

Neurologické komplikácie pri difúznej idiopatickej skeletálnej hyperostóze

prof. MUDr. Ivan Rybár, PhD.

Klinika reumatológie LF SZU a NÚRCH, Piešťany

Difúzna idiopatická skeletálna hyperostóza je nezápalová degeneratívna choroba postihujúca axiálny skelet kalcifikáciou a progresujúcou hyperostózou predného a zadného longitudinálneho ligamenta, ako aj iných úponov. Choroba postihuje aj periférne úpony – entézy v oblasti ramien, lakťov, panvy, kolien a na päťach. Chorobný proces je výrazný a pri koincidencii s reumatoidnou artritídou dokáže modulovať erozívne kostné zmeny. Popri postihnutí kostí môžu byť prítomné extraoseálne zmeny, ako sú dysfágia, dysfónia a neurologické komplikácie, predovšetkým bolesti v torakolumbálnej chrbtici, stuhnutosť a obmedzenie pohyblivosti, ale aj radikulárny syndróm, myelopatie, úžinový syndróm hornej hrudnej apertúry a zlomeniny stavcov. DISH je spojená s metabolickým syndrómom a jej liečba popri aplikácii analgetík, nesteroidových antiflogistík a myorelaxancií vyžaduje aj rehabilitáciu, fyzikálnu liečbu a balneoterapiu.

Kľúčové slová: difúzna idiopatická skeletálna hyperostóza, ankylozujúca vertebrálna hyperostóza, morbus Forestier, neurologické komplikácie.

Neurologic complication of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis

Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis is a non-inflammatory degenerative disease affecting the axial skeleton by calcifications and progressive hyperostosis of anterior and posterior longitudinal ligaments. The disease also affects the peripheral insertions on the shoulders, elbows, pelvic region, knees and heels. In coincidence with rheumatoid arthritis is the disease able to ameliorate its destructive outcomes. In addition to the affected bone and ligaments of spine may be present extraosseal findings such as dysphagia, dysphonia and neurological complications. Of these especially pain in the thoracolumbar spine, stiffness and limitation of mobility, as well as radicular syndrome, myelopathy, thoracic outlet and vertebral fractures. DISH is associated with the metabolic syndrome and its treatment requires in addition to the analgesics, non-steroidal anti-inflammatory drugs, COX-2 inhibitors and myorelaxants, also rehabilitation, physiotherapy and balneotherapy.

Key words: diffuse idiopathic skeletal hyperostosis, ankylosing vertebral hyperostosis, Forestier disease, neurological complications.

Neurol. praxi 2015; 16(5): 266–268

Difúzna idiopatická skeletálna hyperostóza (DISH), známa aj ako ankylozujúca vertebrálna hyperostóza alebo **Forestierova choroba**, je nezápalová degeneratívna choroba chrbtice a periférnych svalových úponov, charakterizovaná ich kalcifikáciou a osifikáciou. O chorobe podal prvú informáciu Wenzel v roku 1824 (Weinfeld et al., 1997) a následne túto chorobnú jednotku podrobne opísali Forestier a Rotes-Querol (1950), ktorí použili označenie ankylozujúca vertebrálna hyperostóza (Forestier et Rotes-Querol, 1950). Po rozpoznaní, že tento stav má popri axiálnych prejavoch aj prejavy periférne, Resnick et al. (1975) použili prvýkrát súčasné označenie DISH (Resnick, Shaul et Robins, 1975). Podrobnejšie patologické zmeny svalových úponov v mieste ich inzercie na kosť ako prví opísali slovenskí reumatológovia z Piešťan Niepel a Siťaj (1979), pričom doteraz sa v odbornej literatúre tieto zmeny označujú názvom, ktorý vtedy použili – entezopatie (Niepel et Siťaj, 1979).

DISH ako nozologickú jednotku charakterizuje progresujúca kalcifikácia a osifikácia väzov a úponov, ktorá v oblasti axiálneho skeletu postihuje predovšetkým ligamentum longitu-

dinale anterius, ale tiež ligamentum longitudinale posterius a ligamenta flava, čo spôsobuje premostenie susedných stavcových tiel. Degeneratívne zmeny medzistavcových diskov sa pri DISH nevyskytujú a rovnako sa nevyskytujú ani zápalové zmeny sakroiliakálnych kĺbov. Z periférnych úponov bývajú často postihnuté úpony svalov v oblasti ramena, lakťa – na epikondyloch humeru, panových kostiach, patele a kalkaneu.

