

Risonanza magnetica e radiologia tradizionale nelle localizzazioni vertebrali dell'artropatia ocronotica alcaptonurica

I. IZZO*, M. CAPUTO*, U. COSTI*, L. IMPARA, M. MARINI, A. CASULLO, L. BASSO*, A. BUFFONE*
R. FRATI**, P.G. SASSAYANNIS*, F. MACCIONI, A. PERRONE

RIASSUNTO: Risonanza magnetica e radiologia tradizionale nelle localizzazioni vertebrali dell'artropatia ocronotica alcaptonurica.

L. IZZO, M. CAPUTO, U. COSTI, L. IMPARA, M. MARINI,
A. CASULLO, L. BASSO, A. BUFFONE, R. PRATI,
P.G. SASSAYANNIS, F. MACCIONI, A. PERRONE

Obiettivo: studiare le alterazioni della colonna vertebrale nell'alcaptonuria (ocronosi) sia con esame radiologico convenzionale sia con Risonanza Magnetica (RM), mettendo a confronto i risultati delle due tecniche.

Pazienti e metodi: sono stati sottoposti allo studio cinque pazienti (4 maschi, 1 femmina, età media 51 anni). Per lo studio con esame radiologico convenzionale sono state utilizzate proiezioni antero-posteriori e latero-laterali e le immagini sono state valutate facendo riferimento ad uno score radiografico che esamina le alterazioni a livello dello spazio articolare e la presenza di calcificazioni. Per quanto riguarda l'esame RM sono state utilizzate scansioni coronali, assiali e sagittali e sequenze spin echo T1-e T2-pesate.

Risultati: entrambe le metodiche hanno messo in evidenza, nei casi con diagnosi nota, le alterazioni tipiche dell'ocronosi: riduzione d'ampiezza degli spazi articolari, fino all'anchilosi ossea, calcificazioni dei dischi, osteofitosi, anche a ponte, protrusioni discali multiple e sclerosi reattiva delle superfici articolari, evidenti soprattutto a livello dorso-lombare. La RM è risultata tuttavia più accurata nell'individuare le alterazioni e nel mettere in evidenza lesioni non palesi all'indagine radiografica, quali l'ispessimento dei legamenti longitudinali anteriori. Nel caso di nuova diagnosi, l'RM si dimostra fondamentale per la sua capacità di rilevare alterazioni tipiche dell'artropatia che alla radiologia tradizionale sembrano minime.

Conclusioni: le peculiarità dell'artropatia ocronotica sono tali per cui le tecniche d'immagine, in particolare la RM, sono indispensabili nella diagnosi differenziale con altre malattie articolari.

SUMMARY: Magnetic resonance and traditional radiology in the spine localizations of alcaptonuric ochronotic arthropathy.

L. IZZO, M. CAPUTO, U. COSTI, L. IMPARA, M. MARINI,
A. CASULLO, L. BASSO, A. BUFFONE, R. PRATI,
P.G. SASSAYANNIS, F. MACCIONI, A. PERRONE

Aim: to study the spine alterations in alcaptonuria with traditional radiology and magnetic resonance (MR), comparing the results of the two techniques.

Patients and methods: five patients (4 males, 1 female, mean age 51 years) underwent the examinations. For the study with X-rays we performed anteroposterior and lateral scan and the images have been studied making reference to a radiographic score; it examines the alterations of the joint space and the presence of calcifications. MR scan, oriented in the three spatial planes, were performed using spin echo T1-weighted and spin echo T2-weighted sequences.

Results: both MR and X-rays pointed out, in the cases with known diagnosis, the typical alterations of the ochronosis: narrowing of the articular spaces, even osseous ankylosis, calcifications of the discs, osteophytosis, multiple disc protrusions and reactive sclerosis of the articular surfaces, evident above all to dorso-lumbar tract; nevertheless MR has been more accurate than X-rays for individualizing the lesions and recognizing alterations, such as the thickness of the anterior longitudinal ligament. In the case of new diagnosis, the MR is fundamental to recognize typical signs of the ochronotic arthropathy not well detected by X-rays.

