

A Forestier betegség pathomorphológiája

Józsa László dr.

Összefoglalás: A ligamentum longitudinale anterius Forestier betegségben bekövetkező elcsontosodását mikroszkópos, polár-mikroszkópos és pásztázó elektronmikroszkópos módszerekkel vizsgálta recens cadaver és ásatag anyagból (10-12. század) származó gerinceken. A képződött csont fonatos szerkezetű, és morphológiájában nem hasonlít a szervezetben fiziológias körülmények között fellelhető (corticalis és szivacsos) csont struktúrájához. A ligamentumban feltehetően primer angiogén úton képződött csontszövet architektúrája a műtéti heggekben kialakult metaplasziás csontéhoz hasonló.

PATHOMORPHOLOGY OF BONE STRUCTURE OF THE LIGAMENTUM FLAVUM IN FORESTIER DISEASE

The study was performed on recent male cadavers and archeological (11th-12th century) male skeletons with microscopic, polarization-microscopic and scanning electron microscopic methods. Ossification takes places in the ligamentum longitudinale anterius of spine under certain conditions of unknown nature. Ossification of this ligament have the following characteristics: 1) The metaplastic bone show plait architecture. 2) The structure of newly formed bone is similar to the ossifying surgical cars. 3) The collagen framework of bone lamellas crossed each other. The author hypothetise, that the metaplastic bone wich primer angiogen way occur in ligamentum flavum.

Forestier és Rotes-Querol 1950-ben hyperostosis ankylotica néven írták le a később róluk elnevezett megbetegedést. Klinikai és röntgen-morphológiai képét elkülönítették a gerinc más, ugyancsak összecsontosodással járó elváltozásaitól. A radiológiai diagnosztikus kritériumokat Forgács (1972, 1973, 1995), valamint Resnick és mtsai (1975), az őskortani kórisme feltételeit Crubézy (1989) foglalták össze. A kórkép elkülönítése óta eltelt hat évtizedben számos epidemiológiai, röntgen-diagnosztikai, az anyagcsere elváltozásai, genetikájával, klinikai tüneteivel és kezelési lehetőségeivel foglalkozó tanulmány jelent meg. Érdekes módon a szerzők többsége (mind a recens, mind az ásatag anyagon) megelégedett a makropathológiai, illetve röntgen-morphológiai vizsgálatokkal és alig akadt kutató, aki bonctermi, vagy műtéti anyagon szövettani elemzést végzett volna, finomszerkezeti, hisztokémiai, immunhisztológiai megfigyeléseket pedig nem ismerünk. Ezért fordulhatott az elő, hogy a témával foglalkozók egy része, felváltva használja a szalag elmeszesedés, illetve a szalag elcsontosodása kifejezéseket, anélkül, hogy a mikroszkópos eltérésekkel tisztában lennének.

Boachie-Adjei és Bullough (1987) huszonegy, Forestier kóros cadaver makroszkópos elváltozásainak leírását adják, összehasonlítva a klinikai (testsúly, vércukor, illetve cukorbetegség stb.) adatokkal. Hisztológiai megfigyeléseikről nem tesznek említést. Kotrych és mtsai (2008) harminchat, Forestier kóros idős férfi klinikopathológiai és csontanyagcsere vizsgálatáról számolnak be, anélkül, hogy a mikroszkópos eltérésekre kitértek volna. Resnick

