

Arthritissel összefüggő törési kockázat

Mester Ádám dr.

Jelen cikk az ESSR (European Society of Musculoskeletal Radiology) 2017. június 15–17. évi kongresszusán (Bari, Olaszország) felkért referátum alapján készült. Ezért a magyar szöveg mellett az angol szöveg is lapunk hasábjain olvasható.

Összefoglalás: A gyulladással sokizületi betegségek steroid terápiból adódó törési kockázat növekedése ismert tény. A felkért referátum célja az volt, hogy az ettől függetlenül fennálló egyéb törési kockázatot befolyásoló tényezőket is elemezze. A vonatkozó irodalom áttekintése alapján nyilvánvaló, hogy a gyulladással járó folyamatok közvetlen csontkárosításai önmagukban is 2–3-szor nagyobb mértékben fokozzák a törési kockázatot – és ehhez társul még a BMC (bone mineral content) csökkenés miatti kockázat növekedés is. Ennek során összeadó kockázatokkal kell számolni.

ARTHRITIS RELATED FRACTURE RISK

While steroid therapy related fracture risk of polyarticular arthritis diseases is well known, further more independent factors have influence on risk as well. Invited referate lecture had the aim to analyze these influencing factors. Numerous publications show that inflammatory processes related bone changes independently of BMC increase the fracture risk by 2 fold, 3 fold and both mechanisms BMC and inflammation have superimposing rise of fracture risk.

Arthritissel szenvedő betegek további fájdalom tüneteit okozhatják törések, okkult törések, társulhatnak ehhez avascularis nekrozisok is.

Fokozott törési kockázatot többféle betegség és állapot okozhat:

- a gyulladással járó betegséggel összefüggő periartikuláris osteopenia, osteoporosis
- a gyulladással járó betegséggel összefüggő szisztémás osteopenia, osteoporosis, továbbá a mozgási aktivitás csökkenése miatt létrejövő mésztartalom fogyatkozás
- gyógyszeres kezelés (kortikosteroid) okozta másodlagos osteoporosis
- a gyulladással járó betegséggel összefüggő mikrocirkulációs deficit és hypoxia
- biomechanikai okok, tengely deviációk miatt kialakuló részleges ízfelszíni túlterhelések okozta fáradásos törések
- járásbizonytalanság gyakran kíséri az alsó végtag ízületek érintettségét, ez csökkent mozgási aktivitással jár, társulva a testtartási instabilitás miatti elesési kockázat növekedéssel. Ehhez agyi vasculitis okozta végtag koordinációs zavarok is csatlakozhatnak.

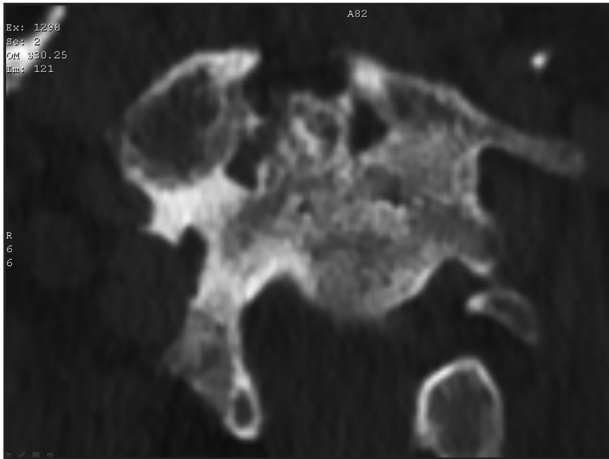
Kétségtelen és közismert, hogy a tartós kortikosteroid kezelés szövődésményeként porotikus deformitások alakulnak ki. Az életkor ettől független további kockázati

tényező (*Naganathan*). A csontállomány kalciumtartalom fogyatkozása (BMD, bone mineral density) önmagában mérsékelt fokú tényezőnek mutatkozott, ha ezt az életkorral és a kortikosteroid adagolással összehasonlítva elemezték. Ez arra utal, hogy további tényezőket is keresni kell.

Rheumatoid arthritises (RA) betegek életkor szerinti egészségesekkel történt összehasonlítás alapján önmagában a gyulladással járó betegség miatt fokozott esési kockázattal. Ez növekszik a betegség fennállásának időtartamával, a kortikosteroid kezelésük időtartamával, az osteopenia / osteoporosis mértékével, a mozgási fogyatékosság mértékével, életkorukkal, a csökkent mozgási aktivitásukkal, női nemhez tartozásukkal, szorítóerejük gyengülésével, valamint testtömegük csökkenésével (*Michel*).

