

# Az axiális és perifériás DEXA, valamint a perifériás kvantitatív ultrahang mérés paramétereinek vizsgálata DISH-ben

Kiss Csaba dr., Forgács Sándor dr., Paksy András dr. és Poór Gyula dr.

Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet, Budapest, Uzsoki utcai Kórház, Budapest, Semmelweis Egyetem, Budapest

**Összefoglalás:** Hipotézisünk szerint az enthesist érintő új-csont-képzés csak egyike a DISH-ben észlelhető csontelváltozásoknak. Mértük a csont minőségét és mennyiségét az enthesisnek megfelelően és enthesisen kívüli lokalizációban, DISH-es és egészséges kontroll csoportokban.

Jelen vizsgálatban a perifériás és axiális csontsűrűséget (BMD) az ultrahanghullám gyegülését (BUA) az ultrahanghullám sebességét (SOS) mértük 40 DISH betegben és az eredményeket 40 illesztett kontroll beteghez hasonlítottuk. DISH-es férfiakban az átlagos BMD értékét szignifikánsan magasabbnak ( $p \leq 0,01$ ) találtuk a lumbális régióban, mint a kontroll csoportban. Szignifi-

káns különbséget ( $p \leq 0,05$ ) találtunk a csoportok között az SOS tekintetében.

Lumbális szalagmeszesedés esetén DISH-es férfiakban és nőkben mért lumbális denzitás érték túlbecsült, ezért ilyen esetekben a combnyak vagy a distális radius denzitás értéke irányadó. A DISH-ben kvantitatív UH méréssel észlelt csontszerkezet, csontminőség-változás további kiterjedt, nagy esetszámú eset-kontroll vizsgálatokkal lenne megerősíthető.

Az eredmények alapján hipotézisünk igazolódott, vagyis DISH-ben az enthesisen kívüli régióban a csont különbözik az egészséges kontrollcsoportéhoz képest.

## EXAMINATION OF PARAMETERS OF AXIAL AND PERIPHERAL DEXA AND QUANTITATIVE ULTRASOUND MEASUREMENTS IN DISH

*It is hypothesised that enthesal new bone formation is only one of many changes involving bone in patients with DISH. We measured the amount and quality of bone at enthesal and non-enthesal sites in DISH and healthy control group. In the present study peripheral and axial bone mineral density (BMD) and broadband ultrasound attenuation (BUA), speed of sound (SOS) has been measured in 40 patients affected by DISH and the results were compared to those of 40 controls. In male DISH patients the mean value of BMD was significantly higher than that in controls at lumbar spine ( $p \leq 0,01$ ). There was significant difference between the two groups regarding SOS ( $p \leq 0,05$ ).*

*Ossification of the lumbar ligaments result in a falsely increased density in DISH. Therefore it is advisable to use values corresponding to the femoral neck or distal radius instead. The quantitative ultrasound data reflecting the changing bone structure and quality in men should be further justified and examined in large, case-control studies. According to the results we can justify the hypothesis that in DISH at non-enthesal sites the bone differs from bones of healthy controls.*

**A** diffúz idiopathiás skeletális hyperostosis (DISH) lényege a fokozott csontosodási hajlam (1). Az új csontképzés főként a szalagot, ízületi tokot, intervertebrális discus anulus fibrosusát és az íntapadást (enthesis) érinti, testszerte diffúzan (2).

A DISH az időskor egyik leggyakoribb mozgásszervi betegsége, mely a röntgendiagnosztikai kritériumok alapján elkülönül az ízületeket érintő degeneratív betegségtől, az osteoarthritis (OA), és elkülönül a szalagokat, enthesiseket érintő gyulladós reumatológiai betegségtől, a spondylarthritis ankylopoeticától (SPA) is. A nomenklaturában szereplő idiopathiás jelző a betegség okára, pathogenezisére utal, mely jelenleg sem tisztázott, noha az utóbbi évtizedben, a háttérben hormonális és/vagy metabolikus zavart tételeznek fel (3,4,5). Az enthesisek szisztémás csontosodása esetén valószínűsíthető az osteoblastok fokozott működése és a rostosporc enchondrális csontosodása. A csont turnover és remodeling szabályozásában résztvevő szisztémás és lokális faktorok, részben az osteoblastokra, részben az osteoclastokra hatva, minden bizonnyal kulcsszerepet játszanak a betegség kialakulásában. Littlejohn a DISH feltételezett szöveti hatásait szöveti lokalizáció szerint összegezte (6). A betegséget jellemző fokozott csontosodási hajlam, illetve új csontképzés az enthesisekben, a csontban és ectópiásan a lágyrészekben nyilvánulhat meg. A lágyrész-meszesedés leggyakrabban csipőprothesis-beültetést követően alakul ki, mely a prothetizált ízület funkcióját jelentősen rontja (7).

