прорастать эпидермис. Могут образовываться клетки костной ткани — остеобласты, остеокласты и остециты. В крупных отложениях можно наблюдать гаверсовы системы.

Таблица. Механизмы образования остеоом кожи и клинические проявления
Table. Mechanisms of the formation of osteomas cutis and clinical manifestations

Показатель	Механизм формирования костной ткани	
	Эндохондральный	Интрамембранный
Клиническое развитие	Прогрессирующее	Ограниченное
Сопутствующие проявления	Мальформация большого пальца стопы Без сопутствующих пороков развития	Псевдогипопаратиреоз / Псевдо-псевдогипопаратиреоз / Ожирение / Брахидактилия / Низкий рост
	Прогрессирующая оссифицирующая фибродисплазия	Наследственная остеоидистрофия Олбрайта
	Прогрессирующая костная гетероплазия	Пластинчатая остеома кожи
		Милиарная остеома кожи
		Изолированная остеома кожи
		Диссеминированная остеома кожи
		Без сопутствующих пороков развития

Мягкотканые пространства между костными trabeculaми содержат один или два центрально расположенных сосуда мелкого калибра, соединительнотканый матрикс, внутри которого могут присутствовать жировая ткань и гемопоэтические клетки [2, 3, 19].

С помощью иммуногистохимического метода исследования были обнаружены пролиферация веретенообразных клеток, положительная реакция на CD44, Vcl-2, мышечно-специфический актин и актин гладких мышц. Предполагается, что эти клетки являются незрелыми мезенхимальными, представляющими раннюю клеточную фазу окостенения. Эти клетки обеспечивают фон, на котором происходит окостенение, таким образом, поддерживается теория остеобластической метаплазии в этиологии заболевания [10, 20, 21].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Наиболее частая локализация кожной остеоомы — кожа лица у женщин и кожа головы у мужчин. Среди других участков отмечены кожа груди, ягодиц и конечностей. Иногда остеома развивается на слизистых оболочках или языке: в таком случае её называют остеоомой слизистой оболочки, или костной хористой [2].

Клиническая картина ОК может варьировать от единичных бессимптомных до множественных высыпаний, которые имеют вид милиарных папул, бляшек или узелков размером от 0,1 до 5,0 см в диаметре. При пальпации ОК твёрдые, над ними можно наблюдать изменение цвета кожи, который становится белым или желтоватым [2].

Выделяют 4 клинических варианта ОК [2, 17, 22]:

- 1) одиночные (изолированные): появляются в любом месте кожи в виде одиночного узелка;
- 2) широко распространённые (диссеминированные): множественные генерализованные остеоомы, возникающие в неонатальном периоде;
- 3) пластинчатые: часто присутствуют при рождении или проявляются в первые годы жизни; описаны случаи подобного поражения и у взрослых;
- 4) множественные милиарные остеоомы: наличие множественных точечных очагов костной ткани внутри кожи.

Первичная остеома кожи может быть ассоциирована с прогрессирующей костной гетероплазией, наследственной остеоидистрофией Олбрайта [2].

Прогрессирующая костная гетероплазия — редкое заболевание со спорадическим или аутосомно-доминантным типом наследования. Характерно прогрессирующее окостенение дермы в младенчестве. В детстве наблюдается прогрессирующее окостенение подкожной клетчатки и глубокой соединительной

ткани. Заболевание не сопровождается эндокринологическими аномалиями. Течение заболевания медленное, во взрослом возрасте может привести к анкилозу суставов, а также задержке роста конечностей [2].

Наследственная остеодистрофия Олбрайта ассоциируется с низким ростом, круглым типом лица, ожирением и умственной отсталостью у пациентов. Заболевание может быть связано с остеомой кожи (25–50%) и эндокринологическими отклонениями [2].

Как уже было упомянуто, развитие ОК связано в том числе с наличием мутаций гена *GNAS1*. Нарушения инактивации *GNAS1* включают фенотипы псевдогипопаратиреоза Ia, Ib и Ic (PHP Ia, Ib, Ic), псевдопсевдогипопаратиреоза (PPHP), прогрессирующей костной гетероплазии и остеомы кожи [23].