Apostmenopausas RA-es betegek adekvát antiporotikus kezelésével részben csökkenthető a törési kockázatuk (*Coulson*).

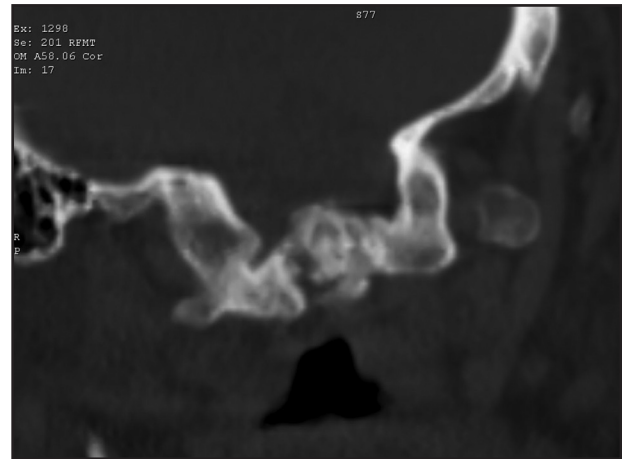
A csigolya deformitások nem korlátozódnak a spondyloarthritises (SpA) betegcsoportra, RA-es betegekben 2x, 3x nagyobb mértékben találták, mint a korban illesztett kontroll csoportban (*Ørstavik*), és feltűnő, hogy ez a kortikosteroid terápia időtartamától független volt.



1. kép. SPA-RA overlap beteg dens csúcs eróziója, a dens bázis törése, excentrikus dens látható coronalis metszetben.

Csípőtáji törésekre vonatkozóan RA-es betegek törési kockázata duplájára növekszik (*C. Cooper*). Ennek a növekedésnek oka az ízületi funkciózavar volt, a kortikosteroid adagolás ezt nem befolyásolta számottevő mértékben. Ezzel szemben az arthrosis okozta funkció zavar önmagában nem okoz fokozott kockázatot (*Cumming*). Fáradásos combnyaktörés nemritkán fordul elő RA-es betegek esetében, ortopédiai beteganyagban a betegség előfordulási arányához (0,5–1%) képest aránylag magas (8%) arányban (*Strömqvist*). A törési kockázat RA-es betegek esetében 3x magasabb, mint kontroll populációban (*Huusko*).

A törési kockázat mértékének összefüggése az életkorral, nemi hovatartozással, az RA fennállásának időtartamával és súlyosságának indikátoraival, valamint az általános klinikai kockázati tényezők kerültek összehasonlításra a törés lokalizációjával: csípő, medence, csigolya, humerus, tibia magas kockázatot, radius és ulna törés alacsony kockázatot mutatott (*Staa*). Női rheumatoid arthritis esetében a csigolya törés kockázata duplájára növekszik (*Brennan*). Férfi RA esetében C-reaktív protein, térd protézis, magasabb HAQ (health assessment



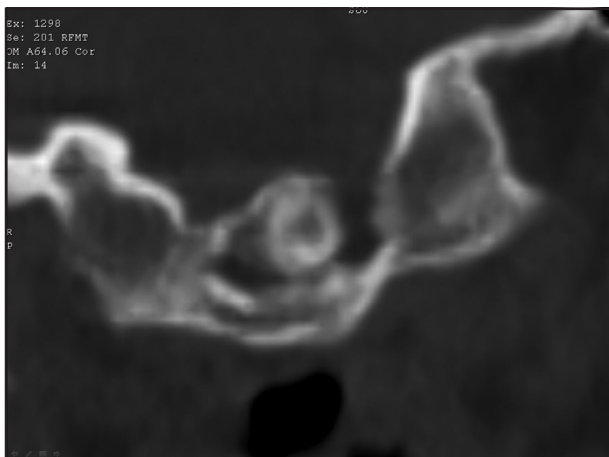
2. kép. A denstövében jobb oldalon elmozdult törés keresztmetszeti képe.

questionnaire) score és a napi kortikosteroid dózisok növelik a klinikai csigolyatörések kockázatát (*Furuya*). Juvenilis rheumatoid arthritisben szenvedő lányokban, akik nem kaptak kortikosteroid kezelést, a pubertáskor után a BMC (bone mineral content) 16%-os csökkenést mutatott a kortársakhoz képest (*Carol*).