Az enthesisek, szalagok sejtjeiben citokinek transforming growth factor-béta (TGF-béta) és növekedési faktorok, platelet derived growth factor (PDGF-BB) hatására nuclear factor kappa B (NFkappaB) aktiválódik, mely a nem-differenciált mesenchymális sejtek differenciált osteoblastá válóérésének irányába hat (8). Az enthesisen kívül a csontot is érintheti a DISH. Elvileg a DISH a fiziológiás csontanyagcsere több pontján keresztül is kapcsolódhat. Lehetséges kapcsolódási pont a csont remodeling hormonális és lokális regulálása, az osteoblastok és osteoclastok közötti intercelluláris kommunikáció (RANK-RANKL), a TGF-béta superfamily segítségével a csontképzés indukciója, a leptin révén a csont-

tömeg hypothalamikus kontrollja, és a genetikus háttér (cbf1, Cfos, Fas gén stb). Ectópiás csontképzésben főként a bone morphogenic proteinek (BMP) szerepe emelhető ki.

Hypothesisünk szerint a DISH nemcsak az enthesiseket, hanem a normál csontot is diffúzan érinti, növelve annak sűrűségét. Feltevésünk igazolására eset-kontrollos vizsgálatot terveztünk. Mértük, összehasonlítottuk a DISH-es és egészséges kontroll csoport csontmennyiségét és csontminőségét enthesisen kívüli és belüli lokalizációban.

## ANYAG ÉS MÓDSZER

Az eset-kontrollos vizsgálatban 40 (20 férfi és 20 nő) DISH-es és 40 (20 férfi és 20 nő) egészséges, nem-DISH-es 45 év feletti egyént hasonlítottunk össze. A DISH-csoportban a férfiak és a nők átlagos életkora 55,0–9,1, illetve 62,2–7,4 év. Minden esetben oldalirányú háti és lumbális gerinc röntgen felvételeket készítettünk, a röntgen felvételeket a Resnick kritériumok szerint értékeltük. Az egészséges kontrollokat korban, nemből, body mass indexben (BMI) ezenfelül a nőket a menopauzától eltelt időtartamban is illesztettük (1. táblázat). Osteoarthritisra utaló klinikai és radiológiai tünetek esetén a beteget a kontroll csoportból és a vizsgálatból is kizártuk. A DISH és a kontroll csoport az osteoporosis fő rizikótényezői tekintetében nem különbözött egymástól szignifikánsan. A csontsűrűséget (bone mineral density, BMD) LUNAR DEXA (DPX-L és PIXI) mérőműszerrel a lumbális gerinc, a combnyak és a distális radius felett mértük. A csontminőséget a következő paraméterekkel (broadband ultrasound attenuation, BUA, speed of sound, SOS valamint a stiffness BUA-ból és SOS-ből származtatott paraméter) LUNAR Achilles kvantitatív UH mérőműszerrel a calcaneuson mértük.

## STATISZTIKAI ANALÍZIS

A két csoport között szignifikáns különbséget illetve korrelációt kerestünk a BMD abszolút értékek, T-score értékek (L1-4, combnyak, distális radius) valamint a

### 1. táblázat

#### A vizsgált DISH és egészséges kontroll csoportok általános jellemzői

	DISH	Kontroll
Esetszám	40	40
Férfiak/nők	20/20	20/20
Átlagéletkor férfiak (év)	55,0±9,1 (45-69)	55,7±8,4 (46-68)
Átlagéletkor nők (év)	62,2±7,4 (50-69)	62,0±7,1 (49-69)
Menopauza óta eltelt hónapok száma (hónap)	133 ±78 (12-323)	129 ±69 (10-284)
BMI* (férfiak/ nők) (kg/m <sup>2</sup> )	31,4±2,4/30,2±2,5	28,7±2,1/28,8±2,2

\*BMI = body mass index

## 2. táblázat

## Sznifikánsan eltérő csontparaméterek a DISH és kontroll csoportokban férfiaknál

	DISH férfi	Kontroll férfi	P
BMD L1-4 átlag	1,3125± 0,1208	1,1053± 0,1440	<0,01
T-score L1-4 átlag	0,6190± 0,9334	-0,7872± 0,9173	<0,01
SOS calcaneus átlag	1529 ±28,11	1571 ±23,59	<0,05