Výskyt choroby nie je zriedkavý. Prevalencia u hospitalizovaných pacientov na americkom Stredozápade dosahuje v skupine mužov starších ako 50 rokov 25 % a u žien starších ako 50 rokov 15 % (Weinfeld et al., 1997). Prevažuje postihnutie mužov (pomer muži : ženy = 2 : 1) zvyčajne vo veku ≥ 45 rokov, v severnej Európe s kumulatívnou incidenciou 7 prípadov na 1 000 mužov a 4 prípadov na 1 000 žien (Littlejohn, 2011). Stručnú charakteristiku choroby uvádza tabuľka 1.

Patologicko-anatomický stav charakterizuje kostná novotvorba s postupne sa zvyšujúcou masou novovytvorenej kosti, vznikom heterotopických osifikácií a predovšetkým s prítomnosťou kostnej novotvorby lokalizovanej predo-

všetkým v mieste inzercie úponov. Zmeny charakteristické pre DISH sa najčastejšie nachádzajú v dolnej časti hrudnej a hornej časti drierkovej chrbtice, kde osifikácia predného pozdĺžneho ligamenta môže budiť dojem kostnej polevy stekajúcej z anterolaterálneho okraja jedného stavca na druhý. Hyperostóza vo všeobecnosti označuje progresujúce zvyšovanie masy kostného tkaniva, čo v oblastiach s obmedzenou šírkou, ako je napríklad miechový kanál, môže spôsobiť útlak a viesť k vzniku komplikácií.

Tabuľka 1. Charakteristika DISH

- nezápalové reumatické ochorenie
- kalcifikácia a osifikácia väzov a úponov
- ankylozujúce postihnutie chrbtice
- postihnutie periférnych úponov v ramenách, lakťoch, panve, kolenách, päťach
- extraoseálne prejavy dysfágia, dysfónia, neurologické komplikácie
- reaktanty akútnej fázy zápalu nezvýšené
- autoprotilátky neprítomné
- žiadna spojitosť v antigénmi HLA
- asociácia s metabolickým syndrómom
- symptomatická farmakoterapia - analgetiká, nesteroidové antiflogistiká, myorelaxancia
- ne-farmakologická liečba - rehabilitácia, fyzikálna liečba kúpeľná balneoterapia

Tabuľka 2. Kostné a extraoseálne prejavy DISH

Kostné prejavy DISH	Extraoseálne prejavy DISH
hyperostóza lig. longitudinale anterius, posterius, ligg flava	dysfágia
hyperostotické apofízie na anterolaterálnej ploche stavcových tiel	dysfónia
bolesti a pohybové obmedzenie	neurologické komplikácie
deformita trupu s akcentovanou torakálnou kyfózou	
entezopatie v ramenách, lakťoch, panve, kolenách a pätách	
fraktúry stavcových tiel	
odontoidné pseudo-tumory	
modulovanie priebehu reumatoidnej artritídy	
Komorbidity	
metabolický syndróm - obezita, hypertenzia, diabetes mellitus, hyperurikémia, hyperlipoproteinémia	

Tabuľka 3. Neurologické komplikácie DISH

torakolumbálny prechod	
stenóza spinálneho kanála pri hyperostóze a spondylóze, fraktúry stavcových tiel	bolesti, stuhnutosť a pohybové obmedzenie
	radikulopatia
	myelopatia
krčná chrbtica	
stenóza spinálneho kanála pri hyperostóze a spondylóze, odontoidný pseudotumor	bolesti, stuhnutosť, pohybové obmedzenie
	radikulopatia
	myelopatia
	úžinový syndróm hornej hrudnej apertúry

V patogenéze DISH, ktorá sa pokladá za chorobnú jednotku a nie za dôsledok prirodzeného starnutia alebo výsledok pôsobenia lokálnych faktorov v jednotlivých častiach skeletu, sa skúmala podiel pôsobenia viacerých metabolických faktorov: obezity, predovšetkým abdominálnej, diabetes mellitus, inzulínu, adipokínov, dny, hyperurikémie, hyperlipoproteinémie a vitamínu A. Hoci sa potvrdil možný podiel týchto metabolických faktorov pri vzniku choroby, doteraz sa nedokázali presnejšie stanoviť ich úlohy a odporúča vyčkat' na výsledky ďalších štúdií, prípadne identifikáciu ďalších nových rastových faktorov. Jedným z takýchto nových poznatkov je dôkaz nízkej sérovej hladiny DKK-1 (Dickkopf-1) u pacientov s axiálnym postihnutím pri DISH nezávisle od veku, trvania choroby, CRP, markerov kostného obratu alebo kostnej denzity (Senolt et al., 2012). DKK-1 je inhibítor osteoblastogenézy a jeho nízke hladiny sa spájajú so zvýšením kostnej novotvorby.