Псевдогипопаратиреоз фенотипов PHP Ia и PHP Ic характеризуется:

- устойчивостью органов-мишеней к гормонам (паратиреоидному, тиреотропному, лютеинизирующему, фолликулостимулирующему, в том числе гормону высвобождения гормона роста) и нейротрансмиттерам центральной нервной системы (что приводит к ожирению, инвалидности и задержке развития, обуславливая разную степень интеллектуального развития) [23];
- фенотипом наследственной остеодистрофии Олбрайта (низкий рост, округлое лицо, подкожные окостенения) и брахидактилией типа E (укорочение 4-й и/или 5-й пястных костей, плюневых костей и дистальной фаланги большого пальца) [23].

PHP Ib в основном характеризуется резистентностью к паратиреоидному гормону (ПТГ), но у некоторых пациентов также имеется частичная резистентность к тиреотропному гормону (ТТГ) и отмечаются лёгкие признаки наследственной остеодистрофии Олбрайта (например, брахидактилия) [23].

Псевдопсевдогипопаратиреоз (PPHP) — ещё более ограниченная форма PHP Ia, характеризуется различными проявлениями фенотипа наследственной остеодистрофии Олбрайта без гормональной резистентности или ожирения [23].

Прогрессирующая костная гетероплазия и остеома кожи — ещё более ограниченные варианты псевдопсевдогипопаратиреоза [23]: прогрессирующая костная гетероплазия включает окостенение кожи, которое начинается в младенчестве, далее наблюдается образование костной ткани в глубоких мышцах и фасциях; ОК включает внескелетное окостенение, которое ограничивается дермой и подкожными тканями.

Кожная остеома встречается независимо от уровня Ca^{2+} , фосфата или ПТГ. Эктопические оссификации чаще всего можно обнаружить в дерме или подкожно-жировой клетчатке. Другие области эктопической

оссификации включают склеру и сосудистую оболочку глаза, а также перегородку желудочков сердца. Поражение внутренних органов встречается редко [23].

Множественная милиарная остеома кожи лица (ММОК) — разновидность кожной остеомы, обычно встречается у женщин с *acne vulgaris* в анамнезе [23]. Впервые была описана в 1894 г. Р. Вирховым [6, 24, 25]. Факторами риска развития ММОК являются средний возраст, женский пол и наличие акне в анамнезе, также предполагается связь с воздействием ультрафиолета [23]. Кожа лица поражается почти в 90% случаев, локализация в других областях чаще встречается у мужчин [24]. Пациенты обычно обращаются с жалобами на множественные мелкие бессимптомные папулы на коже лица, которые вызывают дискомфорт в косметическом отношении [6]. Некоторые источники литературы отмечают, что случайные остеомы на коже лица обнаруживаются в 27,8–42,1% случаев при рутинном рентгеновском анализе или компьютерной томографии [26, 27].

Так, имеется описание случая перфорирующей остеомы кожи, которая образовалась на месте татуировки. При микроскопическом исследовании была обнаружена костная ткань с гаверсовыми каналами в верхнем слое дермы, которая пробивалась сквозь вышележащий эпидермис. Кожную остеому предлагается включить в список побочных эффектов татуировок [28].

S.X. Chen и P.R. Cohen [15] описали редкий случай развития базально-клеточного рака и остеомы. На коже подбородка у мужчины появилась жемчужная папула размером не более 5 мм, плотная, безболезненная при пальпации. Хирургическое иссечение образования с использованием микрографической хирургии по Мохсу помогло с установлением диагноза. Кроме того, описан случай развития остеомы на фоне первичной кожной лимфомы [29].

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ОСТЕОМЫ КОЖИ

При клиническом обследовании выявляются плотные, безболезненные папулы телесного цвета, размером от нескольких миллиметров до 1 см в диаметре [6].

Рекомендуется провести исследование уровней Ca^{2+} и ПТГ с целью исключения наследственной дистрофии Олбрайта [2], выполнить рентгенологическое исследование, компьютерную томографию или ультразвуковое исследование внутренних органов с целью выявления кальцинатов в других органах и тканях [5]. Остеома является рентгеноконтрастным образованием с чёткими очертаниями, которое иногда может иметь рентгенопрозрачный центр. По плотности кожная остеома идентична кости. Описаны

разные формы остеомы кожи — в виде снежинки, пончика или шайбы [2].

Биопсия кожи с целью патоморфологической верификации подтверждает диагноз кожной остеомы во всех случаях [2, 5, 6].