## 3. táblázat

## A DISH és a kontroll csoport denzitásértékeinek megoszlása a WHO kategóriák figyelembevételével

DISH	n	%
BMD > 1	9	22,5
-1 < BMD < 1	21	52,5
-2,5 < BMD < -1	6	15,0
BMD < -2,5	4	10,0
Total	40	100
<b>Kontroll</b>		
BMD > 1	4	10,0
-1 < BMD < 1	21	52,5
-2,5 < BMD < -1	8	20,0
BMD < -2,5	7	17,5
Total	40	100

csontultrahang SOS, BUA és Stiffness paraméterek vonatkozásában. A csoportok közötti összehasonlítást a Student-t teszt, és  $\kappa^2$  teszt segítségével végeztük. Az adatokat átlag  $\pm$  SD formában adtuk meg. Spearmann korrelációs koefficiens segítségével összefüggést kerestünk a csontparaméterek között.

## EREDMÉNY

A lumbális gerinc röntgenfelvételeit értékelve nőknél 20 esetből csak két esetben, férfiaknál 20 esetből tizennégy esetben észleltünk lumbális szalagmeszesedést. Sznifikánsan eltérő csontparamétereket találtunk DISH-es férfiaknál az átlagos BMD L1-4, az átlagos T-score L1-4 és az átlagos SOS esetében (2. táblázat). A WHO kritériumokat figyelembe véve nem volt szznifikáns különbség az egyes BMD kategóriákban az esetszámot illetően a DISH és egészséges kontroll csoport között (9) (3. táblázat). Korrelációt nem találtunk a DISH-es férfiak életkora és a lumbális denzitás paraméterek között. Negatív korrelációt észleltünk a DISH-es nők életkora és a combnyak denzitás között. DISH-ben nem találtunk korrelációt a combnyak BMD és calcaneus BUA között (0,342,  $p=0,06$ ).

## MEGBESZÉLÉS

A DISH az osteoporosis (OP) és az OA a három legelterjedtebb, az életkorral egyre gyakoribbá váló, krónikus mozgásszervi betegség. Mindhárom betegség előszerttel érinti a gerincet, de a vázrendszer bármely helyén előfordulhat. Következésképpen együttes előfordulásuk sem ritka. A DISH és OA gyakori előfordulásával di Girolamo foglalkozott (10). Vizsgálata szerint az intervertebrális porckorong kopása gyakran fordul elő DISH-ben, ami utal a klasszifikációs és a radiológiai diagnosztikus kritériumok különbségére. A vizsgálat alapján felveti, hogy a DISH hajlamosít porckorongkopásra, már a betegség kezdeti fázisában a fiziológiás gerincgörbületek korai modifikációja révén. OA és denzitás kapcsolatával a lumbális gerinc, a combnyak DEXA és a calcaneus UH paraméterek segítségével Carbonare foglalkozott (11). Vizsgálata alapján idősekben az osteophyták drámaian befolyásolják a lumbális denzitás értékeket, ezért a combnyak és a calcaneus vizsgálata javasolt idősekben. Jelen felmérésben a DISH és az osteoporosis kapcsolatát elemeztük. A DISH és törések kapcsolatát nagy beteganyagban még nem vizsgálták. A DISH és a csigolyatörés kapcsolata jelenleg esetismertetésekben alapszik (12). A DISH és a vertebrális deformitás kapcsolatát illetően saját vizsgálatainkra hivatkozhatunk (13). A DISH és a denzitás kapcsolatáról a nemzetközi irodalomban sporadikus közlések születtek (14). A szerzők részben hangsúlyozzák, hogy a DISH arteficiálisan megnöveli a lumbális régióban a DEXA mérőműszer által detektált csontásványianyag-tartalmat a denzitást (15). Di Franco perifériás DEXA vizsgálat segítségével, egészséges kontrollcsoporthoz képest, szznifikánsan magasabb distális radius denzitás értékeket észlelt DISH-es férfiak és nők vizsgálata során (16). Ez az eredmény Littlejohn teóriája mellett szól, aki feltételezi a csont enthesisen kívüli régiójában is a fokozott csontképzést. A DISH egy diffúz szisztémás megbetegedés, ahol valószínűleg mechanikus, keringési tényezők, lokális faktorok és szisztémás metabolikus faktorok játszanak szerepet a jellegzetes új csontképzésben. Mások nem találtak különbséget a DISH betegek és az egészséges kontroll csoport BMD értékei között (14). A vizsgálatunkban kimutattuk, hogy az enthesisnek megfelelően a lumbális denzitás és lumbális T-score DISH-es férfiakban az egészséges kontrollhoz képest szznifikánsan magasabb, és az életkorral nem kor-

