

Ankylozující spondylitida (Bechtěrevova choroba) z pohledu osteologa

S. SKÁCELOVÁ

Osteocentrum, DC Mediscan, Praha

SOUHRN

Skácelová S.: **Ankylozující spondylitida (Bechtěrevova choroba) z pohledu osteologa**

Ankylozující spondylitida je chronické revmatické zánětlivé onemocnění, postihující převážně axiální skelet. Prvotní zánětlivé změny subchondrální kosti sakroiliakálních kloubů, diskovertebrálních spojení a apofyzeálních kloubů spojené s erozí kostní tkáně jsou následovány intenzivním osteoformačním procesem, který vede k ankylóze postižených struktur. U pacientů s ankylozující spondylitidou byly prokázány odchylky v složitých systémech podílejících se na regulaci kostní remodelace (RANKL/RANK/OPG, Wnt/Dkk-1, Wnt/Sclerostin a BMP/noggin), v některých případech zprostředkované prozánětlivými cytokiny. Nemocní mají vyšší výskyt osteoporózy, především v oblasti axiálního skeletu, a vyšší prevalenci osteoporotických deformit obratlových těl. Těžké spinální fraktury skrze obratlová těla, jejich výběžky, syndesmofyty i kalcifikované disky, často komplikované neurologickými symptomy, jsou v populaci nemocných časté.

Klíčová slova: osteoporóza, ankylozující spondylitida, spinální fraktura

SUMMARY

Skácelová S.: **Ankylosing spondylitis (Bechterew's disease) from an osteological perspective**

Ankylosing spondylitis is a chronic rheumatic inflammatory disease mostly affecting the axial skeleton. Initial inflammatory changes in subchondral bone of the sacroiliac, vertebral and apophyseal joints associated with bone tissue erosion are followed by intensive bone formation processes leading to ankylosis of the affected structures. Patients with ankylosing spondylitis were shown to have abnormalities in complex systems participating in bone remodeling regulation (RANKL/RANK/OPG, Wnt/Dkk-1, Wnt/sclerostin and BMP/noggin), mediated by anti-inflammatory cytokines in some cases. The patients have higher prevalence rates of osteoporosis, particularly of the axial skeleton, and osteoporotic deformities of the vertebral bodies. Severe spinal fractures affecting the vertebral bodies, their processes, syndesmophytes and calcified discs, often complicated by neurological symptoms, are common in this patient population.

Keywords: osteoporosis, ankylosing spondylitis, spinal fracture

Osteologický bulletin 2013;18(1):22–32

Adresa: MUDr. Simona Skácelová, Osteocentrum, DC Mediscan, Šustova 1930, 148 00 Praha 4-Chodov,
e-mail: simona.skacelova@gmail.com

Došlo do redakce: 4. 12. 2012

Přijato k tisku: 7. 2. 2013

Úvod

Ankylozující spondylitida je z pohledu osteologa fascinující onemocnění plné protikladů. V patogeneze choroby se snoubí patologicky vystupňovaná kostní resorpce a erozivní kostní změny s mohutnou osteoformací a tvorbou nových kostních struktur mechanismem enchondrální nebo fibrózní osifikace. Studium patogenetických mechanismů této nemoci tak umožňuje objevovat nové souvislosti mezi zánětlivými ději a kostní remodelací, kdy vzájemné regulační interakce mezi kostní formací a kostní resorpcí jsou zprostředkovány prozánětlivými působky. Z praktického hlediska je podstatná nejen zvýšená prevalence klasických osteoporotických deformit obratlových těl u těchto nemocných, ale také extrémní křehkost ztuhlé páteře vedoucí k těžkým

spinálními frakturám s neurologickými komplikacemi i po minimálním traumatu.

Charakteristika ankylozující spondylitidy

Ankylozující spondylitida (Bechtěrevova choroba, AS) je chronické zánětlivé revmatické onemocnění neznámé etiologie, které postihuje především sakroiliakální klouby a axiální skelet. Začíná v mladém věku, typicky ve třetí životní dekádě. Mezi nemocnými převažují muži v poměru 3 : 1. Prevalence AS je odhadována na 0,1 %, v některých geografických oblastech až na 0,5 %. Onemocnění se rozvíjí u geneticky predisponovaných jedinců. Je známa asociace mezi AS a pozitivitou HLA-B27 antigenu. V populaci ne-

mocných s AS najdeme 90–95 % HLA-B27 pozitivních. Prvním symptomem onemocnění bývá zánětlivá bolest dolní části zad, která je klinickým korelátem zánětu sakroiliakálních skloubení. Postižení axiálního skeletu progreduje ascendentním směrem. Pacienti s pokročilejšími formami AS mají bolesti a ztuhlost bederní, hrudní a posléze i krční páteře. Zánětlivé změny postihují apofyzeální a kostovertebrální klouby, diskovertebrální spojení. Pokračující zánět vede k erozivním změnám blízké kostní tkáně a následně k mohutné kostní novotvorbě. Dochází k ankylóze sakroiliakálních, apofyzeálních, kostovertebrálních skloubení. Osifikací anulus fibrosus meziobratlových plotének a přilehlých částí předního podélného spinálního ligamenta vznikají syndesmofyty, které pevně spojují sousedící obratlová těla. Výsledkem je nepohyblivá, ankylotická páteř. V konečné fázi onemocnění je skelet hrudníku a páteře těžce deformován. Bederní lordóza je zcela vyhlazena. Lumbální úsek páteře se při předklonu nerozvíjí. Hrudní páteř se ohýbá do hyperkyfotického oblouku. Ankylóza kostovertebrálních a facetových kloubů omezuje rozsah dýchacích pohybů hrudníku. Předsun hlavy a rigidita krční páteře je příčinou omezení zorného pole pacienta. Do klinického obrazu AS patří také zánětlivé postižení extraspinálních vazivových a šlachových úponů (entezitida). Typická je entezitida Achillovy šlachy. Menší část pacientů trpí artritidou kořenových kloubů končetin (ramen, kyčlí) nebo periferních končetinových kloubů. Onemocnění AS má také své extraskeletální manifestace. Nejběžnější je recidivující akutní přední uveitida. Přibližně 1/3 pacientů má v anamnéze alespoň jednu ataku akutní přední uveitidy [1,2,3] (*obr. 1*).

Vývoj kostních a kloubních změn u AS

Využití magnetické rezonance ve vyšetřování skeletu pacientů s ankylozující spondylitidou umožnilo zachytit zánětlivé změny již v časných fázích onemocnění. První známky zánětlivé aktivity byly detekovány v kostní tkáni. Osteitida (kostní edém, edém kostní dřevě) typicky postihuje oblasti předních rohů obratlových těl (spondylitis anterior), krycích destiček obratlových těl a subchondrální kost podél kloubní štěrbin sakroiliakálních skloubení. Pokračující zánět vede k uzuracím kostní tkáně v postižených oblastech. Erozivní změny jsou následovány intenzivními osteoproduktivními změnami, které vedou k pevnému spojení (ankylóze) sousedících kostních struktur.

Zánět sakroiliakálních (SI) skloubení je modelovým příkladem kloubní manifestace AS a také základním patognomickým rysem choroby. Zánětlivá granulační tkáň (pannus) infiltruje subchondrální kost především na straně kosti kyčelní a eroduje ji. Subchondrální kost reaguje výraznou sklerotizací. Záhy převládne fibroproliferativní změny. Fibrózní tkáň vyplní erodovaná místa a kloubní štěrbinu, která tak zaniká. Enchondrální osifikací vzniká nová kostní tkáň. Nově vytvořená kost zprvu přemostuje bývalou kloubní štěrbinu nepravidelnými kostními můstky. Později původní kloubní plochy zcela splynou. Kloub je nahrazen zralou trabekulární kostí.

Obdobným způsobem vzniká ankylóza apofyzeálních kloubů páteře. V těchto kloubech jsou erozivní změny mi-

nimální a převládá subchondrální skleróza. Fibroplastické změny uvnitř kloubů s následnou kartilaginózní přestavbou spolu s osifikací kloubních pouzder vedou k chrupavčité fúzi kloubní štěrbiny a znehybnění kloubů. Chrupavka je kalifikována, degradována a přestavěna na pravidelnou kostní tkáň.