Priebeh kostnej novotvorby je spočiatku asymptomatický. Neskôr klinicky chorobu charakterizujú progredujúce bolesti, vyskytujúce sa najčastejšie v hrudnej a drierkovej chrbtici, spojené s rannou stuhnutosťou a progredujúcim obmedzením pohyblivosti. Antalgické držanie tela vedie k torakálnej kyfóze, často s predsunom hlavy. V postihnutej oblasti sa často nachádzajú paravertebrálne svalové spazmy. Uvedený klinický obraz pretrvávajúcich bolestí, rannej stuhn-

losti a pohybového obmedzenia vo všetkých troch základných rovinách pripomína zápalové ochorenie – ankylozujúcu spondylitídu (AS) – morbus Bechterev, ale DISH na rozdiel od týchto pacientov začína vo veku vyššom ako 45 rokov, zatiaľ čo pri AS choroba začína spravidla po 20. roku veku, pričom zvyčajne nezačína u osôb starších ako 35 rokov, je spojená so sakroilitídou a s pozitívou antigénu HLA-B 27. U časti pacientov s DISH môže byť postihnutá aj krčná chrbtica. V periférnych kĺboch zhrubnutie a skrátenie väzov a úponov spôsobuje obmedzenie pohyblivosti s typickým obmedzovaním vnútorných rotácií v ramenách a bedrových kĺbov a obmedzovaním flexie v prstoch rúk a kolenách.

DISH sa často vyskytuje spolu s osteoartrózou, predovšetkým s nodulárnou artrózou prstov rúk s Heberdenovými uzlíkmi, ale aj s koxartrózou, gonartrózou alebo spondylózou drierkovej chrbtice (Schlapbach et al., 1992; Arlet et al. 1978; Kagotoni et al., 2015). Prehľad kostných a extraoseálnych príznakov DISH ukazuje tabuľka 2.

Diagnostika DISH je založená na zobrazovacích metódach, predovšetkým rádiologických, pričom na stanovenie diagnózy sa vyžaduje prítomnosť hyperostotických premostujúcich osifikácií najmenej v troch susedných pohybových segmentoch, t. j. postihnutie 4 stavcových tiel s premostením 3 susediacich medzistavcových platničiek (Resnick et Niwayama, 1976)). U pacientov s DISH nie sú zvýšené reaktanty akútnej

fázy zápalu, žiadne charakteristické zmeny krvného obrazu, rovnako sa nezistila prítomnosť žiadnych autoprotílátok. Na rozdiel od ankylozujúcej spondylitídy nie je DISH asociovaná s pozitívou antigénu HLA-B 27.

Extraoseálne prejavy DISH sú zriedkavé, ale zvyčajne závažné. Sú dôsledkom postupujúcich osifikácií v anatomicke stiesnených priestoroch, ako je napríklad miechový kanál. Z nich najčastejšie sa vyskytujú komplikácie gastroenterologické, dýchacie a neurologické. Z gastrointestinálnych komplikácií je v popredí závažná dysfágia, ktorá je spôsobená tlakom kostných hyperostotických mäs, hypertrofických osteofytov horných krčných stavcov na hltan a pažerák (Gamache et Voorhis, 1980). Spolu s dysfágiou sa môže vyskytnúť aj úžinový syndróm v oblasti hornej hrudnej apertúry (thoracic outlet syndrome) (Kritzer et Rose, 1988). Niekedy sa môže dysfágia kombinovať s dysfóniou, zachrípnutím, dýchavičnosťou, chrápaním alebo laryngeálnym stridorom, ak hyperostotické kostné masy tlačia na určité oblasti horných dýchacích ciest (Verstraete et al., 1998). Základným terapeutickým opatrením v týchto prípadoch je chirurgická dekompresia s resekciami osteofytov, ktoré však neskôr môžu recidivovať. S cieľom zabrániť recidívam osteofytov sa po operáciách aplikuje rádioterapia. Longitudinálne sledovanie chorých s DISH potvrdilo, že rast hyperostotických osifikácií zvyčajne pokračuje v pohyblivých cervikálnych pohybových segmentoch, zatiaľ čo v znehybnených sa rast osifikácií zastavuje (Suzuki, Ishida et Ohmori, 1991). V odbornej literatúre sa opísal aj cervikálny emfyzém v dôsledku perforácie dýchacích ciest obrovskými osteofytmi (Leache Pueyo et al., 2000). U pacientov s DISH sa opísali vyššie hodnoty kostnej denzity – BMD (Body Mass Density), pravdepodobne v dôsledku hyperostózy (Sahin et al., 2002). Sklon k hyperostóze pri DISH má za následok, že v koincidencii s reumatoidnou artritídou (RA) sa pozoruje spomalenie deštruktívnych prejavov choroby, čo spolu s rekalcifikáciou erozívnych zmien, tvorbou exostóz, ale aj epizodickým priebehom a oligoartikulárnym postihnutím robí priebeh RA menej agresívnym (Žlínay, Schultz et Rovenský, 1997).