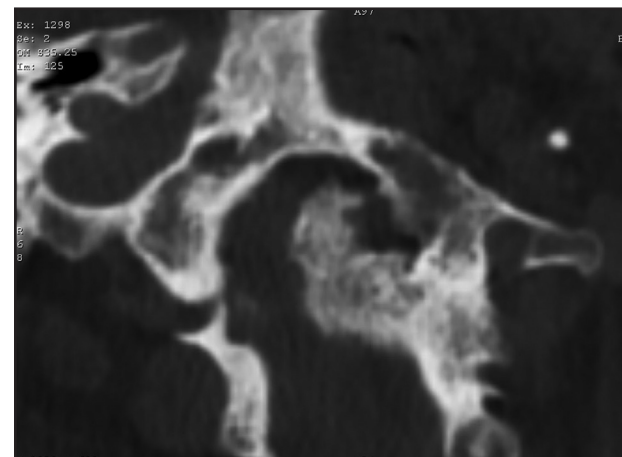
A metabolikus eltérésektől független törési kockázat növekedés a gyakoribb elesésekből adódik. Ez az alsóvégtag funkciógyengüléssel és koordináció zavarával áll összefüggésben (*C. Armstrong*).

Erősfokú összefüggés mutatkozik a gyulladás és a csontanyagcsere között (Bruneck study / *Schett*).

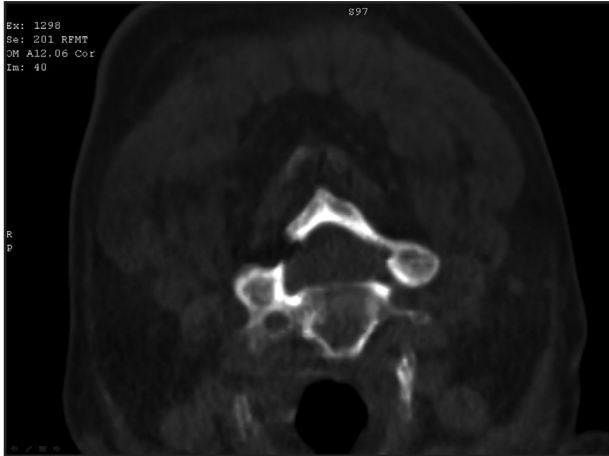
A CRP szint egyéb eltérésektől függetlenül önmagában is kockázat fokozódást mutatott nem traumás törések vonatkozásában. Ajánlások születtek BMD értékek preventív méréseire és javasolják a röntgen morfometria alkalmazását is RA és/vagy SPA betegcsoportokban, mivel önmagában a gyulladással számos csontszerkezeti eltérést okoznak, ezen belül is kitüntetett mértékben a remodeling vonatkozásában (*Sambrook*). Ezek a tényezők összeadódóan növelik a törési kockázatot.



3. kép. A dens keresztmetszeti képe, jobb oldalon elmozdított annularis ligamentum látható és a dens excentrikus, balra deviált helyzete ábrázolódik.



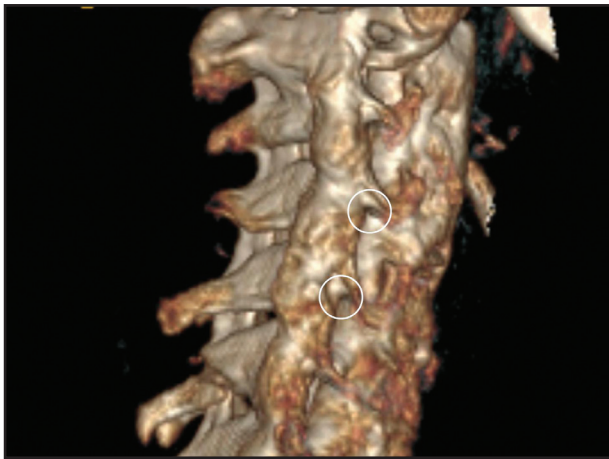
4. kép. A dens bal oldali kontúrján marginális eróziók láthatók coronalis metszetben.