Počátek přeměny pohyblivé, ohebné páteře v rigidní sloupec pevně spojených obratlových těl hledejme v oblasti diskovertebrálních junkcí, odkud vycházejí osteoformační změny. Meziobratlové ploténky jsou tvořeny převážně vazivovou chrupavkou. Po svém obvodu jsou obkrouženy hustým vazivovým prstencem (anulus fibrosus). Na horní a dolní ploše každého disku je tenká okrajová vrstvička hyalinní chrupavky, která srůstá s kostí těla sousedícího obratle. Při progresi onemocnění do oblasti páteře zjišťujeme nejprve osteitidu předních rohů obratlových těl a subchondrální kosti v místech diskovertebrálních spojení. Postižená kost je granulační zánětlivou tkání erodována. Reparativní schopnost kosti je u nemocných AS nepřiměřeně vysoká a vede k patologickým projevům kostní novotvorby. Vyvíjí se výrazná reaktivní sklerotizace v místech původních uzurací. Nově vytvořená kostní tkáň vyrovnává přední konkavitu obratlového těla (kvadraticizace obratlů). Zánětlivá tkáň destruující diskovertebrálních spojení se přeměňuje ve vazivo, které dále podléhá chondroidní metaplazii a kalifikaci. Mechanismem enchondrální osifikace vláken anulus fibrosus vznikají jemné kostní vertikálně probíhající můstky (syndesmofyty), které spojují sousední obratle. Část předního podélného spinálního ligamenta přiléhající k intervertebrálním diskům rovněž podléhá osifikaci. Bývají přítomny

Tabulka 1
Rizikové faktory zlomenin obratlů u nemocných s AS

Věk	
Délka trvání onemocnění	
Funkční postižení	BASFI
	OCW
Rentgenová progresie	mSASSS
	BASRI
BMD	T-skóre v oblasti kyčle
	BMD v pásmu osteoporózy (kyčel, předloktí, lumbální páteř)

BASFI – Bath Ankylosing Spondylitis Index (index funkčního postižení), OCW – occiput to wall distance (v cm, hodnotí míru pohyblivosti krční páteře), mSASSS – modified Stokes Ankylosing Spondylitis Score (modifikované Stokesovo skóre, popisuje rentgenovou progresi onemocnění, hodnotí nález na předních rozích obratlových těl v úsecích C2-Th1 a Th12-S1 ve smyslu přítomnosti erozí, sklerózy, kvadraticizace, syndesmofytů), BASRI – Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index (metoda hodnotící rentgenovou progresi), BMD – bone mineral density (denzita kostního minerálu)

kalcifikace meziobratlových plotének. V imobilizovaných páteřních segmentech se rychle vyvíjí osteoporóza obratlových těl. V konečné fázi vidíme na rentgenovém snímku typický obraz „bambusové páteře“. Prořídnutí trámčiny obratlových těl může být natolik závažné, že vede ke klasickým osteoporotickým bikonkávním nebo klínovitým deformitám. Rigidní páteř je vulnérabilní, náchylná k atypickým spinálním frakturám skrze obratlová těla a výběžky, disky a syndesmofyty [4,5] (obr. 2).

Obr. 1

Charakteristický postoj pacienta v pokročilém stadiu AS (autorka kresby: Alena Skácelová)



U nemocných v pokročilém stadiu onemocnění jsou ankylotickým procesem zasazeny všechny páteřní segmenty. Fyziologická zakřivení v sagitální rovině mizí. Páteř tvoří rigidní oblouk s vrcholem v horním hrudním úseku. Předsunutí hlavy a znehybnění krční páteře ve flekčním postavení významně omezují zorné pole postiženého. Typické je i mírné vyklenutí břicha a semiflexe v kyčelních a kolenních kloubech.

Interakce mezi imunitním systémem a kostní tkání

Mezi skeletem a imunitním systémem je mnoho styčných ploch. Vzájemné interakce umožňuje anatomická blízkost. V hemopoetické kostní dřeni jsou uloženy společné progenitorové buňky pro imunitní i kostní tkáň. Mezi buněčnými liniemi obou systémů probíhá čilá komunikace prostřednictvím cytokinové regulační sítě. Bohatě vaskularizovaný periost, fibrózní šlachové entezy, syndesmofyty a sychond-

Obr. 2

Charakteristický RTG obraz ankylotické páteře, tzv. „bambusová“ páteř. RTG snímek bederní a dolní hrudní páteře v laterální projekci (autorka snímku: prim. MUDr. J. Gatterová, Revmatologický ústav v Praze)



rosy (např. diskovertebrální junkce) jsou dalšími významnými místy, kde dochází ke kooperaci mezi kostními buňkami a buňkami imunitního systému. Systémový zánět je spojen s nadprodukcí prozánětlivých cytokinů v aktivovaných imunitních buňkách. Nadbytek prozánětlivých cytokinů pak aktivuje regulační systémy kostní remodelace a vychyluje jejich rovnováhu patologickým směrem [6].

Patofyziologický mechanismus zánětem akcelerované kostní resorpce je známý. Je zprostředkován systémem RANK/RANKL/OPG (receptor aktivující nukleární faktor kappa B/ligand pro receptor aktivující nukleární faktor kappa B/osteoprotegerin). Aktivované imunitní buňky zánětlivého pánve, především T-lymfocyty a makrofágy produkují zánětlivé cytokiny – tumor nekrotizující faktor α (TNF α), interleukin 6 (IL-6), interleukin 17 (IL-17) a celou řadu dalších. Tyto cytokiny podněcují osteoblasty a synoviální fibroblasty k tvorbě faktoru stimulujícího kolonie makrofágů (M-CSF), molekuly nezbytné pro diferenciaci prekurzorů osteoklastů z buněk monocytomakrofágové linie kostní dřeni. Zánětlivé cytokiny také navozují zvýšenou expresi RANKL v osteoblastech. Zdrojem RANKL jsou také samotné aktivované T-lymfocyty, monocyty, makrofágy, synoviální fibroblasty, dendritické buňky. Narůstající koncentrace RANKL v kostním mikroprostředí podporuje diferenciaci osteoklastů v jejich zralé formy schopné efektivní osteoresorpce. Výsledkem je destrukce kosti v lokálním měřítku a systémový úbytek kostní hmoty [7] (obr. 3).

Cytokin RANKL považován za klíčový pro řízení osteoklastické kostní resorpce. Systém RANKL/RANK/OPG však není jediným regulačním systémem kostní remodelace. Do popředí zájmu se dostávají metabolické signální dráhy ovlivňující osteoblastogenezi, především systémy Wnt/DKK-1 a BMP/noggin.

Zkratkou Wnt je označována velká skupina glykoproteinů, které mají funkci růstových faktorů a ovlivňují diferenciaci a proliferaci mnoha druhů buněk. Toty růstové faktory mají své signální cesty. Tzv. kanonická β – cateninová signální dráha hraje významnou roli v regulaci osteoblastogeneze. K aktivaci této dráhy dochází po vazbě Wnt

proteinu (ligandu) na membránový koreceptor s názvem Frizzled a koreceptor LRP 5/6 (low density lipoprotein receptor-related protein 5/6). Po navázání se v cytoplasmě buňky spustí kaskáda dějů, které mají za následek inhibici enzymu GSK-3 β (glykogen synthasa kinasa -3 β) degradujícího β -catenin. Koncentrace β -catenin v cytoplasmě stoupá a β -catenin vstupuje do buněčného jádra a účastní se transkripce cílových genů. Po aktivaci kanonické β -cateninové signální dráhy stoupá proliferace a aktivita osteoblastů, při její inhibici je tomu naopak. Tato signální cesta je dále regulována celou řadou působků. Důležitým inhibítorem této dráhy je protein Dickkopf-1 (Dkk-1). Po interakci mezi LRP 5/6, Dkk-1 a transmembránovým proteinem Kremen dochází k internalizaci koreceptoru LRP 5/6. Koreceptor se tím stává fakticky nedostupný pro vazbu Wnt ligandu. Wnt/ β -cateninová kaskáda je blokována a transkripce genů podporujících proliferaci a aktivaci osteoblastů je potlačena. Dalším inhibítorem Wnt/ β -cateninové signální dráhy je sclerostin, protein kódovaný SOST genem a secernovaný osteocyty. Sclerostin se váže na LRP 5/6, a zabráňuje tak vazbě Wnt proteinů na tento koreceptor. Kanonickou signální dráhu jsou také schopny zablokovat proteiny ze skupiny sFRP (secreted frizzled-related protein), a to prostřednictvím vazby na koreceptor Frizzled [8,9] (obr. 4).

Mezi oběma systémy řízení kostní remodelace, tedy RANKL/RANK/OPG a Wnt/Dkk-1, existují vzájemné regulační vazby. Blokáda Dkk-1 vede například ke zvýšené expresi OPG. Příbuzný protein Dkk-2 (Dickkopf-2) ovlivňuje expresi RANKL a M-CSF. Zdá se, že Wnt signální dráha stimuluje kostní formaci a do jisté míry také inhibuje kostní resorpci a naopak.

Osa Wnt/LRP/Dkk-1 je úzce provázána se zánětlivými ději. Na zvířecích modelech bylo ukázáno, že důležitým spouštěčem tvorby Dkk-1 je TNF α . V zánětem postižené kostní tkáni nadbytek cytokinu TNF α podporuje osteoklastickou kostní resorpci a prostřednictvím stimulace DKK-1 také oslabuje přirozené reparativní osteoformační mechanismy. Experimentální podání antiDkk-1 protilátek TNF α transgenním myším ochránilo zvířata před zánětem navozenou kostní ztrátou. Lze

tedy dovodit, že podání antiTNF α protilátek na jedné straně snižuje expresi RANKL a potlačuje nadměrnou osteoresorpci, na straně druhé snižuje expresi Dkk-1 a umožňuje nastartovat osteoformaci.