Conclusions: imaging techniques, first of all the MR, are essential in the differential diagnosis of ochronosis vertebral lesions with other articular diseases.

KEY WORDS: Ocronosi - RM - Radiologia tradizionale.
Ochrosonis - MRI - X-rays.

Premessa

L'alcaptonuria è una malattia ereditaria autosomica recessiva causata dall'assenza dell'enzima acido omogentisinico-ossidasi (HGA) per una mutazione del

gene che lo codifica. Come conseguenza si ha un accumulo di acido omogentisinico (HGO), che si produce nel corso del metabolismo della fenilalanina e della tirosina. Una parte dell'HGA viene escreto quotidianamente nelle urine dando ad esse una caratteristica colorazione scura: nelle urine infatti, come nei tessuti, l'HGA viene ossidato a benzochinone, pigmento nerastro simile alla melanina, e da qui la denominazione di "alcaptonuria". La quota restante viene depositata, come polimero, in vari tessuti connettivali, compresi tendini, legamenti, sclere, cartilagini auricolari, causando una pigmentazione patologica

Università degli Studi "La Sapienza" di Roma
Dipartimento di Scienze Radiologiche
(Direttore: Prof. R. Passariello)

* Dipartimento di Chirurgia "Pietro Valdoni"
(Direttore: Prof. A. Cavallaro)

**Clinica "Villa Salaria", Roma
Dipartimento di Chirurgia Plastica

© Copyright 2005, CIC Edizioni Internazionali, Roma

che al microscopio elettronico appare color ocra, da cui il termine ocronosi.

I tessuti cartilaginei, quindi, rappresentano uno dei principali bersagli della deposizione del pigmento. Il pigmento ocronotico si trova in forma diffusa nella matrice cartilaginea, dove mostra spiccata affinità per le fibrille collagene circondate da mucopolisaccaridi, ed in forma granulare nei condrociti, dove si lega alle membrane cellulari (1). Il deposito in corrispondenza delle cartilagini articolari è causa dell'artropatia ocronotica, con fenomeni degenerativi ed infiammatori articolari e periarticolari che possono determinare, nei casi più gravi, l'anchilosi ossea (2-4).

La malattia ha una lieve predilezione per il sesso maschile ed è solitamente asintomatica fino all'età adulta; fino alla terza decade il segno clinico più rilevante è la pigmentazione delle sclere e dei padiglioni auricolari. La progressione della malattia è per lo più inevitabile fino alla comparsa di ocronosi e artropatia.

L'esordio dell'artropatia è di solito dopo i 40 anni, con dolori e limitazioni funzionali che interessano sia lo scheletro assile che quello appendicolare (ginocchia, spalle, anche). In particolare, le alterazioni a livello del rachide riguardano il tratto lombare, con lombalgia, rigidità muscolare, perdita della lordosi lombare e impotenza funzionale; con il passare del tempo il quadro può evolvere verso l'anchilosi portando il paziente, in età senile, ad una condizione di invalidità che può diventare totale.

Le tecniche di imaging rivestono un ruolo fondamentale nella diagnosi di ocronosi e oggi la radiografia tradizionale è validamente integrata dalla risonanza magnetica. Gli aspetti radiologici dell'interessamento della colonna vertebrale sono descritti in alcuni lavori come caratteristici e pertanto abbiamo deciso di valutare 5 pazienti ocronotici mediante esame radiologico convenzionale e Risonanza Magnetica (RM) confrontando i risultati delle due metodiche.

Pazienti e metodi

Il nostro studio è stato eseguito su 5 pazienti (4 maschi ed 1 femmina), due dei quali appartenenti alla stessa famiglia, di età compresa tra 24 e 66 anni (età media 51 anni). Alla diagnosi di alcaptonuria si era giunti a seguito del rilievo di urine scure, e al momento della nostra osservazione i pazienti erano a conoscenza della malattia da 3 a 7 anni. In un caso abbiamo posto diagnosi di sospetto sulla base di esami di diagnostica per immagini eseguiti per dolori articolari cronici, diagnosi confermata dal dosaggio dei livelli urinari e plasmatici di HGA.