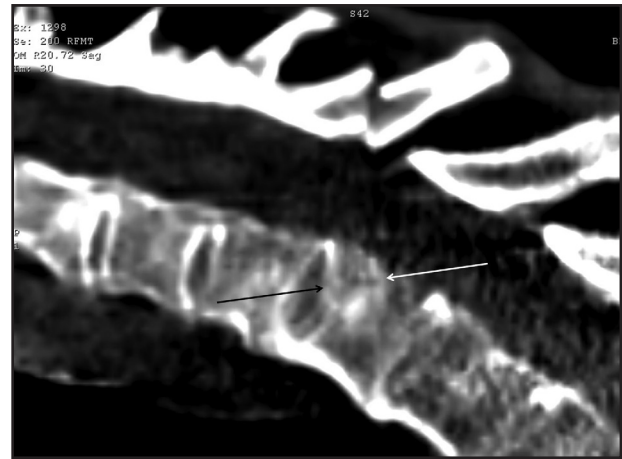
5. kép. C.4 traumás ív szakadás keresztmetszeti képen.



6. kép. C.5 traumás ív szakadás keresztmetszeti képen.



7. kép. a C.4 és C.5 ív szakadások 3D felszín-rekonstrukcióval ábrázolt képe.



8. kép. A Th.1 korpuz törése látható ékdeformitással és kóros kyphotikus gibbus képződéssel sagittális síkban rekonstruált CT képen.

Az SPA-es betegek gerinc és a csípő osteopeniája, osteoporosisa miatti törési kockázat növekedés nagyobb mértékű, mint amit csupán a BMD csökkenés magyarázna: a normális populációval összehasonlítva a betegség fennállásának időtartama mutatkozik szignifikáns tényezőnek (Mitra). Az osteoporosis strukturális eltéréseinek súlyossága az SPA fennállásának hosszával nagyobb mértékben mutat összefüggést, mint a BMD értékekkel (Ghozlani). A gerinctörések gyakorisága SPA-es betegekben gyakoribb, mint az átlag populációban. Ez nem csupán a csontfogyatkozás miatt van így, hanem azért is, mert ehhez a gerinc rigiditása és a testtartás instabilitása további tényezőként társul. A törések a nyaki gerincen és a thoraco-lumbalis átmenetben a leggyakoribbak. Leggyakoribb törés a nyaki gerinc régióban és a thoraco-lumbalis átmenetben történnek. Ennek nyilvánvaló oka a hyperextenzió / flexió biomechanikai tényezők befolyása a statikai viszonyokra (Chaudhary).

A törési kockázat növekedése önmagában a szisztémás gyulladásos betegségek mechanizmusából adódó közvetlen károsodások következménye, mely a csontanyagcserét és ezen belül a remodeling folyamatot érinti. Ennek következményeihez társul továbbá a BMD csökkenés is. Ez magyarázza, hogy a hatékony gyulladáscsökkentés közvetlen csonthatása pozitív eredményt hoz (Briot).

KÖVETKEZTETÉSEK

- a radiológus és klinikus közös felelőssége nyilvánvaló azon esetekben, amikor röntgen felvételen nem látszik ugyan törés, de a klinikum okkult törésre utal.
- triviális traumás eseményeket is komolyan kell venni, akut esetekben MRI, HRCT, csont izotóp vizsgálat segíthet, valamint követéses röntgenfelvételek is szükségesek.
- preventív gerinc röntgen morfometria alkalmazásával, valamint gerinc és csípő BMD mérésekkel a törési kockázat csökkenthető.

Fractures, occult fractures can cause additional pain syndromes of arthritis patients in combination of avascular necrosis.

Increased fracture risk in arthritis patients has different origins, like:

- disease related periarticular osteopenia, osteoporosis
- disease related systemic osteoporosis: inflammation, and decreased motion caused bone mineral decrease
- medication related secondary osteoporosis complication (kortikosteroid)
- disease related microcirculation deficit and hypoxia
- angular joint deformity caused biomechanical factors, like partial overload stress related insufficiency fracture
- walking balance disorders are common because of lower limb joint involvements, impaired mobility, balance and postural stability and increased risk of falling down influences the risk of fractures. Additional factor is the inter-limb coordination failure in brain vasculitis patients.

Corticokortikosteroid and a marked increase in the risk of vertebral deformity have evident correlation. Age is independent additional risk factor in patients who get long-term corticokortikosteroid therapy. (*Naganathan*) Low bone mineral density (BMD) showed a modest increase only in fracture risk if adjusted for age and corticokortikosteroid use, suggesting that other factors, than decreasing BMD are important in increasing risk of vertebral fracture.