és Niwayama (1976) 100 páciens radiológiai, és 215 cadaver bonctani, és szövettani feldolgozását végezték el. A kórkép kezdeti stádiumában hypervascularitást, idült lobsejtes beszűrődést, a ligamentum longitudinale anterius focalis ossificatioját, az annulus fibrosus degenerációját, az annulus perifériás rostjainak L, T, vagy Y alakú, anterolateralis extenzióját figyelték meg. Fornasier és mtsai (1983) megállapították, hogy az elülső hosszú szalag elcsontosodása több gócból indul ki, a heterotopias csontszigetek a csigolyatest középső részének vonalában kezdenek kialakulni, disztális és proximális irányba terjednek, de korai stádiumban nincsenek összefüggésben a csigolyatestek corticalisával. Ono és mtsai (1999) a ligamentum longitudinale posterius és anterius kóros eltéréseit négy pontban foglalták össze: 1. Az ectopias csontképződés a szalagok állományában történik. 2. A csontosodást megelőzően fibrocartilagosus szigetek alakulnak ki a szalagokban, a rostos alapszövet felszívódása, erek benövése követi egymást. 3. Az elcsontosodás a ligamentum hyperplasiájával és sejtproliferációval jár együtt. 4. A szalagok elcsontosodása nincs összeköttetésben a csigolyák csontkérgével. Mindezekben a folyamatokban a BMP (= bone morphogenic protein) és TGFβ (= transforming growth factor beta) játsszák a kulcsszerepet. Fournié (2004) a spondylarthropathiák szöveti képét hasonlította össze. Claudepierre és Voisin (2005) az enthesis (= az in, szalagok, ízületi tok csontba való átmenetének helye) gyulladás pathokémiai és szövettani eltéréseinek kialakulásáért az életkort, és elsősorban mechanikus hatásokat tesznek felelőssé.



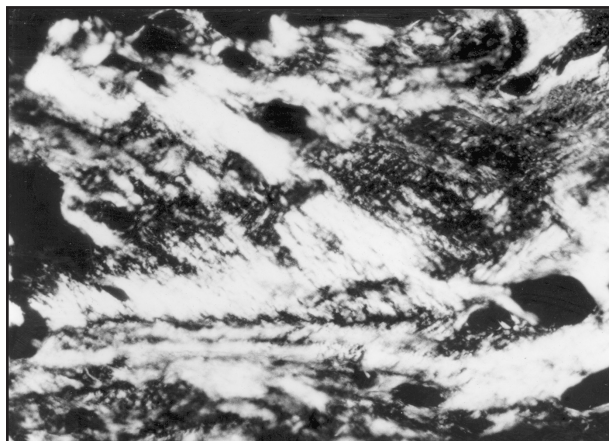
1. kép. A lig. longum anterius elcsontosodott az V-XI thoracalis csigolyák között. Zsámbéki premontrei kolostor temetője, 11-12. század. A felvétel átengedését. Hajdu Tamásnak (ELTE Embertani Tanszék) köszönöm.

Vizsgálataim célja a Forestier kórban kialakult heterotop csontképződés szerkezetének és elektronmikroszkópos képének elemzése.

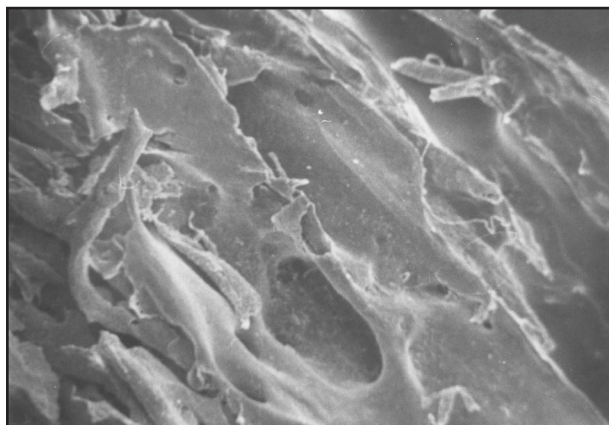
ANYAG ÉS MÓDSZER

Két idős férfi (72 és 77 évesek) boncoláskor eltávolított csontos ligamentum longitudinale anteriusát, valamint öt, ásatag anyagból származó férfi ossificált szalagrészletét vizsgáltam. Ez utóbbiak 10-12. századi hazai sírkertekből kerültek elő, nem és kormeghatározásuk Nemeskéri és mtsai (1960), valamint Éry és mtsai (1963) komplex módszerével történt. Valamennyi skeleton 60 évesnél idősebbnek bizonyult. A középkori vázleletek a Természettudományi Múzeum Embertani Tárának gyűjteményében vannak.