Neurologické extraoseálne komplikácie sú zriedkavé, ale mimoriadne závažné. Ich prehľad udáva tabuľka 3. Pri DISH sa opísali prípady stenózy spinálneho kanála, myelopatia a radikulopatia. Johnsson et al. (1983) opísali prípad stenózy spinálneho kanála s náhlým vznikom paraparézy (Johnsson et al., 1983), a tiež vznik quadriplégie ako dôsledku spinálnej stenózy

Obrázok 1. Typický rtg. nález premostujúcich hyperostotických zmien v Th-L prechode u 48ročného pacienta s DISH (NURCH, 2014)



s myelopatiou v cervikálnej oblasti (Pouchot et al., 1987). Známa je prítomnosť pomaly progresujúcej bolesti v torakolumbálnom prechode s postupným vývojom porúch chôdze s hyperestéziou a hyporeflexiou na dolných končatinách na podklade osifikácie ligamentum longitudinale anterius (Nishimura et al., 1996). Ako uvádzajú vyššie uvedené prípady, hyperostóza pri DISH sa najčastejšie vyskytuje v oblasti krčnej a drierkovej chrbtice, ale zriedkavejšie možno zaznamenať neurologické komplikácie aj pri postihnúť hrudnej chrbtice. Výskyt neurologických komplikácií DISH nepatrí k vedúcim prejavom tejto choroby, ale Sharma et al. (2001) opísali u 74 pacientov s DISH prítomnosť neurologických komplikácií – stenózy spinálneho kanála, alebo syndrómu cauda equina až u 15 % sledovaných (22). Ďalším patologickým nálezom, ktorý môže byť pri DISH zodpovedný za útlak v oblasti hornej krčnej chrbtice, sú retro-odontoidálne pseudotumory. Tieto odontoidné pseudotumory sú lokalizované v oblasti tiel stavcov C1 a C2 a pozostávajú z nahromadeného amorfného materiálu, z degenerovaných väzivových a chrupavkových buniek, ligament, väzivovej chrupavky a fibrínu. Zvyčajne sú lokalizované medzi zadnou plochou predného oblúka atlasu a prednou plochou dens axis a v prípade vzniku útlaku vyžadujú operačnú resekciu robenú zvyčajne z transorálneho prístupu (Jun, Yoon, Crockard, Sharma et al., 2001, 2002).

Liečba DISH je symptomatická a zahŕňa spoľočnú aplikáciu farmakoterapie, predovšetkým

analgetík a nesteroidových antiflogistík, spolu s nefarmakologickou liečbou, ako je rehabilitácia, fyzikálna liečba a balneoterapia. Špecifická liečba, ktorá by dokázala zastaviť progresujúcu hyperostózu, nie je známa, ale úprava jednotlivých parametrov metabolického syndrómu môže prispieť k zlepšeniu celkového stavu pacienta. Chirurgická dekompresia s resekciami osteofytov a fúziami stavcov je účinným spôsobom manažmentu pacienta v prípadoch zlyhania konzervatívnych terapeutických postupov.