Kostní morfogenetické proteiny (BMP, bone morphogenetic proteins) jsou skupinou růstových faktorů a cytokinů, které indukují kaskádu enchondrální osifikace, podílejí se na regulaci růstu a vývoje skeletu. Antagonistou BMP signalizace je Noggin. BMP jsou schopny aktivace více signálních intracelulárních kaskád, mezi nejčastěji zmiňované patří Smad nebo MAPK (mitogen activated protein kinasa) signalizace. MAPK signální dráha může být aktivována také proinflačními cytokiny, a tvoří tak spojovací článek mezi zánětem a aktivací BMP. Výsledky některých prací přinesly důkazy o tom, že prozánětlivé cytokiny jako interleukin 1 (IL-1) a TNF α podporují expresi BMP v mezenchymálních buňkách [11,12].

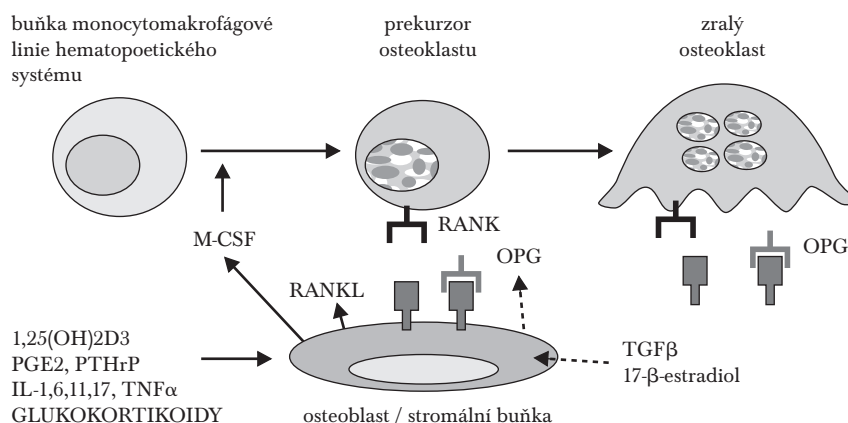
Patofyziologie kostní remodelace u nemocných AS

Vystupňovaná reparativní schopnost kostní tkáně vedoucí k patologickým

projevům osteoformace je pro AS charakteristická. Projevuje se tvorbou osteofytů, osifikací vazů a kloubních pouzder, fúzí postižených kloubů v místech původně zasažených zánětem a erozemi. Osteoformační změny vznikají mechanismem enchondrální osifikace (např. růst syndesmofytů, fúze kloubů) nebo přímou osifikací (osifikace předního spinálního vazy, kloubních pouzder apofyzeálních kloubů). V prvním případě dochází nejprve k diferenciaci progenitorových buněk v chondrocyty, jejich růstu, hypertrofii a apoptóze. Na jejich místo vstoupí z krevního oběhu osteoblasty, které vytvoří novou kostní tkáň. V druhém případě se prekurzorové buňky diferencují přímo v osteoblasty. Na regulaci těchto procesů se podílí výše popsané systémy Wnt/Dkk-1, Wnt/Sclerostin a BMP/noggin.

Ve vzorcích séra zdravých osob a nemocných s AS byla zkoumána koncentrace Dkk-1 navázaného na LRP 6 receptor (tzv. funkční koncentrace DKK-1). Hladina Dkk-1/LRP 6 byla u nemocných s AS významně nižší ve srovnání se zdravými lidmi [10]. Autoři jiné práce se zaměřili na srovnání cirkulujících hladin Dkk-1 a koncentrace Dkk-1 ve vazbě na LRP 6 (Dkk-1/LRP 6) v séru nemocných s AS a zdravých kontrol-

Obr. 3
Indukce osteoresorpcce prozánětlivými cytokiny
(upraveno podle: Holstead Jones D, Kong YY, Penninger JM. Role of RANKL and RANK in bone loss and arthritis.
Ann Rheum Dis 2002;61(SupplII):ii32-ii39)



IL-1,6,11,17 – interleukiny 1,6,11,17, TNF – tumor nekrotizující faktor, M-CSF – faktor stimulující kolonie makrofágů, RANK – receptor aktivující nukleární faktor kappa B, RANKL – ligand pro receptor aktivující nukleární faktor kappa B, OPG – osteoprotegerin, vazebný receptor pro RANKL, který na principu kompetitivní inhibice blokuje vazbu RANKL-RANK

ních osob. Měření potvrdilo předchozí nález snížené funkční hladiny Dkk-1/LRP 6 u nemocných AS, překvapivě však ukázalo vyšší hladinu volného cirkulujícího DKK-1 u nemocných AS ve srovnání s kontrolní skupinou. V další práci byl u pacientů s AS sledován vliv antiTNF α léčby na hladiny cirkulujícího Dkk-1. Blokáda TNF byla spojena se signifikantním vzestupem hladiny cirkulujícího solubilního Dkk-1. Funkční koncentrace (Dkk-1/LRP 6) však zůstala nezměněna. Zdá se tedy, že jde spíše o funkční poruchu schopnosti Dkk-1 inhibovat Wnt dráhu [13,14].

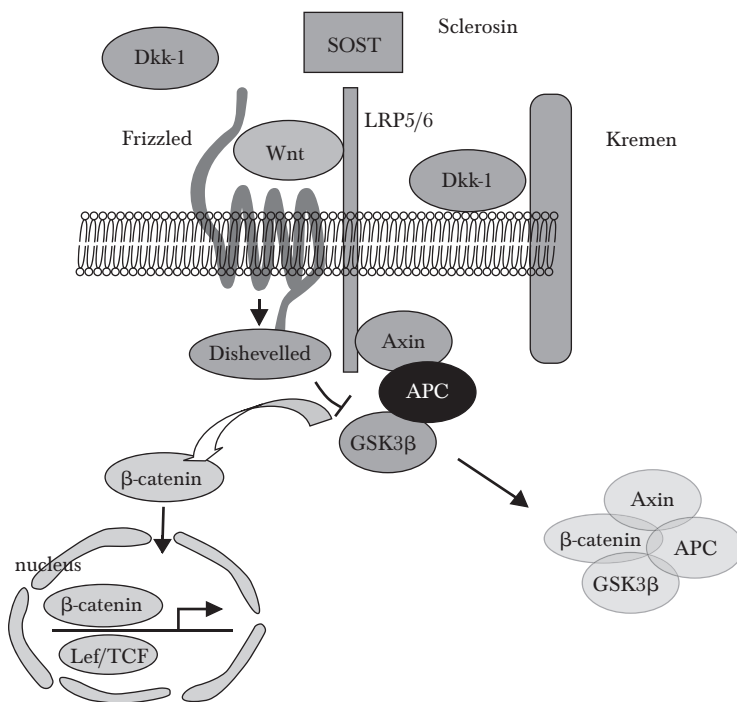
V séru nemocných AS byla také zjištěna snížená hladina sklerostinu, dalšího z inhibitorů Wnt kanonické signální dráhy [15].

Vztah mezi zánětlivou aktivitou AS a tvorbou syndesmofytů

Osteoformační změny, které vedou k imobilizaci páteře, jsou považovány za základní projev strukturální progresy onemocnění AS. Zda jsou syndesmofyty projevem zánětu nebo zda je proběhlý zánět (osteitida, spondylitida) spouštěčem patologicky vystupňované reparativní reakce kosti, je stále předmětem dohadů. Léčba inhibitory TNF α sice účinně potlačuje projevy zánětlivé aktivity onemocnění. Vliv inhibitorů TNF α na tvorbu syndesmofytů nebyl prokázán [16, 17,18].

K hodnocení zánětlivých změn je využíváno vyšetření magnetickou rezonancí (MR). Prostý rentgenový snímek je nejvýhodnější k posuzování strukturálních změn. Pravděpodobnost vzniku syndesmofytů je mnohem vyšší u obratlových těl dříve postižených spondylitidou. Na druhé straně většina syndesmofytů se tvoří v místech, kde předchází zánětlivá aktivita jednorázovým MR vyšetřením prokázána nebyla [19]. Lze spekulovat o vhodném načasování MR, neboť zánět v okamžiku vyšetření nemusel být aktivní, mohl již proběhnout nebo naopak ještě nenastal. Na druhé straně strukturální změny jednou vzniklé budou na rentgenovém snímku zjevné a neměnné trvale.