Lo studio dei diversi tratti del rachide (cervicale, dorsale e lombare) è stato eseguito mediante Rx tradizionale e RM. Per lo studio con esame radiologico convenzionale è stato utilizzato un sistema di score radiografico (4) in modo da quantificare la gravità della malattia. In ognuno dei segmenti - cervicale, toracico e lombo-sacrale - lo spazio intersomatico è stato classificato come normale [0], modicamente ridotto [1] o notevolmente ridotto [2]. Le calcificazioni sono state classificate come assenti [0], medie [1] o marcate [2]. Per ogni segmento spinale il punteggio massimo (coinvolgimento degli spazi intersomatici e calcificazioni) è 4; per

tutti e tre i segmenti spinali il punteggio massimo totale è 12.

Per l'esame RM del rachide è stato utilizzato un magnete da 1,5 Tesla e sequenze SE T1- (TR 600, TE 12) e T2-pesate (TR 4500, TE 12) secondo scansioni assiali, coronali e sagittali. Le immagini sono state valutate separatamente da due radiologi esperti.

Risultati

L'esame radiologico del rachide ha messo in evidenza in 4 casi la presenza di calcificazioni dei dischi intersomatici a livello dorsale e lombosacrale, riduzione degli spazi intersomatici in particolare del tratto dorso-lombare, in 2 casi con anchilosi, osteofitosi a ponte, sclerosi ed irregolarità delle limitanti somatiche. Lo stesso reperto, ma più limitato, con lievi irregolarità delle limitanti somatiche e modesta riduzione degli spazi intersomatici a livello del tratto dorsale, è stato evidenziato in un altro paziente. Il fenomeno del vacuum era presente in un caso. Il tratto cervicale è risultato sostanzialmente negativo in 2 casi, in un altro caso erano presenti modesti segni di artrosi; in 2 casi erano evidenti marcati fenomeni spondilosi con osteofitosi anteriore a ponte, sclerosi subcondrale, anchilosi intersomatica e calcificazione del disco C5-C6 (Tabb. 1 e 2).

L'esame RM, effettuato su tutti i pazienti, ha mostrato in tutti una riduzione degli spazi intersomatici di grado variabile, fino ad una completa fusione di alcuni corpi vertebrali in 2 dei 5 pazienti, sia a livello dorsale che lombare. Le limitanti somatiche si sono presentate marcatamente irregolari ed al di sotto della corticale ossea è stato possibile apprezzare la presenza di bande con segnale iperintenso in entrambe le sequenze T1- e T2-pesate. In 3 pazienti era presente un ispessimento del legamento longitudinale anteriore ben visibile per tutta la sua lunghezza. Sono state evidenziate protrusioni multiple dei dischi intersomatici su tutta la circonferenza, ernie di Schmorl ed osteofitosi in tutti i pazienti sui cui è stato effettuato l'esame (Tab. 3).

Discussione

L'artropatia ocronotica è il risultato della deposizione di pigmenti ocronotici polimerizzati a livello del rachide e delle grosse articolazioni, che causa un'alterazione strutturale della cartilagine articolare, inizialmente liscia e con soltanto una modificazione cromatica e successivamente friabile con segmentazioni e fissurazioni, fino ad una esposizione dell'osso subcondrale in fase tardiva. L'osso così esposto presenta fenomeni di eburnizzazione e sclerosi. Si demarcano inoltre corpi mobili osteocondrali che irritano la membrana

TABELLA 1 - RADIOLOGIA TRADIZIONALE.