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Дифференциальный диагноз проводится с пило-матриксомой в окостеневшей форме, остеохондромой, оссифицированным волосным фолликулом, остеосаркомой, расположенной в дерме или подкожной клетчатке [2], эпидермоидной кистой, фибромой, нейрофибромой, липомой, актиномикозом, саркоидозом [22], эккринной гидроцистомой, диссеминированной милиарной волчанкой лица [30], акне [6], кальцинированным милиумом [31]. У пожилых пациентов часто ОК необходимо дифференцировать с базально-клеточной карциномой [22]. Следует учитывать, что глубоко расположенные остеомы могут быть похожи по внешнему виду на макро- и микрокомедоны [6]. При радиологическом исследовании дифференциальный диагноз проводят с кальцинированными флеболитами [2].

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение ОК может быть *неинвазивным*: при небольших и поверхностных поражениях кожи с этой целью применяют крем третиноин [5, 6, 32]. Предполагается, что эффект от лечения третиноином достигается за счёт стимулирования нормальной дифференцировки фибробластов [6, 32]. Например, продемонстрирован клинический случай лечения женщины с множественной милиарной остеомой кожи лица, что заключалось в ежедневном нанесении 0,05% крема третиноина. Через 3 мес терапии количество папул уменьшилось [15].

Наиболее часто применяют *инвазивные методы* лечения, которые могут включать, например, комбинацию дермабразии и панч-биопсии, YAG-лазер, иссечение скальпелем, кюретаж и CO₂-лазер. Использование кожного крючка для отслоения и удаления остеомы является альтернативой кюретажу и вызывает меньшее повреждение окружающих тканей [6]. ММОК успешно лечится с помощью игольчатых микро разрезов с последующим механическим иссечением костной ткани [5]. Абляционные лазерные процедуры с использованием лазеров CO₂ и Erbium YAG могут привести к развитию участков стойкой гипопигментации [6]. Для профилактики рисков развития гипопигментации А.С. Barolet и соавт. [24] провели

неабляционное лечение лазером Q-switched Nd:YAG среди темнокожих пациентов с ММОК на лице и получили отличные результаты. Таким образом, лечение лазером Q-switched Nd:YAG может стать альтернативным терапевтическим методом, особенно для III–V фототипа кожи по Фитцпатрику, с целью уменьшения побочных эффектов, а именно диспигментации после лечения [24, 33].

При наличии вторичной остеомы необходимо корректировать связанные с её развитием метаболические нарушения. Например, пациентам с псевдогипопаратиреозом могут потребоваться назначение кальцитриола и/или заместительная терапия препаратами кальция при гипокальциемии [5].

Остеомы могут рецидивировать, если при их удалении хирургическим путём они изъятые не полностью [23].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

Клинический случай 1

Мужчина К., 56 лет, в течение полутора лет отмечает появление мелких плотных элементов на коже груди, спины, лица. Субъективно не беспокоят. В анамнезе вульгарные акне.

Локальный статус. Высыпания в виде мелких папул размером до 0,5 мм, локализируются преимущественно на коже лица, где располагаются симметрично в височно-лобной области, коже груди, верхней половине спины (**рис. 1–3**). Папулы белесоватого цвета, не сливаются между собой, при пальпации плотные, безболезненные. Общее количество элементов достигает 67.

Клинико-морфологическое обследование. В биохимическом анализе крови отмечается повышенное содержание кальция (5,3 ммоль/л); анализ мочи без особенностей.

Рентгенологическое исследование лёгких: кальциатов не выявлено.

Лечение. Пациенту проведён кюретаж и удалены образования белесовато-желтоватого цвета, которые частично обнажались при вскрытии папул (**рис. 4**).

Патоморфологическое заключение (**рис. 5**): картина характеризуется наличием в дерме костных отростков с выраженным обызвествлением, а также плотных эозинофильных отложений в подкожной клетчатке; единичные отростки прободают эпидермис, единичные остеобласты и остеокласты. Мягкотканые пространства между костными трабекулами содержат несколько центрально расположенных мелких сосудов, соединительнотканый матрикс с единичными адипоцитами.

Диагноз: Множественные милиарные остеомы.



Рис. 1. Больной К., 56 лет. Остеомы лобно-височной области.
Fig. 1. Patient K, 56 years old. Frontotemporal osteomas.



Рис. 3. Тот же больной. Удалённая остеома.
Fig. 3. Patient K, 56 years old. Removed osteoma.