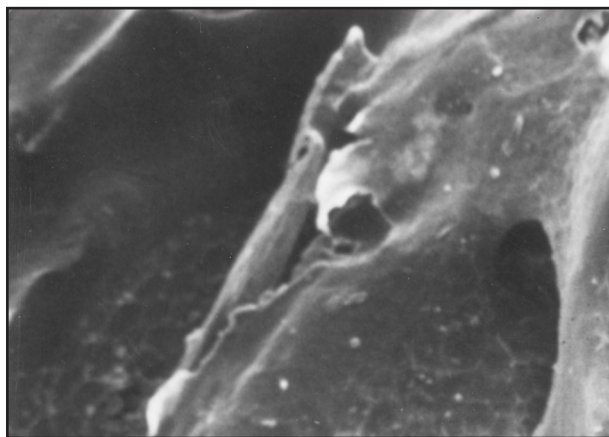
Sztereomikroszkópos vizsgálatra az ásatag anyagból származó csontrészeket, előkezelés nélkül Zeiss Bioplast sztereomikroszkóppal 5-10 x nagyítással tekintetem át.



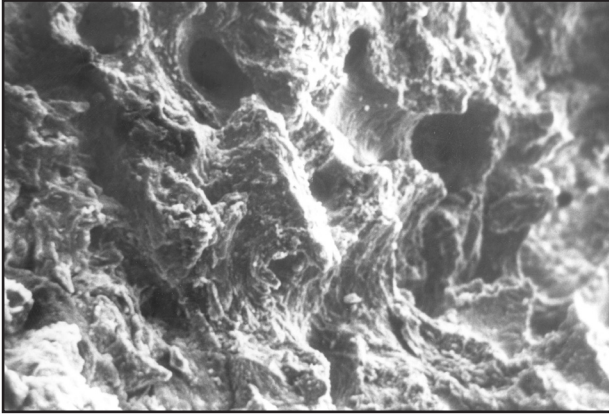
2. kép. A lig. longum ant. polármikroszkópos képében szokatlan kollagén szerkezet látszik, ami nem hasonlít sem a gerendás, sem a corticalis csont kollagén vázához. A képből arra lehet következtetni, hogy a vízszintes irányú (a kép alsó és felső részein látható) csontlemezt keresztez egy másik, az előbbiekre csaknem merőlegesen elhelyezkedő lamella. Pikroszürizusz festés + polarizációs mikroszkópos felvétel. 100 x nagyítás.



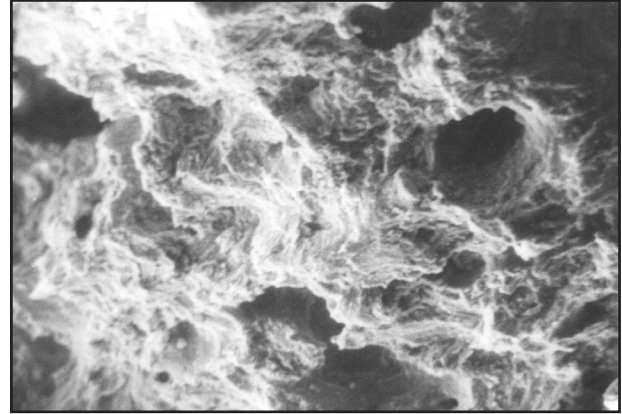
3. kép. A csontos lig. longitudinale anterius pásztázó elektronmikroszkópos képén lemezes, de Havers csatornákat nem képező csontszövet látszik. Recens anyag. SEM. 420 x alapanagyítás.



4. kép A szalagban képződött csontban kisebb ércsatornák (nyíl) mutathatók ki. Recens anyag. SEM 1020 x alapanagyítás.



5. kép. Az elcsontosodott lig. longum anterius keresztmetszeti képen üregek látszanak, (ércsatornák?).. Átátsási anyag. SEM 107 x alapnagytítás.