relál, ami valószínűleg arteficiális és az elmeszesedett elülső szalag hatása. A lumbális denzitás növekedését csak férfiakban észleltük, mivel a háti szalagmeszesedés a férfiakban a lumbális szakaszra is leterjedt. Nőknél 20 esetből csak két esetben, férfiaknál 20 esetből tizennégy esetben észleltünk lumbális szalagmeszesedést. DISH azonban nem társult magasabb denzitás értékekkel enthesisen kívüli lokalizációban a combnyak és distális radius területén mérve. A DISH-es férfiakban szignifikánsan emelkedett calcaneus SOS értéket találtunk, ami a megváltozott strukturális tulajdonsággal és csontminőséggel magyarázható. Ezt a csontminőség-változást DISH-es nőkben nem észleltük. A férfiakban gyakrabban és súlyosabb fokban jelentkezik a DISH, melynek oka nem ismert. Nagyobb beteganyagban a férfiakban észlelt csontminőség, csontszerkezet-változás talán nőkben is észlelhető lenne. Littlejohn elképzelésének megfelelően, vizsgálatunk alapján az enthesisen kívüli csontban észlelhető változás nem a denzitást, hanem a csontminőséget, csontszerkezetet érinti inkább.

## IRODALOM

- 1 Forestier J., Rotes-Querol J.: Senile ankylosing hyperostosis of the spine. *Ann Rheum Dis* 1950.9.321-30.
- 2 Resnick D, Shaul RS, Robins JM.: Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH): Forestier's disease with extraspinal manifestations. *Radiology* 1975.115.513-524.
- 3 Forgács S.: Hyperostotische Knochenveränderung bei Diabetikern. *Der Radiologe* 1973.13.167-173.
- 4 Forgács S.: Diabetes mellitus and rheumatic disease. *Clin Rheumatol* 1986.12.729-753.
- 5 Kiss C., Szilágyi M., Paksy A., Poór Gy.: Risk factors for diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: A case-control study. *Rheumatology* 2002.41. 27-30.
- 6 Littlejohn G.O.: More emphasis on the enthesis. *J Rheumatol.*1989.16.1020-1022.
- 7 Nilsson O.S., Persson P.E.: Heterotopic bone formation after joint replacement. *Curr Opin Rheumatol.* 1999.11.127-131.
- 8 Kosaka T., Imakiire A., Mizuno F., Yamamoto K.: Activation of nuclear factor kappaB at the onset of ossification of the spinal ligaments. *J Orthop Sci.* 2000.5. 572-578.
- 9 World Health Organisation. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. WHO technical report series 843. Geneva: WHO,1994.
- 10 di Girolamo C., Pappone N., Rengo C., Miniero E., Crisci C., Olivieri I.: Intervertebral disc lesions in diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH). *Clin Exp Rheumatol.* 2001.19.310-312.
- 11 Carbonare L.D., Giannini S., Sartori L., Nobile M. et al.: Lumbar osteoarthritis, bone mineral density, and quantitative ultrasound. *Aging Clin Exp Res.* 2000.12.360-365.
- 12 Fardon D.F.: Odontoid fracture complications ankylosing hyperostosis of the spine. *Spine.* 1978.3.108-112.
- 13 Kiss C., Szilágyi M., Felsenberg D., Silman A., O'Neill T.W., Poór Gy.:The relationship between vertebral deformity and diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. 5th Annual Congress of the European Society of Musculoskeletal Radiology. *Eur Rad.* 1999. 9. C14.
- 14 Troillet N., Burckhardt P., Gerster JC.: Etude contrôlée du métabolisme phosphocalcique et de la densitométrie osseuse de l'avant-bras au cours de la maladie de Forestier. *Rhumatologie.* 1992.44.150-152.
- 15 Schwartz J.B., Rackson M.:Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis causes arteficially elevated lumbar bone mineral density measured by dual X-ray absorptiometry. *J Clin Densitom.* 2001.4.385-388.
- 16 Di Franko M., Mauceri M.T., Sili-Scavalli A., Lagnocco A., Ciucci A.: Study of peripheral bone mineral density in patients with diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. *Clin Rheumatol.* 2000.19.188-192.