Paziente	Cervicale	Dorsale	Lombare
R.P.	Marcati fenomeni spondilosi con osteofitosi anteriore a ponte C5-C6; sclerosi subcondrale; anchilosi intersomatica ed interapofisaria C4-C5-C6; calcificazione disco C5-C6; scoliosi	Riduzione spazi intersomatici; tutti i dischi sono calcifici.	Osteofitosi a ponte; calcificazione del legamento longitudinale anteriore; osteoporosi.
G.E.	Accentuate alterazioni artrosiche	Calcificazione dei dischi; osteofiti anche a ponte; irregolarità delle limitanti somatiche; calcificazione legamento longitudinale anteriore.	Calcificazione dei dischi; osteofiti; irregolarità delle limitanti somatiche; riduzione L4-L5, L5-S1.
G.G.	Segni modesti di artrosi	Calcificazione dei dischi; anchilosi dorso-lombare; osteofitosi; sclerosi ed irregolarità delle limitanti somatiche.	Calcificazione dei dischi; anchilosi dorso-lombare; osteofitosi; sclerosi ed irregolarità delle limitanti somatiche.
I.S.	Negativo	Fenomeno del 'vacuum' in sede mediodorsale; calcificazione ultimi dischi dorsali; anchilosi intersomatica dorsale bassa; scoliosi; osteofitosi.	Calcificazioni discali; fenomeno del 'vacuum'; sclerosi limitanti somatiche con irregolarità; anchilosi ossea L3-L4; riduzione spazi intersomatici; osteofitosi; osteomalacia.
Z.R.	Negativo	Multiple erosioni e lievi irregolarità delle limitanti somatiche; modesta riduzione degli spazi intersomatici.	Modesta riduzione d'ampiezza degli spazi intersomatici.

TABELLA 2 - SCORE RADIOGRAFICO.

Paziente	Spazi intersomatici			Calcificazioni			Totale
	Cervicale	Dorsale	Lombare	Cervicale	Dorsale	Lombare	
G.G.	1	2	2	0	2	2	9
G.E.	2	1	2	0	2	2	9
R.P.	2	1	2	2	2	2	11
I.S.	1	1	2	0	2	2	8
Z.R.	0	1	0	0	1	0	2

sinoviale, la cui reazione infiammatoria può produrre trasformazione metaplastica delle cellule sinoviali e formazione di polipi (5).

L'alcaptonuria risulta molto simile alla spondilite anchilosante per ciò che riguarda i danni a livello della colonna vertebrale e delle grosse articolazioni con la sola differenza che risparmia, nella quasi totalità dei casi, l'articolazione sacroiliaca. Le manifestazioni vertebrali dell'alcaptonuria sono costituite dalla lombal-

gia con rigidità muscolare, dalla perdita della lordosi lombare e dalla limitazione funzionale.

L'esame radiologico della colonna vertebrale è fondamentale nell'orientamento della diagnosi permettendo di differenziare questa malattia da numerose altre artropatie, quali l'osteocronrosi intervertebrale, l'iperostosi scheletrica idiopatica diffusa, la malattia da depositi di pirofosfati (CPPD) e soprattutto la spondilite anchilopoietica. Secondo alcuni

TABELLA 3 - RISONANZA MAGNETICA.

Paziente	Reperti
G.G.	Marcata riduzione e irregolarità degli spazi intersomatici con degenerazione discale. Fusione corpi vertebrali. Marcata irregolarità delle limitanti somatiche. Bande di aumentato segnale in T1 e in T2 con altezza variabile al di sotto delle limitanti. Protrusioni discali per tutta la circonferenza. Ispessimento del legamento longitudinale anteriore ben visibile per tutta la sua altezza. Ernie di Schmorl.
G.E.	Notevole riduzione d'ampiezza degli spazi intersomatici con degenerazione discale. Osteofitosi a ponte tra gli spazi intersomatici. Irregolarità delle limitanti somatiche. Ispessimento dei legamenti longitudinale anteriore e posteriore. Protrusioni discali in particolare a livello di L5-S1. Ernia di Schmorl
R.P.	Riduzione spazi intersomatici. Irregolarità delle limitanti somatiche con segnale disomogeneo in T1 e T2. Degenerazione discale. Ernie di Schmorl
I.S.	Marcata riduzione degli spazi intersomatici con fusione vertebrale. Notevole diffusa irregolarità delle limitanti somatiche iperintense in T1 e T2. Ispessimento del legamento longitudinale anteriore. Osteofitosi. Protrusioni multiple su tutta la circonferenza. Ernie di Schmorl.
Z.R.	Riduzione degli spazi intersomatici a livello del rachide dorsale con irregolarità delle limitanti somatiche e degenerazione del disco. Restringimento spazio intersomatico a livello L5-S1. Ernie di Schmorl.