Obr. 4
Wnt/ β -catenin kanonická signální dráha
(upraveno podle: Jonson et al. J Bone Miner Res
2004;11:1749–1757)



Wnt – Wnt proteiny (název Wnt vznikl spojením slov wingless a int-1, termínů používaných při výzkumu Wnt signalizace u *Drosophila*), Dkk-1 – Dickkopf-1 je antagonistou Wnt, po jeho navázání na transmembránový protein Kremen dojde k internalizaci LRP 5/6 koreceptoru (odstraní LRP 5/6 koreceptoru z povrchu buňky a učiní ho tak nedosažitelným pro Wnt signalizaci), Krm – Kremen, transmembránový protein, LRP 5/6 – low density lipoprotein-related protein 5 nebo 6, koreceptor pro Wnt proteiny, Frizzled – koreceptor pro Wnt proteiny, sFRP – secreted frizzled-related protein, vazbou na Frizzled zabráňuje interakci mezi Frizzled a Wnt proteiny, GSK-3 β – glykogen synthasa kinasa-3 β , enzym umožňující degradaci β -catenin v rámci komplexu Axin/APC/GSK-3 β / β -catenin, Dishevelled – protein, inhibitor enzym GSK-3 β , APC – adenomatous polyposis coli, TCF – transkripční faktor pro T-lymfocyty, Lef – lymfoid enhancer factor

Osteoporóza a AS

Úbytek kostní hmoty ve smyslu poklesu denzity kostního minerálu (BMD) postihuje predilekčně axiální skelet. Nastává již v časných fázích onemocnění [20,21]. U nemocných s délkou trvání choroby méně než 10 let byla zjištěna snížená BMD (T-skóre < -1,0) v 54 % případů pro oblast bederní páteře a v 51 % případů pro oblast krčku femoru. Prevalence osteoporózy resp. osteopenie byla 39 %, resp. 16 % pro oblast lumbální páteře a 38 %, resp. 16 % pro oblast krčku femoru. Tato data pocházejí ze souhrnné analýzy 7 prací, nedávno publikované kolektivem nizozemských autorů [22].

Kostní ztráta je v prvních letech choroby spojena především se zánětlivou aktivitou a je pravděpodobně navozena zvýšenou tvorbou proinflamačních cytokinů. Z prozánětlivých působků, které hrají významnou roli v zánětlivém procesu u AS, je třeba jmenovat především TNF α a IL-6 [23]. Léčba TNF inhibitorem infliximabem vedla k poklesu hladin zánětlivých parametrů (CRP, IL-6) a k redukci známek zánětu při MRI vyšetření páteře [24,25]. Léčba infliximabem vedla k signifikantnímu vzestupu BMD v oblasti páteře (o 3,6 %) a v oblasti kyčle (o 2,2 %) již po 6 měsících podávání u nemocných s aktivním onemocněním ze skupiny spondylartritid, do které patří také AS. Vzestup BMD lumbální páteře koreloval s poklesem sedimentace erytrocytů (FW) [26]. Stejný fenomén byl popsán i u nemocných s aktivním onemocněním ze skupiny spondylartritid léčených

etanercepsem, solubilním receptorem TNF α . Vývoj BMD u pacientů byl po 24 týdnech terapie porovnán s vývojem BMD u kontrolní skupiny, neléčené biologickým preparátem. U pacientů na biologické terapii byl zaznamenán vzestup BMD v oblasti kyčle o 1,6 %, v oblasti bederní páteře o 1,1 %, zatímco u pacientů na konvenční terapii se projevil pokles BMD lumbální páteře o 1,4 % a kyčle o 1,3 %. U nemocných léčených etanerceptem současně došlo ke snížení parametrů zánětlivé aktivity [27].

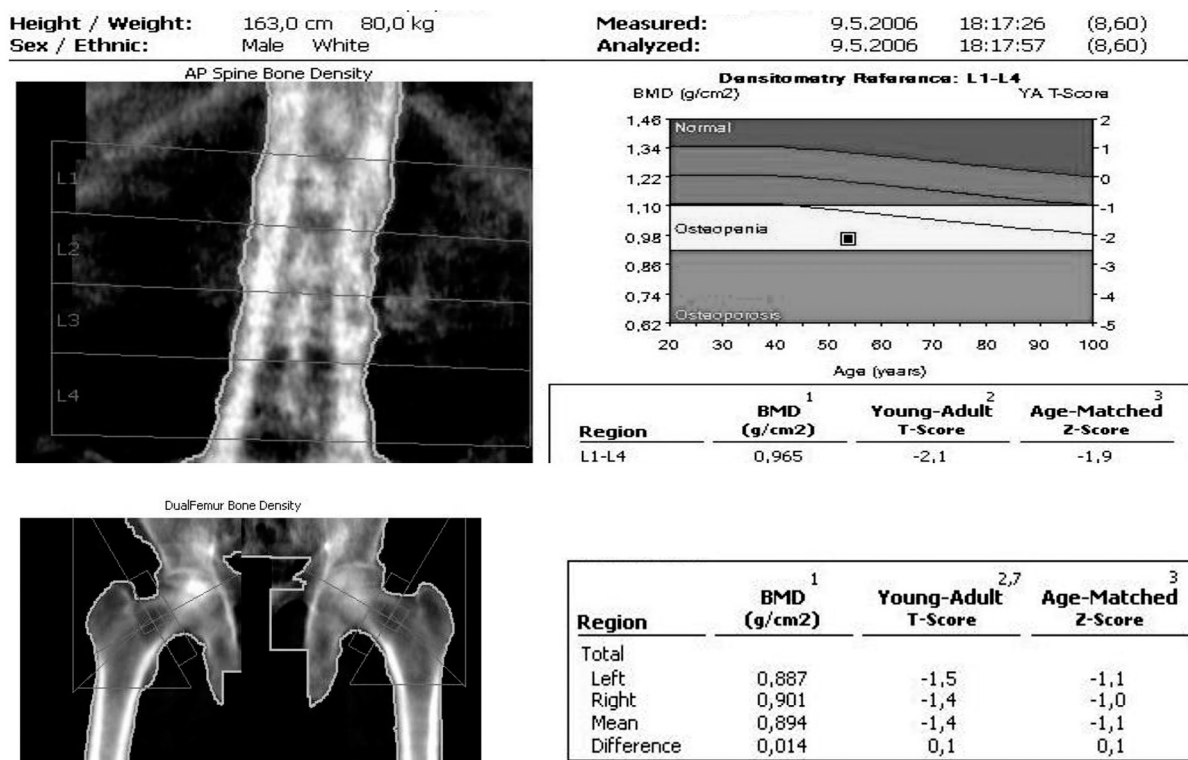
V roce 2008 byla uveřejněna práce, která analyzovala některé výsledky z randomizovaného placebo kontrolovaného klinického hodnocení ASSERT (Ankylosing Spondylitis Study for the Evaluation of Recombinant Infliximab Therapy). Kohorta 279 pacientů s aktivní AS byla randomizovaná rozdělena do léčebné a placebové větve v poměru 8 : 3. U pacientů léčených infliximabem byl po 24 týdnech zjištěn vyšší vzestup BMD bederní páteře (2,5 %, $p < 0,001$) a kyčle (0,5 %, $p = 0,033$) ve srovnání s placeboovou skupinou (0,5 %, resp. 0,2 %). Vstupní hladiny IL-6, osteocalcinu (OC), kostního izoenzymu alkalické fosfatázy (BALP) a markeru kostní resorpce CTx významně korelovaly s přírůstkem BMD lumbální páteře v 24. a ve 102. týdnu u pacientů léčených infliximabem. Vysoké vstupní hladiny OC a časný vzestup BALP po dvou týdnech významně korelovaly s vzestupem BMD bederní páteře ve 102. týdnu a se vzestupem BMD kyčle ve 24. i 102. týdnu biologické léčby [28,29,30].

U pacientů s déletrvající chorobou, kteří mají syndesmo-fyty, se na rozvoji osteoporózy podílí i imobilizace a rigidita osového skeletu (páteřní segmenty, SI skloubení). V ankylozou znehybněných segmentech páteře dochází k nápadnému prořídnutí trámčiny obratlových těl. Klesá i BMD v oblasti proximálního femoru. Příčinou je nejspíše eliminace pozitivního stimulačního vlivu pohybu na kost kostní remodelaci v lokálním měřítku. Diagnostika osteoporózy metodou DXA (dual X-ray absorptiometry) naráží v pokročilých stádiích AS na určitá úskalí. Syndesmo-fyty a kalcifikace disků nadhodnocují hodnoty BMD naměřené v oblasti bederní páteře. Spolehlivější informací o stupni mineralizace lumbální páteře může poskytnout měření obsahu kostního minerálu v trabekulární kosti obratlového těla (BMC, bone mineral content) metodou qCT (kvantitativní počítačová tomografie). Platí, že diskrepance mezi výsledky měření mineralizace bederní páteře pomocí metody DXA a qCT roste s mohutností přítomných patologických osifikací. Hodnota BMC (metoda qCT) trámčiny obratlových těl lumbální páteře je významně nižší u pacientů s pokročilejší fází onemocnění se syndesmo-fyty. [31].