Literatúra

1. Arlet J, Jacqueline F, Depeyre M, Mazières B, Gayraud M. Le hanche dans l'hyperostose vertebrale. *Rev Rhum Mal Osteoartic.* 1978; 45: 17–26.
2. Forestier J, Rotes-Querol J. Senile ankylosing hyperostosis of the spine. *Ann Rheum Dis.* 1950; 9: 321–330.
3. Gamache FW Jr, Voorhies RM. Hypertrophic cervical osteophytes causing dysphagia. A review. *J Neurosurg.* 1980; 53: 338–344.
4. Johnsson KE, Petersson H, Wollheim FA, Säveland H. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH) causing spinal stenosis and sudden paraplegia. *J Rheumatol.* 1983; 10: 784–789.
5. Jun BY, Yoon KJ, Crockard A. Retro-odontoid pseudotumor in diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. *Spine (Phila Pa 1976).* 2002; 27: E266–E270.
6. Kagotani R, Yoshida M, Muraki S, Oka H, Hashizume H, Yamada H, Enyo Y, Nagata K, Ishimoto Y, Teraguchi M, Tanaka S, Nakamura K, Kawaguchi H, Akune T, Yoshimura N. Prevalence of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH) of the whole spine and its association with lumbar spondylosis and knee osteoarthritis: the ROAD study. *J Bone Miner Metab.* 2015; 33: 221–229.
7. Kritzer RO, Rose JE. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis presenting with thoracic outlet syndrome and dysphagia. *Neurosurgery.* 1988; 22: 1071–1074.
8. Leache Pueyo JJ, Campos del Alamo MA, Gil Paraíso P, Ortiz García A. Cervical emphysema caused by Forestier's disease. *An Otorrinolaringol Ibero Am.* 2000; 27: 421–426.

9. Littlejohn G. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. In: Hochberg C. *Rheumatology.* V. ed. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2011: 2074.

10. Niepel GA, Sitaj S. Enthesopathy. *Clin Rheum Dis.* 1979; 5: 857–887.

11. Nishimura Y, Mochizuki T, Negoro K, Nogaki H, Morimatsu M. A case of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH) with various neurological complications. *Nihon Ronen Igakkai Zasshi.* 1996; 33: 186–190.

12. Pouchot J, Watts CS, Esdaile JM, Hill RO. Sudden quadriplegia complicating ossification of the posterior longitudinal ligament and diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. *Arthritis Rheum.* 1987; 30: 1069–1072.

13. Resnick D, Niwayama G. Radiographic and pathologic features of spinal involvement in diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH). *Radiology.* 1976; 119: 559–568.

14. Resnick D, Shaul SR, Robins JM. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH): Forestier's disease with extraspinal manifestations. *Radiology.* 1975; 111: 325–351.

15. Sahin G, Polat G, Bagis S, Milcan A, Erdogan C. Study of axial bone mineral density in postmenopausal women with diffuse idiopathic skeletal hyperostosis related to type 2 diabetes mellitus. *J Womens Health (Larchmt).* 2002; 11: 801–804.

16. Senolt L, Hulejova H, Krystufkova O, Forejtova S, Andres Cerezo L, Gatterova J, Pavelka K, Vencovsky J. Low circulating Dickkopf-1 and its link with severity of spinal involvement in diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. *Ann Rheum Dis.* 2012; 71: 71–74.

17. Sharma RR, Mahapatra A, Pawar SJ, Sousa J, Lad SD, Athale SD. Spinal cord and cauda equina compression in DISH. *Neurol India.* 2001; 49: 148–152.

18. Schlappbach P, Beyeler C, Gerber NJ, van der Linden S, Bürgi U, Fuchs WA, Ehrenguber H. The prevalence of palpable finger joint nodules in diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH). A controlled study. *Br J Rheumatol.* 1992; 31: 531–534.

19. Suzuki K, Ishida Y, Ohmori K. Long term follow-up of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis in the cervical spine. Analysis of progression of ossification. *Neuroradiology.* 1991; 33: 427–431.

20. Verstraete WL, De Cauwer HG, Verhulst D, Jacobs F. Vocal cord immobilisation in diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH). *Acta Otorhinolaryngol Belg.* 1998; 52: 79–84.

21. Wenzel C. Krankheiten am Rückgrate. Bamberg, Germany: Wilhelm Ludwig Wiesche; 1824.

22. Weinfeld RM, Olson PN, Maki DD, Griffiths HJ. The prevalence of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH) in two large American Midwest metropolitan hospital populations. *Skeletal Radiol.* 1997; 26: 222–225.

23. Žlnay D, Schultz P, Rovensky J. Modifikovaný priebeh reumatoidnej artritídy pri koincidencii s DISH (m. Forestier). *Rheumatologia.* 1997; 11(4): 195–200.

Článok doručen redakci: 22. 5. 2015

Článok prijat k publikácii: 15. 7. 2015

prof. MUDr. Ivan Rybár, PhD.

Klinika reumatológie LF SZU a NURCH

Nábr. I. Krasku 4, 921 01 Piešťany

ivan.rybar@nurch.sk