Рис. 2. Тот же больной. Процедура эксцизии остеомы на коже груди.
Fig. 2. Patient K, 56 years old. The procedure for excision of osteoma on the skin of the breast.



Рис. 4. Остеомы кожи.
Fig. 4. Osteomas cutis.

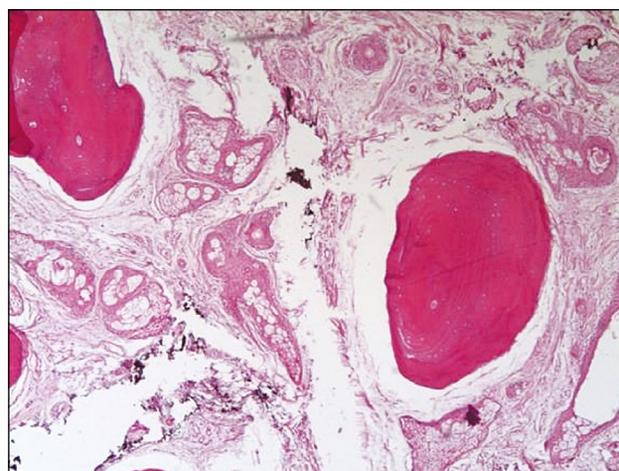


Рис. 5. Патоморфологическое исследование.
Fig. 5. Pathomorphological examination.



Рис. 6. Пациентка С., 34 года. Множественные остеомы кожи лба.

Fig. 6. Patient S., 34 years old. Multiple osteomas of the forehead skin.



Рис. 7. Та же пациентка. Состояние после удаления остеом кожи.

Fig. 7. The same patient. Condition after removal of skin osteomas.

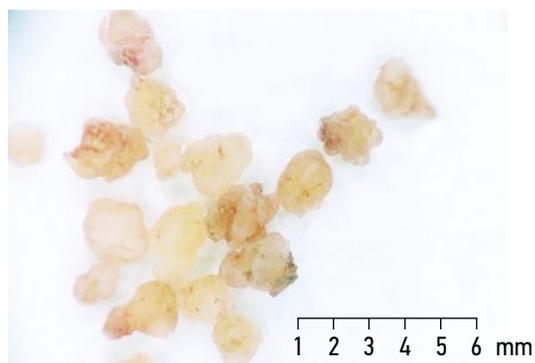


Рис. 8. Остеомы кожи.

Fig. 8. Osteomas cutis.

Клинический случай 2

Женщина С., 34 года, обратилась в клинику с жалобами на множественные высыпания на коже лба, которые доставляют беспокойство с косметической точки зрения, субъективно не беспокоят. Появление первых высыпаний впервые отметила около двух лет назад, постепенно их количество увеличивалось. Обращалась к косметологу, получала лечение в виде пилингов различной интенсивности без эффекта. При обращении к дерматологу наблюдалась с диагнозом множественных аденом, лечение не получала. В настоящее время отмечает прогрессирование процесса и увеличение количества высыпаний.

Локальный статус. На коже лба, нижней трети щёк отмечаются множественные высыпания в виде мелких папул размером от 0,3 до 0,5 мм, при пальпации плотные, безболезненные (**рис. 6**). Папулы белесоватого цвета, не сливаются между собой. Общее количество элементов достигает 24.

Клинико-морфологическое обследование. В биохимическом анализе крови отмечается повышенное содержание кальция (4,8 ммоль/л); анализ мочи без особенностей.

Рентгенологическое исследование лёгких: кальцинатов не выявлено.

Лечение. Пациенту проведён кюретаж и удалены образования белесовато-желтоватого цвета, которые частично обнажались при вскрытии папул (**рис. 6–8**).

Диагноз: Множественные милиарные остеомы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные клинические случаи остеом кожи представляют собой значительный интерес, так как встречаются редко, и в доступной нам отечественной литературе мы не встретили описания подобных случаев. ОК включает внескелетное окостенение, которое ограничивается дермой и подкожными тканями, однако, учитывая длительный и безболезненный характер развития и течение заболевания, многие пациенты, по-видимому, не обращаются в специализированные медицинские учреждения. Однако одна из наиболее вероятных версий патогенеза заболевания предполагает, что в основе развития остеом кожи лежит механизм остеобластической метаплазии, что заставляет относиться к этой патологии с большим вниманием.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при подготовке статьи.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов. Васильева К.Д. — сбор информации; Snarskaya E.S. — контроль, редактирование и рецензирование, участие в подготовке клинических случаев; Теплюк Н.П., Вертеева Е.Ю. — участие в подготовке клинических случаев. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (разработка концепции, подготовка работы, одобрение финальной версии перед публикацией).