V klinické praxi je rutinně využívána k hodnocení stavu mineralizace skeletu metoda DXA. U pacientů s ankylozickou bederní páteří diagnostiku osteoporózy opíráme o hodnoty BMD naměřené v oblasti celkového proximálního femoru nebo krčku stehenní kosti [32,33]. Nepřekvapí, že pokles BMD nalezneme v časných stádiích onemocnění

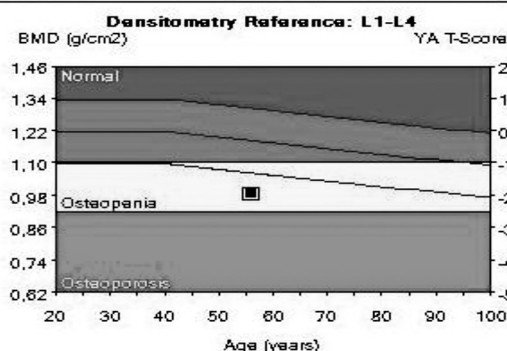
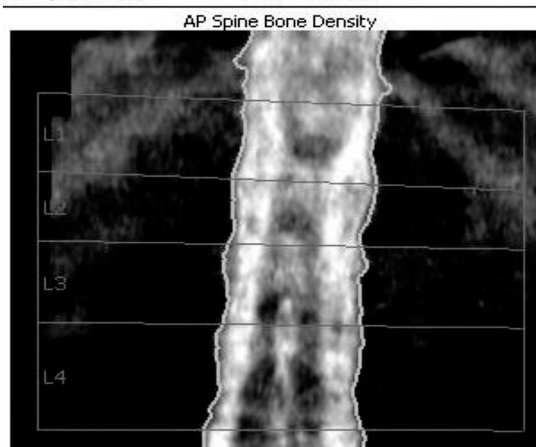
Obr. 5

Výsledky denzitometrického vyšetření u nemocného s aktivní, pokročilou ankylozující spondylitidou v rozmezí dvou let

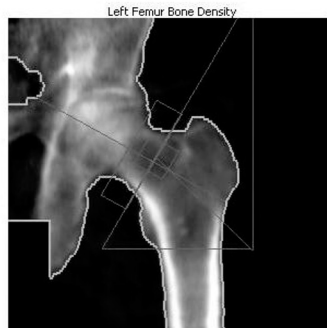


Obr. 5 – pokračování

Height / Weight: 163,0 cm 77,0 kg Measured: 19.5.2008 8:40:26 (11,40)
 Sex / Ethnic: Male White Analyzed: 19.5.2008 8:42:22 (11,40)



Region	BMD ¹ (g/cm ²)	Young-Adult ² T-Score	Age-Matched ³ Z-Score
L1-L4	0,985	-2,0	-1,6

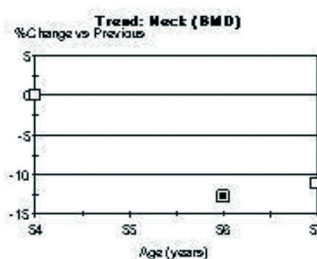


ANCILLARY RESULTS [Left Femur]

Region	BMD ¹ (g/cm ²)	Young-Adult ² (%) T-Score	Age-Matched ³ (%) Z-Score	BMC (g)	Area (cm ²)
Neck	0,731	68 -2,6	76 -1,8	3,80	5,20
Upper Neck	0,616	67 -2,3	77 -1,4	1,58	2,56
Lower Neck	0,843	- -	- -	2,23	2,64
Wards	0,513	53 -3,4	64 -2,2	1,54	3,01
Troch	0,605	65 -3,0	68 -2,6	8,35	13,79
Shaft	0,915	- -	- -	13,51	14,76
Total	0,760	69 -2,4	73 -1,9	25,66	33,75

Birth Date: 25.10.1951 56,5 years
 Height / Weight: 163,0 cm 77,0 kg
 Sex / Ethnic: Male White

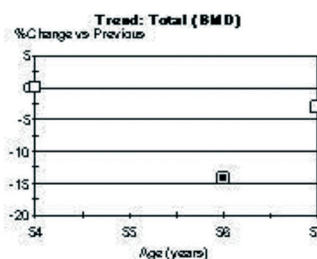
Referring Physician: R
 Measured: 19.5.2008 8:45:48 (11,40)
 Analyzed: 1.12.2009 9:47:56 (12,10)



Trend: Left Femur Neck

Measured Date	Age (years)	BMD ¹ (g/cm ²)	Change vs Previous (g/cm ²)	Change vs Previous (%)
19.3.2009	57,3	0,650	-0,081 *	-11,1 *
19.5.2008	56,5	0,731	-0,108 *	-12,9 *
9.5.2006	54,5	0,839	-	-

1 - Statistically 68% of repeat scans fall within 1SD ($\pm 0,012$ g/cm² for Left Femur Neck)



Trend: Left Femur Total

Measured Date	Age (years)	BMD ¹ (g/cm ²)	Change vs Previous (g/cm ²)	Change vs Previous (%)
19.3.2009	57,3	0,736	-0,024	-3,2
19.5.2008	56,5	0,760	-0,127 *	-14,3 *
9.5.2006	54,5	0,887	-	-

1 - Statistically 68% of repeat scans fall within 1SD ($\pm 0,010$ g/cm² for Left Femur Total)

V oblasti bederní páteře je hodnota BMD nadhodnocena přítomností patologických osifikací (syndesmofytů) a pohybuje se v pásmu osteopenie. V oblasti celkového proximálního femoru vlevo došlo v průběhu dvou let k signifikantnímu poklesu BMD. V oblasti obou krčků stehenní kosti je patrný setrvalý pokles BMD mezi lety 2006–2009.

častěji v oblasti lumbální páteře než kyčle zatímco v pokročilých fázích AS je tomu naopak [34]. Hodnota BMD (metoda DXA) v oblasti kyčle koreluje s délkou trvání onemocnění, jeho aktivitou, přítomností syndesmofytů i vertebrálních fraktur [35,36] (obr. 5).

Osteoporotické fraktury u nemocných s AS

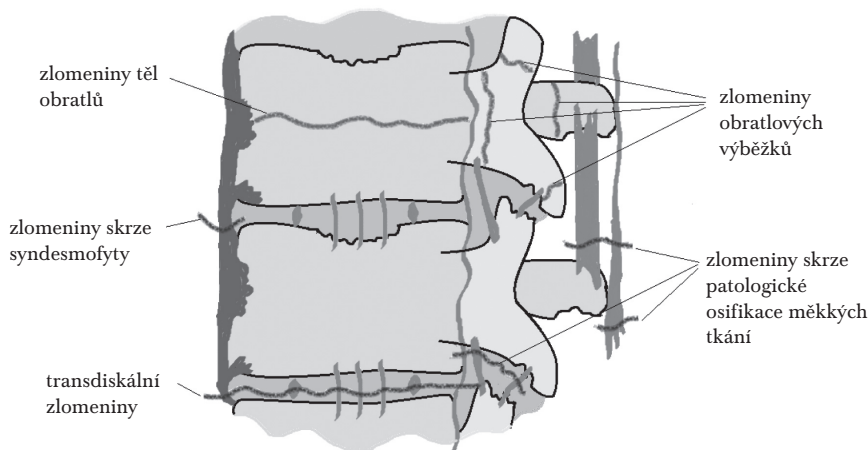
Zvýšené riziko nízkozátěžových fraktur proximálního femoru a osteoporotických vertebrálních kompresí ve srovnání se zdravou populací bylo zaznamenáno u řady chronických zánětlivých chorob. Weiss a spolupracovníci [37] ve své rozsáhlé epidemiologické studii využili dat z švédského národního nemocničního registru (Swedish National Hospital Discharge Register, SNHDR) a zkoumali výskyt fraktur kyčle a klinických zlomenin obratlových těl v kohortě 53 108 nemocných (z toho 66 % žen) s revmatickými zánětlivými chorobami nebo s idiopatickými střevními záněty, hospitalizovaných pro tyto zlomeniny v letech 1987–2004. U 89 % nemocných (střední věk 72 let) byla dokumentována fraktura kyčle, u 12 % pacientů (střední věk 41 let) pak klinická obratlová zlomenina. Ke každému nemocnému se zlomeninou bylo přiřazeno 7 kontrolních osob stejného věku a pohlaví, žijících ve stejné zeměpisné oblasti. Srovnávací skupina tak čítala 370 602 osob. Skupina pacientů s frakturou byla při analýze rozdělena podle diagnóz. Pacientů s revmatickými zánětlivými chorobami bylo celkem 3 884 a měli téměř 3× vyšší riziko utrpět jednu z uvedených zlomenin (OR 3, 95% CI 2,9–3,2). Mezi revmatiky bylo nejvyšší riziko zlomeniny zaznamenáno právě u pacientů s AS. Celkem bylo identifikováno 256 nemocných s AS. Jejich šance utrpět nízkozátěžovou frakturu kyčle nebo klinickou zlomeninu obratle byla 4× vyšší než u zdravých osob (OR 4, 95% CI 3,4–4,6), přičemž riziko klinické fraktury obratle bylo více než 7× vyšší než u kontrolní populace (OR 7,1; 95% CI 6–8,4)!