Autori (6), l'insieme dei seguenti reperti è patognomonico della spondilopatia ocronotica : riduzione in ampiezza di almeno 4 spazi intervertebrali lombari con calcificazione dei relativi dischi; presenza di spondilosi reattiva e osteopenia dei corpi vertebrali; presenza del fenomeno del "vacuum" (raccolte gassose radiotrasparenti espressione di fissurazioni del disco intervertebrale); presenza di "pseudo-blocco vertebrale" (fusione parziale o totale dei corpi vertebrali). Da segnalare che le alterazioni descritte colpiscono solo il tratto dorsale e lombare risparmiando invece il tratto cervicale, che è interessato eventualmente solo da alterazioni aspecifiche di tipo degenerativo-artrosico.

Nei 4 pazienti di cui già conoscevamo la diagnosi abbiamo riscontrato tali reperti, essendo sempre evidenziabile la calcificazione dei dischi intervertebrali, che rappresenta la lesione più caratteristica. La calcificazione del disco interessa tutti i tratti del rachide, ma è più evidente a livello lombare, associata alla riduzione più o meno marcata degli spazi relativi, fino ad una completa fusione dei corpi vertebrali. Si possono mettere in evidenza anche l'osteofitosi a ponte e irregolarità e sclerosi delle limitanti somatiche, rese più visibili dall'osteopenia dei corpi vertebrali.

In questi stessi pazienti lo studio della colonna mediante RM risulta sostanzialmente sovrapponibile, ma più accurato. Le sequenze T1- e T2-pesate

mostrano una notevole riduzione in ampiezza degli spazi intersomatici soprattutto a livello dorsale e lombare, con il disco che mostra una perdita di intensità di segnale nelle sequenze T2-pesate da ricondurre alla sua disidratazione e calcificazione (7); le limitanti somatiche risultano marcatamente irregolari e al sotto di esse sono evidenziabili delle bande iperintense in T1 e T2 da riferirsi ad una combinazione di degenerazione adiposa ed edema midollare come si verifica nella spondilite anchilosante (8, 9). La RM mette anche in evidenza l'ispessimento dei legamenti longitudinali, in particolare di quello anteriore che risulta anche spostato in avanti per le multiple protrusioni discali.

Dal caso di 'nuova diagnosi' si possono estrapolare dati importanti. Infatti, all'esame radiologico tradizionale l'unico segmento interessato è il tratto dorsale del rachide a livello medio-distale nel quale sono osservabili, con una certa difficoltà, limitate e numerose fini irregolarità delle limitanti somatiche con riduzione d'ampiezza degli spazi intersomatici; a livello lombare si apprezza una discreta riduzione d'ampiezza dello spazio intersomatico, senza caratteristiche particolari della superficie dei corpi. La RM ha invece evidenziato a livello della colonna vertebrale dorsale le alterazioni caratteristiche dell'ocronosi, ovvero la riduzione in ampiezza degli spazi intersomatici con relativa degenerazione del disco, l'irregola-

rità delle limitanti somatiche e multiple protrusioni discali. Ciò è importante perché ci consente di affermare che i segmenti che in questa malattia sono più precocemente ed in modo peculiare colpiti sembrano essere il tratto lombare e soprattutto quello dorsale del rachide, ove sono riconoscibili tutte le alterazioni tipiche di questa malattia. All'esame radiologico le corrispondenti alterazioni, pur presenti, non erano tuttavia facilmente rilevabili.