Согласие пациентов. Пациенты добровольно подписали информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Российский журнал кожных и венерических болезней».

ADDITIONAL INFO

Funding source. This work was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Author contribution. Vasileva K.D. — collection of information. Snarskaya E.S. — control, editing and reviewing, participation in the preparation of clinical cases. Teplyuk N.P., Vertieva E.Yu. — participation in the preparation of clinical cases. The authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis of literature, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Patients permission. The patients voluntarily signed an informed consent to the publication of personal medical information in depersonalized form in the journal «Russian journal of skin and venereal diseases».

ЛИТЕРАТУРА

1. Кожные и венерические болезни: учебник / под ред. О.Ю. Олисовой. Москва : Практическая медицина, 2015. 288 с.
2. Limaieem F., Sergent S.R. Osteoma Cutis. StatPearls [Internet]. 2021 [cited 2021 Feb 23]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559216/>
3. Pinzón-Osorio C.A., Gomez A.P., Álvarez-Mira D.M. Bilateral osteoma cutis in a Peach-Faced Lovebird (*Agapornis roseicollis*) // J Vet Med Sci. 2020. Vol. 82, N 5. P. 536–540. doi: 10.1292/jvms.19-0656
4. Sánchez M.E., Martínez M.L., Mena J.L., Lido M. Osteoma cutis: rare painful tumor in atypical location // An Bras Dermatol. 2017. Vol. 92, N 5, Suppl 1. P. 113–114. doi: 10.1590/abd1806-4841.20175464
5. Ward S., Sugo E., Verge C.F., Wargon O. Three cases of osteoma cutis occurring in infancy. A brief overview of osteoma cutis and its association with pseudo-pseudohypoparathyroidism // Australas J Dermatol. 2011. Vol. 52, N 2. P. 127–131. doi: 10.1111/j.1440-0960.2010.00722.x
6. Duarte B.M., Pinheiro R.R., Cabete J. Multiple miliary osteoma cutis: a comprehensive review and update of the literature // Eur J Dermatol. 2018. Vol. 28, N 4. P. 434–439. doi: 10.1684/ejd.2018.3365
7. Thielen A.M., Stucki L., Braun R.P., et al. Multiple cutaneous osteomas of the face associated with chronic inflammatory acne // J Eur Acad Dermatol Venereol. 2006. Vol. 20, N 3. P. 321–326. doi: 10.1111/j.1468-3083.2006.01425.x
8. Elli F.M., Barbieri A.M., Bordogna P., et al. Screening for GNAS genetic and epigenetic alterations in progressive osseous heteroplasia: first Italian series // Bone. 2013. Vol. 56, N 2. P. 276–280. doi: 10.1016/j.bone.2013.06.015
9. Kodo K., Maeda H., Morimoto H., et al. A case of pseudohypoparathyroidism type Ia with a novel frameshift mutation in the GNAS gene: early diagnosis of osteoma cutis by skin biopsy // Clin Pediatr Endocrinol. 2019. Vol. 28, N 1. P. 15–18. doi: 10.1297/cpe.28.15
10. Beatty C., Zinn Z., Schultz C., Lynch M.C. A novel spindle cell population in a case of primary osteoma cutis with GNAS mutation // Am J Dermatopathol. 2020. Vol. 42, N 6. P. e72–75. doi: 10.1097/DAD.0000000000001611
11. Burgdorf W., Nasemann T. Cutaneous osteomas: a clinical and histopathologic review // Arch Dermatol Res. 1977. Vol. 260, N 2. P. 121–135. doi: 10.1007/BF00561117
12. Kaliyadan F., Swaroop D.S., Siddiqui F.A. Dermoscopy of secondary osteoma cutis over the scalp // Int J Trichology. 2019. Vol. 11, N 2. P. 93–95. doi: 10.4103/ijt.ijt_78_18
13. Lahiry A.K. Multiple miliary osteoma cutis of face // J Cutan Aesthetic Surg. 2018. Vol. 11, N 2. P. 95–97. doi: 10.4103/JCAS.JCAS_54_17
14. Myllylä R.M., Haapasaari K.M., Palatsi R., et al. Multiple miliary osteoma cutis is a distinct disease entity: four case reports and review of the literature // Br J Dermatol. 2011. Vol. 164, N 3. P. 544–552. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.10121.x
15. Chen S.X., Cohen P.R. Basal cell carcinoma with osteoma cutis // Cureus. 2018. Vol. 10, N 8. P. e3170. doi: 10.7759/cureus.3170
16. Schadler E.D., Mehlis S.L., Cibull T.L., Ortel B. Two cases of treatment with aromatase inhibitors and development of miliary osteoma cutis Is there an association? // JAAD Case Rep. 2018. Vol. 4, N 7. P. 648–650. doi: 10.1016/j.jdc.2018.05.007
17. Amorim M.G., Falcão M.M., Quintella C.D., et al. Primary isolated osteoma cutis of the face // Dermatol Online J. 2017. Vol. 23, N 4. P. 13030/qt4zz8d3tm
18. Galea G.L., Zein M.R., Allen S., Francis-West P. Making and shaping endochondral and intramembranous bones // Dev Dyn. 2021. Vol. 250, N 3. P. 414–449. doi: 10.1002/dvdy.278
19. Delaleu J., Cordoliani F., Bagot M., et al. [Miliary osteoma cutis of the face. (In French)] // Ann Dermatol Venereol. 2020. Vol. 147, N 4. P. 313–315. doi: 10.1016/j.annder.2020.01.008
20. Kinner B., Spector M. Expression of smooth muscle actin in osteoblasts in human bone // J Orthop Res. 2002. Vol. 20, N 3. P. 622–632. doi: 10.1016/S0736-0266(01)00145-0
21. Pachón-Peña G., Donnelly C., Ruiz-Cañada C., et al. A glycovariant of human CD44 is characteristically expressed on human mesenchymal stem cells // Stem Cells. 2017. Vol. 35, N 4. P. 1080–1092. doi: 10.1002/stem.2549
22. Niebel D., Poortinga S., Wenzel J. Osteoma cutis and calcinosis cutis: «Similar but Different» // J Clin Aesthetic Dermatol. 2020. Vol. 13, N 11. P. 28–31.
23. Haldeman-Englert C.R., Hurst A.C., Levine M.A. Disorders of GNAS Inactivation. GeneReviews® [Internet]. 1993 [cited 2021 Feb 28]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459117/>