V jiné retrospektivní studii [38] zahrnující 758 pacientů s AS bylo dokumentováno zvýšené riziko klinické vertebrální fraktury (OR 3,26; 95% CI 1,51–7,02). Výskyt zlomenin předloktí a kyčle nebyl u nemocných s AS signifikantně vyšší než v kontrolní skupině. Obdobné výsledky potvrdily i další publikované práce. Zdá se, že zvýšený výskyt nízkozátěžových zlomenin je u AS omezen na axiální skelet [39, 40,41].

Klinické zlomeniny obratle jsou v populaci nemocných AS však jen pomyslnou špičkou ledovce. Většina vertebrálních kompresí zůstává nedagnostikována. Podle nedávno publikované práce [42] má vertebrální deformity až 1/3 nemocných s AS. Takto vysoký výskyt vertebrálních kompresí

byl nalezen ve skupině 176 pacientů ve Španělsku. V kohortě převažovali muži (78,4 %). Střední věk pacientů byl 48 let ($48 \pm 13,1$). Délka trvání choroby byla 22 let ($22,5 \pm 12,6$). Bočné rentgenové snímky thorakolumbální páteře byly analyzovány morfometricky v rozsahu Th7–L5. Závažnost kompresí byla hodnocena semikvantitativně podle Genanta. Celková prevalence vertebrálních kompresí byla 32,4 % (95% CI 25,5–39,3 %). Většina fraktur byla lokalizována v oblasti hrudní páteře (82 %). Převažovaly deformity lehkého stupně (tedy snížení předního, středního nebo zadního rozměru výšky obratlového těla o 25–30 %). Bylo jich 64,8 %. Výskyt morfometrických deformit koreloval s rostoucím věkem, délkou trvání a mírou mobility krční páteře (occiput to wall distance, OCW). Pozitivní korelaci mezi věkem nemocných, délkou trvání a pokročilostí choroby prokázali i další autoři. Ghosiani a spol. [35] ve svém souboru 80 nemocných dokumentovali asociaci mezi zvýšeným výskytem vertebrálních fraktur a vyšším věkem pacientů, delší dobou trvání choroby, zvýšenou mírou funkčního postižení (funkční index BASFI, Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), rentgenovou progresí choroby (radiologický indexy BASRI- Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index a mSASSS- modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score), T-skóre v oblasti kyčle a nálezem BMD v pásmu osteoporózy v kterémkoliv z měřených oblastí. Metodou mnohočetné regresní analýzy pak identifikovali délku trvání choroby a její rentgenovou progresi (mSASSS) jako nezávislé prediktory vertebrálních fraktur (středního a těžkého stupně podle Genanta). V obdobné práci z roku

Obr. 6
Spinální fraktury u AS
(upraveno podle: Vosse D, de Vlam K. Osteoporosis in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis.
Clin Exp Rheumatol 2009;27Suppl.55:S62–S67)



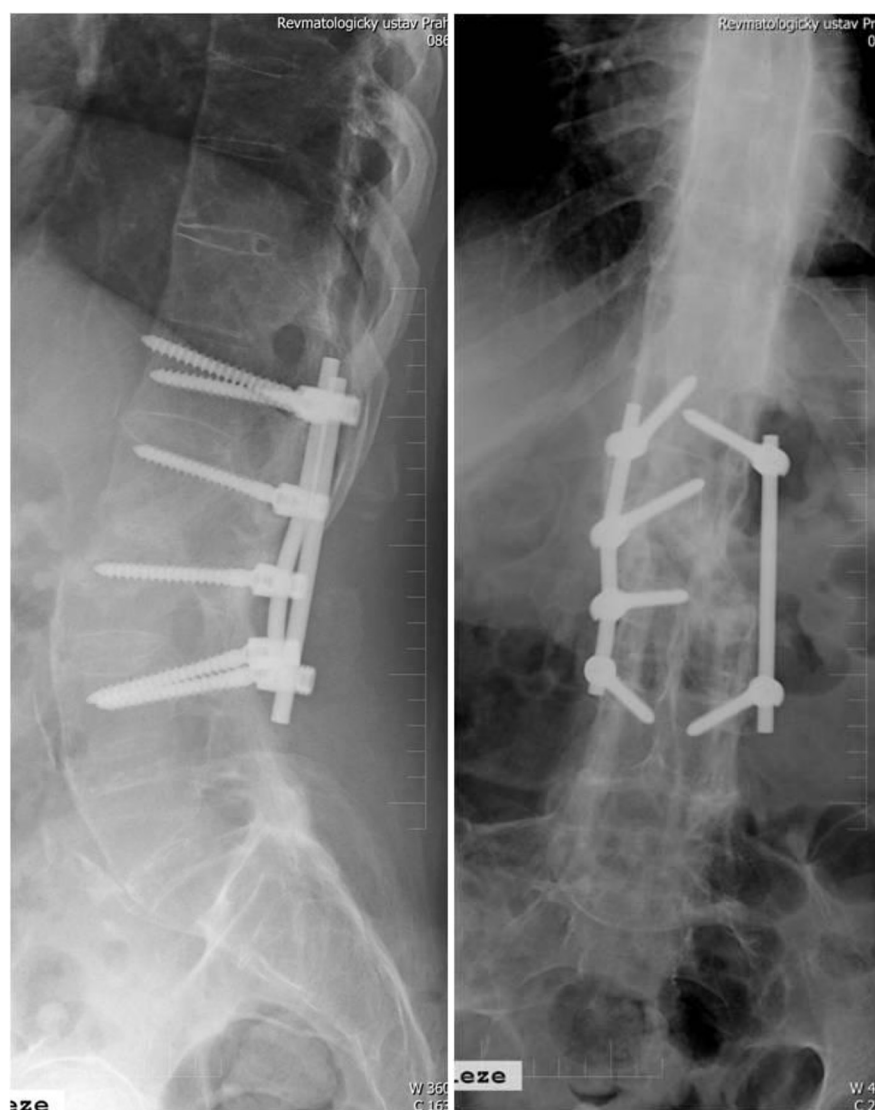
Pro ankylozující onemocnění páteře jsou charakteristické lomné linie procházející nově vytvořenými kostními strukturami (syndesmofyty, osifikované spinální vazy, osifikovaná kloubní pouzdra apofyzeálních kloubů) a kalcifikovanými intervertebrálními disky, atypické fraktury obratlových těl a výběžků.

2012 [43] byl výskyt vertebrálních fraktur (klinických i morfometrických) spojen s vyšším věkem, déletrvajícím onemocněním AS, stupněm funkčního postižení, rentgenovou progresí (přítomnost syndesmofytů) a nízkou BMD v oblasti centrální (bederní páteř v rozsahu L1–4, krček femoru, celkový proximální kyčel) i periferní (distální předloktí nedominantní horní končetiny). Zejména hodnoty BMD v oblasti krčku stehenní kosti a celkového proximálního femoru vykazovaly nejsilnější asociaci s výskytem osteoporotických vertebrálních deformit.

Obr. 7

Stav po osteosyntéze pro nestabilní spinální zlomeninu v úrovni L2, L3 u nemocného s AS

(autorka snímku: prim. MUDr. J. Gatterová, Revmatologický ústav v Praze)



RTG bederní páteře v laterální a předozadní projekci.

Stav po laminektomii L2, dekompresi a transpedikulární stabilizaci L1-2-3-4 S4 pro závažnou spinální frakturu s rozlomením obratlového těla L2, s posunem fragmentů v úrovni lomné linie ventrolaterálně se zúžením páteřního kanálu, s odlomením příčných výběžků L3 a trnového výběžku L2. Úrazový mechanismus byl nízkozátěžový – zakolísání a pád při vstávání ze židle.

Pacienti jsou však vystaveni vyššímu riziku vertebrálních kompresí již velmi časně (v prvních měsících průběhu choroby). Tyto údaje vyplynuly z nedávné práce nizozemských autorů [44]. Autoři sledovali výskyt v kohortě 113 pacientů s časnou spondylartritidou. Průměrná délka trvání choroby byla 7,2 měsíců. Ve vyšetřované skupině bylo 71 % nemocných s AS. Střední věk pacientů byl 37,2 let. Alespoň jedna vertebrální deformita (redukce výšky obratlového těla o $\geq 20\%$) byla diagnostikována celkem u 15 % sledovaných. Většina kompresí byla v úsecích Th 6–8 a Th 10–12. Výskyt kompresí významně koreloval s BMD lumbální páteře. Jiné rizikové faktory nalezeny nebyly (tab. 1).