6. kép. Az elcsontosodott szalag felületén a fonatos csontra jellegzetes, kereszteződő rostnyalábok figyelhetők meg. Átátsási anyag. SEM 240 x alapnagytítás.

Szövetteni vizsgálathoz kb. 5x5 mm nagyságú, a szalag teljes vastagságát tartalmazó csontrésztletet (minimálisan 2-2 mintát) vettünk ki, mind a recens, mind az ásatag gerincekből. A szövetdarabokat pufferolt (pH 7,4) formalinban fixáltuk, majd kimosásukat követően EDTA oldatban méisztelenítettük. A decalcinált anyagból hosszanti- és keresztmetszeti blokkokat vágunk. Paraffinos beágyazásuk után 5-6 µm vastag metszeteket készítünk, s Masson trikróm és pikroszírúsz oldattal festettük meg. A pikroszírúsz festésű preparátumokat mind fény-, mind polarizációs mikroszkóppal vizsgáltam és fényképeztem.

Pásztázó elektronmikroszkópos (SEM) vizsgálatokhoz hasonló méretű mintákat vágunk ki, pufferolt (pH 7,4) glutáraldehid oldatban fixáltuk, pufferes kimosást követően felszálló alkohol-soros víztelenítést végeztünk. Ezután a szövetdarabokat kritikuspont szárítóval (Balzers, Liechtenstein) desiccaltuk, majd felületüket aranygőzzel vontuk be. Vizsgálatuk és fényképezésük TESLA BS 300 típusú pásztázó elektronmikroszkóppal történt. A vizsgálatok az egykori Országos Traumatológiai Intézetben, az azóta megszüntetett Pathológiai Osztály elektronmikroszkópos laboratóriumában történtek.

Kontroll vizsgálatokhoz öt darab, műtétilag eltávolított, sebési hegben keletkezett csontrészek szolgáltak. Ezek hisztológiai feldolgozása megegyezett a fentiekben leírtakéval.

MEGFIGYELÉSEK

1. Makroszkópos megfigyelések: A recens anyag: a thoracolumbalis szakaszon 4 illetve 6 csigolyára kiterjedő ankylosist láttunk. Az ásatag csontanyagban két esetben a háti, kettőben az ágyéki egyben a thoracolumbalis részen, 4-7 csigolyán alakult ki az összecsontosodás. Valamennyi alkalommal a típusos „gyertyacsorgásos” kép mutatkozott (1. kép). Mindkét recens és az ásatag gerincek közül három esetben röntgen. vizsgálat is történt.

2. Sztereomikroszkópos kép: A kis nagyítású képen a felület egyenetlen, részben hullámos, részben apró csontgumók látszanak. Ezek mérete 1 mm-től, akár 5x5 mm nagyságig terjed. Úgy vélem, ha ilyen méretűek képződnek a nyaki szakaszon, morfológiai magyarázatát adhatják a gyakorta jelentkező dyságiás panaszoknak. A csontos ligamentum felületének sztereomikroszkópos képe nem felel meg sem a corticalis, sem a szivacsos csontállományénak, viszont feltűnő hasonlóságot mutat a műtéti hegben keletkező metaplasziás csontlemezzel.

3. Fénymikroszkópos vizsgálatkor tömör, fonatos szerkezetű csont látszik. A recens anyagban megállapítható volt, hogy nem képeződik a corticalisra jellemző csatornarendszer, gyakran az osteocytá lacunák üresek voltak. Sem gerendázat, sem Havers csatornák nem ismerhetők fel, néhol azonban egy-egy ércsatorna figyelhető meg. A szalagban kialakult csontszövet lap szerint kötődik a csigolya periosteumához, de attól (szerkezete révén) elkülöníthető. A polármikroszkópos képen a kollagén váz szokatlan elrendeződése mutatható ki (2. kép).