24. Barolet A.C., Litvinov I.V., Barolet D. Multiple miliary osteoma cutis treatment response to Q-switched Nd:YAG laser: A case report // *SAGE Open Med Case Rep.* 2020. N 8. P. 2050313X20910562. doi: 10.1177/2050313X20910562
25. Duarte B., Pinheiro R.R., Cabete J. Multiple miliary osteoma cutis: an overlooked dermatosis? // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018. Vol. 32, N 1. P. e20–22. doi: 10.1111/jdv.14444
26. Kim D., Franco G.A., Shigehara H., et al. Benign miliary osteoma cutis of the face: a common incidental ct finding // *Am J Neuroradiol.* 2017. Vol. 38, N 4. P. 789–794. doi: 10.3174/ajnr.A5096
27. Shigehara H., Honda Y., Kishi K., Sugimoto T. Radiographic and morphologic studies of multiple miliary osteomas of cadaver skin // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1998. Vol. 86, N 1. P. 121–125. doi: 10.1016/s1079-2104(98)90161-5
28. Basu P., Erickson C.P., Calame A., Cohen P.R. Osteoma cutis: an adverse event following tattoo placement // *Cureus.* 2019. Vol. 11, N 3. P. e4323. doi: 10.7759/cureus.4323

REFERENCES

1. Skin and venereal diseases: textbook. Ed. by O.Y. Olsiova. Moscow : Practical medicine; 2015. 288 p. (In Russ).
2. Limaïem F, Sergent SR. Osteoma Cutis. StatPearls [Internet]. 2021 [cited 2021 Feb 23]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559216/>
3. Pinzón-Osorio CA, Gomez AP, Álvarez-Mira DM. Bilateral osteoma cutis in a Peach-Faced Lovebird (*Agapornis roseicollis*). *J Vet Med Sci.* 2020;82(5):536–540. doi: 10.1292/jvms.19-0656
4. Sánchez ME, Martínez ML, Mena JL, Lido M. Osteoma cutis: rare painful tumor in atypical location. *An Bras Dermatol.* 2017;92(5 Suppl 1):113–114. doi: 10.1590/abd1806-4841.20175464
5. Ward S, Sugo E, Verge CF, Wargon O. Three cases of osteoma cutis occurring in infancy. A brief overview of osteoma cutis and its association with pseudo-pseudohypoparathyroidism. *Australas J Dermatol.* 2011;52(2):127–131. doi: 10.1111/j.1440-0960.2010.00722.x
6. Duarte BM, Pinheiro RR, Cabete J. Multiple miliary osteoma cutis: a comprehensive review and update of the literature. *Eur J Dermatol.* 2018;28(4):434–439. doi: 10.1684/ejd.2018.3365
7. Thielen AM, Stucki L, Braun RP, et al. Multiple cutaneous osteomas of the face associated with chronic inflammatory acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006;20(3):321–326. doi: 10.1111/j.1468-3083.2006.01425.x
8. Elli FM, Barbieri AM, Bordogna P, et al. Screening for GNAS genetic and epigenetic alterations in progressive osseous heteroplasia: first Italian series. *Bone.* 2013;56(2):276–280. doi: 10.1016/j.bone.2013.06.015