Spinální fraktury u AS

Prosté osteoporotické kompresivní fraktury obratlových těl představují pouze jeden z možných typů zlomenin postihujících páteř nemocných s AS. Ankylotická páteř v pokročilých stadiích choroby ztrácí svou pružnost a ohebnost. Z biomechanického hlediska se se svými parametry spíše podobá dlouhým kostem končetin. Po minimálním traumatu nebo i bez předchozího násilí dochází k netypickým frakturám obratlových těl, dorzálních oblouků a pediklů obratlových těl, jejich spinálních i příčných výběžků. Zlomeniny skrze nově vytvořenou kostní tkáň (syndesmofyty, osifikované spinální vazy, fúzané apofyzeální klouby, kalcifikované intervertebrální disky) jsou pro toto onemocnění charakteristické. Takové zlomeniny jsou nestabilní a svou povahou predisponují k poranění míchy. Mortalita v souvislosti se spinální frakturou je u pacientů s AS signifikantně vyšší ve srovnání s ostatní populací, podle některých literárních údajů dosahuje 18–32 %. Takto vysoká mortalita je zapříčiněna respiračními komplikacemi (pneumonie) [45].

V roce 2009 byl publikován systematický přehled literatury [46] věnované spinálním frakturám u nemocných s ankylozujícími chorobami páteře, AS a difúzní idiopatickou skeletální hyperostózou (DISH). Spinální fraktury jsou až 4× častější u pacientů s AS než v běžné populaci. Jejich prevalence dosahuje 5–15 %. Většina spinálních fraktur u pacientů s AS vzniká nízkozátěžovým mechanismem, např. pádem z výšky stojícího nebo sedícího člověka. Pouze ve 31 % případů jde o trauma v důsledku přiměřeného násilí. Zlomeniny bývají nejčastěji loka-

lizovány v oblasti krční páteře (81,2 % případů), zatímco v hrudním, resp. lumbálním segmentu páteře byly zjištěny jen v 10,7 %, resp. v 7,8 % případů. Fraktury skrze obratlová těla byly zastoupeny přibližně stejně jako zlomeniny skrze kalcifikované intervertebrální disky (transdiskální). Drtivá většina spinálních fraktur tedy postihuje krční páteř, především v jejím dolním úseku nebo přechod krční a hrudní páteře. Proč tomu tak je? Páteř pacientů v terminálním stadiu choroby vytváří rigidní oblouk s největším zakřivením právě v úseku dolní krční a horní hrudní páteře. Fixovaná progresivní kyfóza je příčinou typického postoje nemocných (předklon, předsun hlavy, omezení zorného pole) a odchýlného stereotypu chůze při poruše stability. Pacienti jsou velmi náchylní k pádům. Krční páteř je ztuhlá ve flekční poloze, a proto náznak extenze nebo dokonce hyperextenze vede zákonitě k jejímu rozlomení (*obr. 6*).

Poranění míchy je u pacientů s AS až 11,4× častější než v běžné populaci [47,48]. K míšnímu traumatu dochází dislokací kostních úlomků, krvácením (epidurální hematom), vpáčením osifikovaných ligament, hernií meziobratlové ploténky. Neurologický deficit byl přítomen v době diagnózy spinální fraktury u 67,2 % pacientů. U dalších 13,9 % nemocných došlo k vývoji neurologických symptomů se zpožděním několika dnů až týdnů (< 3 měsíce) [46]. Zvláště cervikální fraktury jsou u AS považovány za výrazně nestabilní s vysokým rizikem neurologického deficitu včetně paraplegie (29–91 %) a s téměř dvakrát vyšší mortalitou (35 %) než u zdravé populace [49].

Diagnostika spinální fraktury u pacientů s ankylozující chorobou páteře je obtížná a opoždění správné diagnózy je časté. Podle jedné z prací 17,1 % spinálních fraktur nebývá rozpoznáno do 24 hodin [46]. Důvodů je více. Chronická bolest zad s občasnými akutními exacerbacemi je dominujícím subjektivním steskem nemocných s AS. Ke spinální fraktuře obvykle dochází bez adekvátního násilí. Pacient ani lékař tedy na možnost zlomeniny nepomyslí. Prostý rentgenový snímek spinální frakturu vzhledem k její atypičnosti a nepřehlednosti terénu většinou neodhalí, podle jedné studie až v 60 % případů [50].

V diagnóze spinální fraktury může nejlépe pomoci CT (počítačová tomografie) vyšetření, zejména pak 3D CT rekonstrukce. MR vyšetření pak může přinést další informace o stavu ligament, intervertebrálních disků, míchy, nervových kořenů. MR vyšetření také zobrazí intraspínální krvácení nebo edém kostní dřeni jako známku skrytého poranění. Je nezastupitelné v odlišení zánětlivé discitidy od transdiskální fraktury.

V léčbě spinálních fraktur u nemocných s AS je upřednostňována časná chirurgická intervence. Nestabilita úlomků, jejich nevyhovující postavení a neurologické symptomy jsou indikací k fixačním výkonům. Konzervativní léčba by měla být vyhrazena pro pacienty, u kterých celkový interní stav stabilizační výkon nedovoluje. Imobilizace spojená s konzervativní léčbou totiž příčinou progresivního zhoršení bolesti a ztuhlosti páteře nemocného. Rigidita kostovertebrálních a sternokostálních skloubení vede k omezení dýchacích pohybů hrudníku a k restriktivní ventilační poruše. Časté respirační infekty dále zhoršují prognózu imobilizovaných pacientů [51] (*obr. 7*).

Terapie osteoporózy u AS

V současné době nejsou pro medikamentózní terapii osteoporózy u AS vypracována doporučení. Samotná inhibice zánětlivého procesu antiTNF α léčbou je podle mnoha literárních pramenů spojena se vzestupem BMD [26,27,28,29,30]. Kolektiv korejských autorů [52] ve své práci retrospektivně zkoumal vliv různých terapeutických přístupů na BMD u nemocných s AS. V jejich souboru 90 pacientů se střední délkou nemoci 8,2 let byla nejzřetelnější tendence k nárůstu BMD u nemocných léčených současně bisfosfonáty a inhibitory TNF. Vzestup BMD dobře koreloval s poklesem reaktantů akutní fáze (sedimentace erytrocytů, C-reaktivní protein).

Literatura

1. Van der Linden S, Van der Heijde D, Landewé R. Classification and epidemiology of spondylarthritis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. Rheumatology. Philadelphia, Mosby Elsevier, 2008:1103–1108.
2. Reveille J. Clinical features of ankylosing spondylitis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. Rheumatology. Philadelphia, Mosby Elsevier, 2008:1109–1114.
3. Maksymowych WP. Etiology, pathogenesis and aetiology of ankylosin spondylitis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. Rheumatology. Philadelphia, Mosby Elsevier, 2008:1115–1130.
4. Resnick D. Ankylosing spondylitis. In: Resnick D, Kransdorf MJ. Bone and joint imaging. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2005:267–287.
5. Salonen DC, Brower AC. Seronegative spondylarthropathies: paging. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. Rheumatology. Philadelphia, Mosby Elsevier, 2008:1131–1142.
6. Geusens P, Lems WF. Osteoimmunology and osteoporosis. Arthritis Res Ther 2011;13:242.
7. Holstead Jones D, Kong YY, Penninger JM. Role of RANKL and RANK in bone loss and arthritis. Ann Rheum Dis 2002;61(SupplII):ii32–ii39.
8. Sips W, Pietschmann P, Rauner M. Strategies for novel therapeutic approaches targeting cytokines and signaling pathways of osteoclasto- and osteoblastogenesis in the fight against immune-mediated bone and joint diseases. Curr Med Chem 2008;15(2):127–136.
9. Johnson ML, Harnish K, Nusse R, Van Hul W. LRP5 and Wnt signaling: a union made for bone. J Bone Miner Res 2004;19(11):1749–1757.
10. Diarra D, Stolina M, Polzer K, Zwerina J, Ominsky MS, Dwyer E et al. Dickkopf 1 is a master regulator of joint remodeling. Nat Med 2007;13:156–163.
11. Lories RJ, Derese I, Luyten FP. Modulation of bone morphogenetic protein signaling inhibits the onset and progression of ankylosing enthesitis. J Clin Invest 2005;115:1571–1579.
12. Carter S, Braem K, Lories JR. The role of bone morphogenetic proteins in ankylosing spondylitis. Ther Adv Musculoskel Dis 2012;4(4):293–299.
13. Daoussis D, Liossis SN, Solomou EE, Tsanaktis A, Bounia K, Karampetsou M et al. Evidence that Dkk-1 is dysfunctional in ankylosing spondylitis. Arthritis Rheum 2010;62:150–158.
14. Daoussis D, Andonopoulos AP. The emerging role of Dickkopf-1 in bone biology: is it the main switch controlling bone and joint remodeling? Semin Arthritis Rheum 2011;41:170–177.
15. Appel H, Ruiz-Heiland G, Listing J, Zwerina J, Herrmann M, Mueller R, Haibel H, Baraliakos X, Hempfing A, Redwaleit M, Sieper J, Schett G. Altered skeletal expression of sclerostin and its link to radiographic progression in ankylosing spondylitis. Arthritis Rheum 2009;60(11):3257–3262.
16. Schett G, Sieper J. Inflammation and repair mechanismus. Clin Exp Rheumatol 2009;27(Suppl.55):S33–S35.
17. Lories RJ, Luyten FR, de Vlam K. Progress in spondylarthritis. Mechanisms of new bone formation in spondylarthritis. Arthritis Res Ther 2009;11:221(suppl.55):S62–S67.
18. Vosse D, de Vlam K. Osteoporosis in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. 2009;27(Suppl.55):S62–S67.
19. Baraliakos X, Listing J, Rudwaleit M, Sieper J, Braun J. The relationship between inflammation and new bone formation in patients with ankylosing spondylitis. Arthritis Res Ther 2008;10(5):R104.
20. Will R, Palmer R, Bhalla AK, Ring F, Calin A. Osteoporosis in early ankylosing spondylitis: a primary pathological event? Lancet 1989;2:1483–1485.
21. Lee YS, Schlotzhauer T, Ott SM, van Vollenhoven RF, Hunter J, Shapiro J, Marcus R, McGuire JL. Skeletal status of men with early and late ankylosing spondylitis. Am J Med 1997;103:233–241.
22. Van der Weijden MAC, Claushuis TAM, Nazari T, Lems FW, Dijkman BAC, vander Horst-Bruinsma IE. High prevalence of low bone mineral density in patients within 10 years of onset of ankylosing spondylitis: a systematic review. Clin Rheumatol 2012;31:1529–1535.