Rheumatoid arthritis (RA) patients have increased fracture risk versus age matched non-RA patients. Duration of kortikosteroid therapy, osteopenia, osteoporosis, disability, age, lack of physical activity, female sex, RA disease duration, impaired grip strength, and low body mass are related to increased fracture risk. (*Michel*). Increased fracture risk of postmenopausal osteoporotic RA patients can be partially influenced with adequate antiporotic treatments (*Coulson*). Vertebral deformities are not specific to AS only, but in patients with RA 2- to 3-fold increase of vertebral deformity prevalence in RA patients was described if compared to matched control subjects. (*Ørstavik*) This was independent of BMD and independent of long-term corticokortikosteroid use.

Hip fractures risk is estimated approximately doubled amongst patients with rheumatoid arthritis (*C. Cooper*). These risk increases were most closely associated with functional impairment, whereas kortikosteroid use did not appear to be confounded by this variable. Osteoarthritis is different: there isn't increased fracture risk (*Cumming*). Spontaneous fractures of femoral neck in RA patients are not uncommon. Relative high (8 percent) of patients with femoral neck fractures had rheumatoid arthritis in an orthopedic study (*Strömqvist*). Threefold increased risk of hip fractures with rheumatoid arthritis was reported (*Huusko*).

Risk score of fracture in relation to age, sex, duration of rheumatoid arthritis (RA), indicators of RA severity, and general clinical risk factors were compared by with localization of fractures. Hip, pelvis, vertebrae, humerus, and tibia/fibula are high risk, whereas low risk of radius/ulna fractures (*Staa*). A case control study of women with RA showed twice more frequent vertebral fractures than expected. (*Brennan*). In male patients with RA interesting analysis was published about the association between potential risk factors and incident clinical fractures. Serum C-reactive protein (CRP) levels, history of total knee replacement, the health assessment questionnaire (HAQ) score and daily dose of kortikosteroids were associated with the incidence of clinical vertebral fractures (*Furuya*). In postpubertal female patients a study demonstrated that 30% of non-corticokortikosteroid-treated patients with mild-to-moderate JRA had lower total-body BMC versus normal Gaussian distribution predicted 16% (*Carol*).

Increased non metabolic fracture risk is related to frequent falling down. One of three patients with rheumatoid arthritis were reporting fallings. These are associated with impairment in lower limb function (*C. Armstrong*).

A tight interplay between inflammation and bone turnover found by in the Bruneck study (*Schett*). The CRP level seems to be a significant and independent risk predictor of nontraumatic fracture. Recommendations of preventive BMD measurements and radiographic morphometry are suggested for patients suffering in RA and/or spondyloarthropathies, while inflammation itself leads to a wide range of changes in bone, and especially bone remodeling (*Sambrook*). These changes lead to an increased risk of fractures.

Increased fracture risk related to spinal and hip osteopenia is more, than simple BMD dependent in ankylosing spondylitis (AS) patients. Higher risk of fractures compared with the normal population showed significant correlation with the duration of disease (*Mitra*). Osteoporosis often occurs in patients with AS, depending on duration and on disease activity. Duration and structural severity of the disease has more important role in vertebral fractures than BMD (bone mineral density). (*Ghozlani*) Ankylosing spondylitis patients have a higher incidence of spinal fractures than the general population. Osteoporotic bone and spinal rigidity, problems of balance and postural instability have additional role. Most common fractures occur in the cervical spine and in the thoracolumbar junction. Hyperextension and/or flexion biomechanical factors are evident. (*Chaudhary*).

Fracture risk increase is related to systemic inflammation, while inflammation itself has a deleterious effect in bone remodeling. This is important additional mechanism to decreased BMD regarding diagnostics and supports the positive bone effects of effective anti-inflammatory therapies. (*Briot*)

CONCLUSIONS

- Responsibility of radiologists and clinicians is evident if radiography doesn't show fracture, but clinical data are suspicious to occult fracture.
- Trivial trauma should be critically evaluated as well for acute fractures using additional modalities, like MRI, HRCT bone scan and follow-up radiography are required.
- Preventive spinal X-ray morphometry with spinal and hip BMD measurements can decrease the fracture risk.