9. Kodo K, Maeda H, Morimoto H, et al. A case of pseudohypoparathyroidism type Ia with a novel frameshift mutation in the GNAS gene: early diagnosis of osteoma cutis by skin biopsy. *Clin Pediatr Endocrinol.* 2019;28(1):15–18. doi: 10.1297/cpe.28.15
10. Beatty C, Zinn Z, Schultz C, Lynch MC. A novel spindle cell population in a case of primary osteoma cutis with GNAS mutation. *Am J Dermatopathol.* 2020;42(6):e72–75. doi: 10.1097/DAD.0000000000001611
11. Burgdorf W, Nasemann T. Cutaneous osteomas: a clinical and histopathologic review. *Arch Dermatol Res.* 1977;260(2):121–135. doi: 10.1007/BF00561117
12. Kaliyadan F, Swaroop DS, Siddiqui FA. Dermoscopy of secondary osteoma cutis over the scalp. *Int J Trichology.* 2019;11(2):93–95. doi: 10.4103/ijt.ijt_78_18
13. Lahiry AK. Multiple miliary osteoma cutis of face. *J Cutan Aesthetic Surg.* 2018;11(2):95–97. doi: 10.4103/JCAS.JCAS_54_17
14. Myllylä RM, Haapasaari KM, Palatsi R, et al. Multiple miliary osteoma cutis is a distinct disease entity: four case reports and review of the literature. *Br J Dermatol.* 2011;164(3):544–552. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.10121.x
15. Chen SX, Cohen PR. Basal cell carcinoma with osteoma cutis. *Cureus.* 2018;10(8):e3170. doi: 10.7759/cureus.3170
16. Schadler ED, Mehlis SL, Cibull TL, Ortel B. Two cases of treatment with aromatase inhibitors and development of miliary osteoma cutis Is there an association? *JAAD Case Rep.* 2018;4(7):648–650. doi: 10.1016/j.jdc.2018.05.007
17. Amorim MG, Falcão MM, Quintella CD, et al. Primary isolated osteoma cutis of the face. *Dermatol Online J.* 2017;23(4):13030/qt4zz8d3tm
18. Galea GL, Zein MR, Allen S, Francis-West P. Making and shaping endochondral and intramembranous bones. *Dev Dyn.* 2021;250(3):414–449. doi: 10.1002/dvdy.278
19. Delaleu J, Cordoliani F, Bagot M, et al. [Miliary osteoma cutis of the face. (In French)]. *Ann Dermatol Venereol.* 2020;147(4):313–315. doi: 10.1016/j.annder.2020.01.008
20. Kinner B, Spector M. Expression of smooth muscle actin in osteoblasts in human bone. *J Orthop Res.* 2002;20(3):622–632. doi: 10.1016/S0736-0266(01)00145-0
21. Pachón-Peña G, Donnelly C, Ruiz-Cañada C, et al. A glyco-variant of human CD44 is characteristically expressed on human mesenchymal stem cells. *Stem Cells.* 2017;35(4):1080–1092. doi: 10.1002/stem.2549
22. Niebel D, Poortinga S, Wenzel J. Osteoma cutis and calcinosis cutis: «Similar but Different». *J Clin Aesthetic Dermatol.* 2020;3(11):28–31.
23. Haldeman-Englert CR, Hurst AC, Levine MA. Disorders of GNAS Inactivation. GeneReviews® [Internet]. 1993 [cited 2021 Feb 28]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459117/>