4. Pásztázó elektronmikroszkópos megfigyelés megerősítette a korábbi észleléseket. A hosszanti orientációjú anyagban rendezetlen lemezrendszer látszott (3. kép) a lamellák között nagy, szabálytalan alakú üregekkel. A csont lemezek egyenlőtlenek, olykor kagyló-alakúak, felületükön helyenként megfigyelhető a hosszirányú rendezettséget mutató kollagén váz (4. kép). A keresztmetszeti képen a tömör csontrészek között kerekded, ovális, vagy szabálytalan alakú üregek (feltehetően ércsatornák) figyelhetők meg (5. kép). A csont kollagén struktúrája nem hasonlít sem a gerendás, sem a corticalis csontéhoz (6. kép). A mikroszkópos és elektronmikroszkópos képek egybevetésével olyan térszerkezet tétélezhető fel, amelyben a hullámos lefutású csontlemezek kereszteznek, átfedik egymást fonatos struktúrát alakítva ki. A Forestier kórban képződő szalag elcsontosodás architektúrája igen hasonló (de nem teljesen azonos) a kontrollként vizsgált, műtéti hegben képződött metaplasziás csontéhoz.

MEGBESZÉLÉS

A Forestier kóros elcsontosodott szalagrészek szövettani vizsgálata igen ritkán történik meg, polármikroszkópos és elektronmikroszkópos megfigyelésekről pedig nem találtam beszámolót. Ennek következménye, hogy az irodalomban nagy zavar uralkodik, egyesek (helytelenül) a ligamentum elmeszesedéséről, mások (helyesen) elcsontosodásáról szólnak, sokan pedig keverik a két fogalmat és felváltva, szinonimaként használják azokat. Nemcsak a saját megfigyelések, hanem valamennyi mikroszkópos elemzés arra utal, hogy a meszesedés kizárható, ami pathologiai értelemben amorf mészlerakódást jelent és idegentestek, vagy necroticus góccok körül, ritkán ismeretlen okból (például mézsköszvény) jön létre. A szalagban képződött csont fonatos szerkezetű, ilyen struktúra többnyire a metaplasziás csontosodásban alakul ki, valószínűleg primer angiogén úton (ritkán osteomyelitissal szövődött callus-képződésben is megfigyelhető). A csontosodás említett formája mellett szól, hogy azok a szerzők, akik a betegség korai stádiumát tudták vizsgálni, hypervascularisatióról számolnak be (Resnick és Niwayama 1976, Ono és mtsai 1999). A mikroszkópos és finomszerkezeti kép alapján mind az enchondralis, mind a desmalis csontképződés lehetősége elvethető. A klinikai megfigyelések szerint a Forestier kóros betegekben fokozott a heterotopiás csontképződési hajlam, mind sebészi hegekben, mind ízületi protézisek körül (Bundrick és mtsai 1985, Weiss 1985).

A Forestier betegség nem kizárólagosan human kórkép, az ember megjelenése előtt élt állatokon is kimutatható (Józsa 2006, Józsa és Forgács 2009), makroszkópos és radiológiai képében, lokalizációjában megegyezik az emberi elváltozásával (Rothschild és mtsai 1993). Érdekes lenne tudni hogy az őshüllők lig. longum anterioris-ának elcsontosodása szerkezetében hasonlít-e az emberéhez?

A Forestier szindrómás betegekben kimutatott anyagcsere zavarok (diabetes, emelkedett húgysav szint, stb.) nem magyarázzák a fokozott heterotopiás csontképződési hajlamot (De Vlam és mtsai 2006). A mechanikus igénybevétel ugyancsak nem indokolja az enthesisek hyperostosisát. Az a tény, hogy a szalagban kialakult csont szerkezete nem hasonlítható a szervezetben fiziológiás körülmények között meglévő csontéhoz, azokat a megfigyeléseket látszik igazolni, amelyek a csontképződést irányító gének eltéréseit mutatták ki (Inamasu és mtsai 2006, Kong és mtsai 2007).