REFERENCES

1. *Armstrong C., Swarbrick C., Pye S. O'Neill T.*: Occurrence and risk factors for falls in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005.64.1602–1604.
2. *Axmann R., Zwerina J., Willeit J.*: High-Sensitivity C-Reactive Protein and Risk of Nontraumatic Fractures in the Bruneck Study. *Arch. Intern. Med.* 2006. 166. 2495-2501.
3. *Björn Strömqvist*: Hip fracture in rheumatoid arthritis. *Acta Orthop. Scand.* 1984. 55. 624-628.
4. *Brennan S., Toomey L., Kotowicz M., et al.*: Rheumatoid arthritis and incident fracture in women: a case-control study. *BMC Musculoskel. Disorders* 2014. 15 Publ. online DOI: 10.1186/1471-2474-15-13
5. *Briot K., Roux C.*: Inflammation, bone loss and fracture risk in spondyloarthritis. *Rheum. Musculoskel. Dis.* Publ. online 2015 Jul 14. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000052
6. *Chaudhary S., Hullinger H., Vives M.*: Management of Acute Spinal Fractures in Ankylosing Spondylitis. *ISRN Rheumatol.* 2011. Publ. on line ID 150484, 9 pages doi: 10.5402/2011/150484
7. *Cooper C., Coupland C., Mitchell M.*: Rheumatoid arthritis, corticokortikosteroid therapy and hip fracture. *Ann. Rheum. Dis.* 1995. 54. 49-52.
8. *Coulson K., Reed G., Gilliam B., et al.*: Factors influencing fracture risk, T Score, and management of osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis in the consortium of rheumatology researchers of North America (CORRONA) Registry. *JCR: J. Clin. Rheum.* 2009. 15. 155-160.
9. *Furuya T., Kotake S., Inoue E., et al.*: Risk factors associated with incident fractures in Japanese men with rheumatoid arthritis: a prospective observational cohort study. *J. Bone Miner. Metab.* 2008. 26. 499–505.
10. *Henderson C., Bonny L., Specker R. et al.*: Total-body bone mineral content in non-corticokortikosteroid-treated postpubertal females with juvenile rheumatoid arthritis. Frequency of osteopenia and contributing factors. *Arthr. Rheum.* 2000. 43. 531–540.
11. *Huusko T, Korpela M., Karppi P., et al.*: Threefold increased risk of hip fractures with rheumatoid arthritis in Central Finland. *Ann. Rheum. Dis.* 2001. 60. 521–522.
12. *McCloskey E, Kvien T.*: Vertebral Deformities in Rheumatoid Arthritis. A Comparison With Population-Based Controls. *Arch. Intern. Med.* 2004. 164. 420-425.
13. *Michel B., Bloch D., Wolfe F., Fries J.*: Fractures in rheumatoid arthritis: an evaluation of associated risk factors. *J. Rheumatol.* 1993. 20. 1666-1669.
14. *Mitra D., Elvins D., Speden D., et al.*: The prevalence of vertebral fractures in mild ankylosing spondylitis and their relationship to bone mineral density. *Rheumatology* 2000. 39. 85-89.
15. *Ørstavik R., Haugeberg G., Mowinckel P., MS; et al.*: Epidemiological study of the relation between arthritis of the hip and hip fractures. *Ann. Rheum. Dis.* 1993. 52. 707-710.
16. *Sambrook P., Geusens P.*: The epidemiology of osteoporosis and fractures in ankylosing spondylitis *Ther. Adv. Musculoskel. Dis.* 2012. 4. 287–292.
17. *Schett G., Kiechl S., Weger S., et al.*: Prevalence and risk factors of osteoporosis and vertebral fractures in patients with ankylosing spondylitis. *Bone.* 2009. 44. 772-776.
18. *Taylor P, Sivakumar B.*: Hypoxia and angiogenesis in rheumatoid arthritis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2005. 17. 293-298.
19. *Uhlir T, Falch J., Halse J., et al.*: Vertebral fracture risk with long-term corticokortikosteroid therapy prevalence and relation to age, bone density, and corticokortikosteroid use. *Arch Intern Med.* 2000. 160.:2917-2922.
20. *Van Staa T, Geusens P., Bijlsma J., Leufkens H.*: Clinical assessment of the long-term risk of fracture in patients with rheumatoid arthritis. *Arthr. Rheum.* 2006. 54. 3104-3012.