24. Barolet AC, Litvinov IV, Barolet D. Multiple miliary osteoma cutis treatment response to Q-switched Nd:YAG laser: A case report. *SAGE Open Med Case Rep*. 2020;(8):2050313X20910562. doi: 10.1177/2050313X20910562
25. Duarte B, Pinheiro RR, Cabete J. Multiple miliary osteoma cutis: an overlooked dermatosis? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(1):e20–22. doi: 10.1111/jdv.14444
26. Kim D, Franco GA, Shigehara H, et al. Benign miliary osteoma cutis of the face: a common incidental ct finding. *Am J Neuroradiol*. 2017;38(4):789–794. doi: 10.3174/ajnr.A5096
27. Shigehara H, Honda Y, Kishi K, Sugimoto T. Radiographic and morphologic studies of multiple miliary osteomas of cadaver skin. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1998;86(1):121–125. doi: 10.1016/s1079-2104(98)90161-5
28. Basu P, Erickson CP, Calame A, Cohen PR. Osteoma cutis: an adverse event following tattoo placement. *Cureus*. 2019;11(3):e4323. doi: 10.7759/cureus.4323
29. Kosche C, Para A, Guitart J. Osteoma cutis in the setting of primary cutaneous lymphoma. *J Cutan Pathol*. 2020;47(8):776–777. doi: 10.1111/cup.13706
30. Danset M, Deschamps T, Kanitakis J, et al. Dermpath & Clinic: Multiple miliary osteoma cutis. *Eur J Dermatol*. 2019;9(6):674–675. doi: 10.1684/ejd.2019.3690
31. Chabra IS, Obagi S. Evaluation and management of multiple miliary osteoma cutis: case series of 11 patients and literature review. *Dermatol Surg*. 2014;40(1):66–68. doi: 10.1111/dsu.12389
32. Cohen AD, Chetov T, Cagnano E, et al. Treatment of multiple miliary osteoma cutis of the face with local application of tretinoin (all-trans-retinoic acid): a case report and review of the literature. *J Dermatol Treat*. 2001;12(3):171–173. doi: 10.1080/09546630152607925
33. Kim SY, Park SB, Lee Y, et al. Multiple miliary osteoma cutis: treatment with CO(2) laser and hook. *J Cosmet Laser Ther*. 2011;13(5):227–230. doi: 10.3109/14764172.2011.613481

ОБ АВТОРАХ

* **Снарская Елена Сергеевна**, д.м.н., профессор;
адрес: Российская Федерация, 119991, Москва,
ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7968-7663>;
eLibrary SPIN: 3785-7859; e-mail: snarskaya-dok@mail.ru

Теплюк Наталия Павловна, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5800-4800>;
eLibrary SPIN: 8013-3256;
e-mail: teplyukn@gmail.com

Васильева Ксения Дмитриевна, ординатор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8693-9622>;
eLibrary SPIN: 5834-5044;
e-mail: kseniya07101988@mail.ru

Вертиева Екатерина Юрьевна, к.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1088-2911>;
eLibrary SPIN: 3712-8453;
e-mail: ivertieva@mail.com

* Автор, ответственный за переписку

AUTHORS INFO

* **Elena S. Snarskaya**, MD, Dr. Sci. (Med.);
address: 8 build 2 Trubetskaya street, Moscow, 119992, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7968-7663>;
eLibrary SPIN: 3785-7589;
e-mail: snarskaya-dok@mail.ru

Natalia P. Teplyuk, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5800-4800>;
eLibrary SPIN: 8013-3256;
e-mail: teplyukn@gmail.com

Ksenia D. Vasileva, Clinical Resident;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8693-9622>;
eLibrary SPIN: 5834-5044;
e-mail: kseniya07101988@mail.ru

Ekaterina Yu. Vertieva, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1088-2911>;
eLibrary SPIN: 3712-8453;
e-mail: ivertieva@mail.com

* The author responsible for the correspondence