I nostri dati confermano la maggiore sensibilità della RM nell'identificare la presenza e le caratteristiche delle varie lesioni e la sua capacità di rilevare in modo ottimale anche alterazioni che all'esame Rx appaiono iniziali e limitate. È inoltre fondamentale la diagnosi differenziale tra l'artropatia ocronotica e la spondilite anchilosante e la RM del rachide in questo senso si rende molto utile.

Nonostante, infatti, alcune caratteristiche comuni, quali l'ispessimento dei legamenti longitudinali, la calcificazione del disco, la presenza di sindesmofiti a ponte e l'accumulo di grasso a livello del corpo vertebrale, l'ocronosi si distingue dalla spondilite anchilosante essenzialmente:

- a) per la marcata riduzione in altezza dei dischi intervertebrali, laddove nella spondilite anchilosante (SA) essi risultano conservati in altezza;
- b) per la fusione dei corpi vertebrali, evento poco frequente nella SA;

- c) per la marcata irregolarità delle limitanti somatiche, fenomeno raro e comunque tardivo nella SA in cui è invece patognomnico l'aspetto del corpo vertebrale, che assume una forma quadrata a causa dell'erosione e successiva sclerosi del margine anteriore del disco vertebrale (6, 8, 9).

Conclusioni

In conclusione, l'ocronosi è una rara condizione morbosa da tenere presente nella diagnosi differenziale in caso di pazienti con malattia articolare degenerativa diffusa associata ad artrite periferica. Da segnalare l'interessamento, con presenza di alterazioni caratteristiche, dei tratti dorsale e lombare mentre viene di regola risparmiato il tratto cervicale.

I pazienti ocronotici vanno spesso incontro a condizioni invalidanti irreversibili; pertanto un precoce riconoscimento della malattia potrebbe portare ad un trattamento più appropriato.

In base a quanto osservato nel nostro studio, la diagnostica per immagini, in particolare la risonanza magnetica, è utile nella diagnostica differenziale di quei quadri radiografici di artropatia ocronotica che simulino quelli di processi articolari flogistici, soprattutto quando l'ocronosi non sia clinicamente apprezzabile o quando il paziente non sia a conoscenza della propria malattia.

Bibliografia

1. Gaines J. The pathology of alkaptonuric ochronosis. *Human Pathology* 1989; 20(1): 40-46.
2. La Du BN, Zannoni VG. The nature of the defect in tyrosine metabolism in alkaptonuria. *J Biol Chem* 1958; 230: 251.
3. O'Brien WM, La Du BN. Biochemical, pathologic and clinical aspect of alkaptonuria, ochronosis and ochronotic arthropathy. *Am J Med* 1963; 34: 813.
4. Phornphutkul C, Introne WJ et al. Natural history of alkaptonuria. *N Engl J Med* 2002; 347(26): 2111-21.
5. Resnick D. Alkaptonuria. In: Resnick D, *Diagnosis of bone and joint disorders*. Vol. 3. third edition. Saunders Philadelphia.
6. Orzincolo C. L'artropatia ocronotica dell'alcaptonuria. Manifestazioni radiologiche e cenni di fisiopatologia. *La Radiologia Medica* 1988; 75: 476-81.
7. Hamdi N, Cooke TDV. Ochronotic arthropathy: case report and review of the literature *Int Orthop* 1999; 23: 122-25.
8. Jevtic V et al. Marginal erosive discovertebral "Romanus" lesions in ankylosing spondylitis demonstrated by contrast enhanced Gd-DPTA magnetic resonance imaging. *Skeletal Radiol* 2000; 29: 27-33.
9. Levine DS et al. MRI of the axial skeletal manifestations of ankylosing spondylitis. *Clinical Radiology* 2004; 59: 400-13.