IRODALOM

Boachie-Adjei O., Bullough PG.: Incidence of ankylosing spondylitis of the spine (Forestier's disease) at autopsy. *Spine*, 12, 739-743 (1987)

Bundrick TJ., Cook DK., Resnick CS.: Heterotopic bone formation in patients with DISH following total hip replacement. *Radiology*, 165, 595-597, (1985)

Claudepierre P., Voisin MC.: The entheses: histology, pathology, and pathophysiology. *J. Bone Spine*, 72, 32-37, (2005).

Crubézy E.: Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: diagnosis and importance in paleopathology. *J. Paleopathol.* 3, 107-118 (1990)

Éry K., Kralovánszky A., Nemeskéri J.: Történeti népesség rekonstrukciójának reprezentációja. *Anthrop. Közl.* 7, 41-90, (1964)

Forestier, J., J. Rotes-Querol: Senile ankylosing hyperostosis of the spine. *Ann.Rheum.Dis.* 9, 321-330. (1950).

Forgács S.: A csont-ízületi rendszer elváltozásai cukorbetegségben *Orv. Hetil.* 113, 363-369. (1972.).

Forgács S.: Wirbelsäulen- und Schaedelhyperostose bei Diabetes. *Diagnostik* 5., 367-370. (1972)

Forgács S.: Hyperostotische Knochenveränderung bei Diabetikern. *Radiologe* 13, 167-173. (1973).

Forgács S.: Diffuz hyperostosis szindróma. *Osteol. Közl.* 3, 10-18, (1995)

Fornasier VL., Littlejohn G., Urowitz MB.: Enthesial new bone formation: the early changes of spinal diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. *J. Rheumatol.* 10, 937-947 (1983)

Fournié B.: Pathology and clinico-pathologic correlations in spondylarthropathies. *J. Bone Spine*, 71, 525-529, (2004)

Hajdu T, Fóthi E., Évinger S.: Ízületi elváltozások a zsámbékpremontrei templom lelőhelyről. *Osteol. Közl.* 16, 19-25, (2006)

Inamashu J., Gulot BH., Sachs DC.: Ossification of the posterior longitudinal ligament: an update on its biology, epidemiology and natural history. *Neurosurgery*, 58, 1027-1039, (2006).

Józsa L.: *Paleopathologia. Elődeink betegségei.* Semmelweis Kiadó, Budapest. 2006.

Józsa L., Forgács S.: A Forestier betegség története. *Osteol. Közl.* 17, 174-180, (2009).

Kong G., Ma X., Li P. et al.: COLBA-1 polymorphism associated with ossification of the ligamentum flavum and ossification of the posterior longitudinal ligament. *Spine*, 32, 2834-2838, (2007).

Kotrych D., Bohatyrewicz A., Wozniak W. et al.: The new bone formation and bone metabolism in Forestier disease. *Chir. Nazradow Ruchu Ortop. Pol.* 73, 101-106, (2008) /Lengyel nyelven, angol összefoglalóval/.

Nemeskéri J., Acsádi Gy.: History of human life span and mortality. Akadémiai Kiadó. Budapest, 1970.

Ono K., Yonenubu K., Miyamoto S., et al.: Pathology of ossification of the posterior longitudinal ligament and ligamentum flavum. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 359, 18-26, (1999).

Resnick D., Shaul S., Rubins J.: Diffuse idiopathic hyperostosis (DISH): Forestier's disease with extraspinal manifestations. *Radiology*, 115, 513-524, (1975)

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

Rothschild MB., Martin LD.: *Paleopathology. Disease in fossil records.* CRC.Press, Boca Raton-Ann Arbor-London-Tokyo, 1993.

De Vlam K., Lories RJ., Luyten FP.: Mechanism of pathologic new bone formation. *Curr. Rheumatol. Rep.* 8, 332-337, (2006)

Weiss GM.: Ossifying surgical scar in Forestier's disease. *Int. Surgery.* 70, 273-278, (1985)

Köszönetnyilvánítás: Ezúton is szeretném megköszönni Hajdu Tamás anthropológusnak (ELTE Embertani Tanszék), hogy rendelkezésemre bocsátotta a Forestier-kóros gerincről készült felvételét.