23. Gratacós J, Collado A, Filella X, Sanmartí R, Canette J, Llena J et al. Serum cytokines (IL-6, TNF α , IL-1 β and IFN- γ) in ankylosing spondylitis: a close correlation between serum IL-6 and disease activity and severity. *Br J Rheumatol* 1994;33:927–931.
24. Visvanathan S, Wagner C, Marini JC, Baker D, Gathany T, Han J, van der Heijde D, Braun J. Inflammatory biomarkers, disease activity and spinal disease measures in patients with ankylosing spondylitis after treatment with infliximab. *Ann Rheum Dis* 2008;67:511–517.
25. Brandt J, Haibel H, Cornely D, Golder W, Gonzalez J, Reddig J, Thriene W, Sieper J, Braun J. Successful treatment of active ankylosing spondylitis with the anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody infliximab. *Arthritis Rheum* 43:1346–1352.
26. Allali F, Breban M, Porcher R, Maillefert JF, Dougados M, Roux C. Increase in bone mineral density of patients with spondylarthropathy treated with anti-tumor necrosis factor. *Ann Rheum Dis* 2003;62:347–349.
27. Marzo-Ortega H, McGonagle D, Haugeberg G, Green MJ, Stewart SP, Emery P. Bone mineral density improvement in spondylarthropathy after treatment with etanercept. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1020–1021.
28. Visvanathan S, van der Heijde D, Deodhar Atul, Wagner C, Baker DG, Han John, Braun J. Effects of infliximab on markers of inflammation and bone turnover and associations with bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2009;68(2):175–182.
29. Barnabe Ch, Hanley DA. Effect of tumor necrosis factor alpha inhibition on bone density and turnover markers in patients with rheumatoid arthritis and spondylarthropathy. *Semin Arthritis Rheum* 2008;39:116–122.
30. Confavreux CB, Chapurlat RD. Systemic bone effects of biologic therapies in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Osteoporos Int* 2011;22:1023–1036.
31. Korkosz M, Gasowski J, Grzanka P, Gorczowski J, Pluskiewicz W, Jeka S, Grodzicki T. Baseline new bone formation does not predict bone loss in ankylosing spondylitis as assessed by quantitative computed tomography (qCT)-10-year follow-up. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2011;12:121.
32. Karberg K, Zochling J, Sieper J, Felsenberg D, Braun J. Bone loss is detected more frequently in patients with ankylosing spondylitis with syndesmophytes. *J Rheumatol* 2005;32:1290–1298.
33. Lange U, Kluge A, Strunk J, Teichmann J, Bachmann G. Ankylosing spondylitis and bone mineral density – what is the ideal tool for measurement? *Rheumatol Int* 2005;26:115–120.
34. Roux C. Osteoporosis in inflammatory joint diseases. *Osteoporos Int* 2011;22:421–433.
35. Ghazlani I, Ghazi M, Nouijai A, Mounach A, Rezqi A, Achemlal L, Bezza A, El Maghraoui A. Prevalence and risk factors of osteoporosis and vertebral fractures in patients with ankylosing spondylitis. *Bone* 2009;44:772–776.
36. Kaya A, Ozgocmen S, Kamanli A, Ardicoglu O. Bone loss in ankylosing spondylitis: does syndesmophyte formation have an influence on bone density changes? *Med Princ Pract* 2009;18:470–476.
37. Weiss JR, Wick MC, Ackermann PV, Montgomery SM. Increased fracture risk in patients with rheumatic disorders and other inflammatory diseases—a case control study with 53,108 patients with fracture. *J Rheumatol* 2010;37:2247–2250.
38. Vosse D, Landewé R, van der Heijde D, van der Linden S, van Staa TP. Ankylosing spondylitis and the risk of fracture: results from a large primary care-based nested case control study. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1839–1842.
39. Cooper C, Carbone L, Michet CJ, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Melton LJ. Fracture risk in patients with ankylosing spondylitis: a population based study. *J Rheumatol* 1994;21:1877–1882.
40. Mitra D, Elvins DM, Speden DJ, Collins AJ. The prevalence of vertebral fractures in mild ankylosing spondylitis and their relationship to bone mineral density. *Rheumatol* 2000;39:85–89.
41. Ralston SH, Urquhart GD, Brzeski M, Sturrock RD. Prevalence of vertebral compression fractures due to osteoporosis in ankylosing spondylitis. *BMJ* 1990;300:563–565.
42. Montaña N, Juanola X, Collantes E, Muñoz-Gomariz E, Gonzalez C, Gratacos J et al. Prevalence of vertebral fractures by semiautomated morphometry in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2011;38:893–897.
43. Klingberg E, Geijer M, Göthlin J, Mellström D, Lorentzon M, Hilem E, Hedberg M, Carlsten H, Forsblad-D'Elia H. Vertebral fractures in ankylosing spondylitis are associated with lower bone mineral density in both central and peripheral skeleton. *J Rheumatol* 2012;39:1987–1995.
44. Van der Weijden MAC, van der Horst-Bruinsma, van Denderen JC, Dijkman BAC, Heymans MKW, Lems WF. High frequency of vertebral fractures in early spondylarthropathies. *Osteoporos Int* 2012;23:1683–1690.
45. Caron T, Bransford R, Nguyen Q, Agel J, Chapman J, Bellabarba C. Spine fractures in patients with ankylosing spinal disorders. *Spine* 2010;35(11):E458–E464.
46. Westerveld LA, Verlaan JJ, Oner FC. Spinal fractures in patients with ankylosing spinal disorders: a systematic review of the literature on treatment, neurological status and complications. *Eur Spine J* 2009;18:145–156.
47. Alaranta H, Luoto S, Kontinen YT. Traumatic spinal cord injury as a complication to ankylosing spondylitis. An extended report. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20:66–68.
48. Jacobs WB, Fehlings MG. Ankylosing spondylitis and spinal cord injury: origin, incidence, management and avoidance. *Neurosurg Focus* 2008;24(1):E12.
49. Chaudhary SB, Hullinger H, Vives MJ. Management of acute spinal fractures in ankylosing spondylitis. *Rheumatol* 2011;150484. Epub 2011 Jun 30.
50. Anwar F, Al-Khayer A, Joseph G, Fraser MH, Jigajinni MV, Allan DB. Delayed presentation and diagnosis of cervical spine injuries in long-standing ankylosing spondylitis. *Eur Spine J* 2011;20(3):403–407.
51. Heyde CE, Fakler JK, Hasenboehler E, Stahel PF, John T, Robinson Y, Tschoeke SK, Kayser R. Pitfalls and complications in the treatment of cervical spine fractures in patients with ankylosing spondylitis. *Patient Saf Surg* 2008;2:15.
52. Kang KY, Lee KY, Kwok SI, Ju JH, PKS, HYS, Kim HY, Park SH. The change of bone mineral density according to treatment agents in patients with ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine* 2011;78:188–193.