

# Współczesne poglądy na temat kostnienia więzadeł żółtych

## Contemporary Views on the Ossification of the Ligamenta Flava

Michał Kłosiński<sup>(A,B,C,D,E,F)</sup>, Janusz Skrzat<sup>(E,F)</sup>, Jerzy Walocha<sup>(E)</sup>, Ewa Mizia<sup>(E)</sup>

Katedra Anatomii, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Kraków, Polska  
Department of Anatomy, Collegium Medicum, Jagiellonian University, Poland

### STRESZCZENIE

Więzadła żółte są strukturami, które wraz z blaszkami łuków kręgowych, budują tylną ścianę kanału kręgowego. Bezpośrednie sąsiedztwo z strukturami nerwowymi rdzenia kręgowego powoduje, że każda patologia prowadząca do ich przerostu prowadzi w konsekwencji do zaburzeń neurologicznych. Jedną z najczęstszych przyczyn takiego przerostu jest heterotopowe kostnienie. Głównymi rejonami świata dotkniętymi tym schorzeniem są kraje Azji, zwłaszcza Japonia. Zdarzają się jednak coraz częstsze przypadki występowania skostnień więzadeł żółtych wśród innych populacji. Za najważniejszą przyczynę tworzenia się ektopicznej tkanki kostnej w obrębie tych więzadeł uważa się stres mechaniczny o charakterze rotacyjnym i rozciągowym, a także uwarunkowania genetyczne. Leczenie tej patologii ogranicza się głównie do procedur operacyjnych. Niniejszy artykuł jest przeglądem współczesnej wiedzy na temat przyczyn heterotopowego kostnienia więzadeł żółtych, skutków wywoływanych przez to schorzenie oraz sposobów ich leczenia.

**Słowa kluczowe:** więzadła żółte, kostnienie heterotopowe, kanał kręgowy, kręgosłup

### SUMMARY

The ligamenta flava, together with the vertebral lamina, form the posterior wall of the spinal canal. Since they are located immediately adjacent to the nerve structures of the spinal cord, every pathology that involves hypertrophy produces neurological disturbances as a result. One of the most common reasons for hypertrophy of the ligamenta flava is heterotopic ossification. The main regions of the world where this disorder occurs are the Asian countries, especially Japan, but there are increasing numbers of such cases in other populations. The most important causes of the formation of ectopic osseous tissue in the vicinity of the ligamenta flava are thought to be mechanical stress and genetic predisposition. Treatment is mostly limited to surgical procedures. The present study is a review of the current state of our knowledge concerning the ossification of the ligamenta flava, the sequelae of this pathology, and the treatment methods.

**Key words:** yellow ligaments, heterotopic ossification, spinal canal, spine

## WSTĘP

Heterotopowe kostnienie (HK) jest procesem, w którym dochodzi do tworzenia tkanki kostnej poza prawidłowo wykształconym szkieletem, czyli w tkankach miękkich, w miejscach gdzie tkanka ta normalnie nie występuje. Pierwsze doniesienia na temat heterotopowych skostnień pojawiły się w literaturze w roku 1918. Dejerne and Ceiller przeanalizowali i opisali przypadek żołnierza, który w trakcie działań wojennych doznał urazu rdzenia kręgowego, czego skutkiem było powstanie licznych skostnień około szkieletowych [1]. Kolejne prace badawcze wykazały ścisły związek etiologiczny pomiędzy skostnieniami, a ubytkami neurologicznymi, stanami pourazowymi, predyspozycjami genetycznymi i niektórymi procedurami chirurgicznymi [2]. Pomimo licznych przypadków heterotopowego kostnienia, dokładny mechanizm powstania i rozwoju tej patologii, do tej pory nie został w pełni wyjaśniony. Jedną z najbardziej prawdopodobnych hipotez jest wpływ lokalnych (morfogenetyczne białko kości – bone morphogenetic protein – BMPs) i systemowych (prostaglandyna – E2) czynników na powstanie heterotopowej tkanki kostnej [3]. Okolicami najczęściej zajętej przez to schorzenie są: staw biodrowy, staw łokciowy oraz staw ramienny. Zdarza się jednak, że kostnieniu ulegają inne struktury, również więzadła kręgosłupa, np. więzadła żółte. Kostnienie więzadeł żółtych po raz pierwszy opisał Polgara w roku 1920, który rozpoznał skostniałe więzadła żółte na bocznych radiogramach [4]. Od tego czasu liczba badań i publikacji na temat kostnienia więzadeł żółtych (ossification of ligamentum flavum – OLF) znacznie wzrosła. Duże zainteresowanie problemem związane jest z poważnymi zaburzeniami neurologicznymi, których przyczyną jest ucisk skostniałych więzadeł żółtych na rdzeń kręgowy.

## ANATOMIA

Wieżadła żółte wraz z blaszkami łuków kręgowych ograniczają tylną i częściowo boczną ścianę kanału kręgowego, leżąc w sąsiedztwie rdzenia kręgowego. Występują w odcinku szyjnym, piersiowym, oraz lędźwiowym kręgosłupa (od C2 do S1). Każde więzadło żółte zbudowane jest z włókien elastynowych, które zapewniają strukturze elastyczność oraz z włókien kolagenowych, odpowiedzialnych za zwartość i stabilność [5]. Więżadła te pełnią funkcję ochronną, jednocześnie zapewniając odpowiednią ruchomość i stabilność kręgosłupa. W badaniach obrazowych (MRI i CT) więzadła żółte widoczne są, jako struktury o grubość 2-4 mm, otoczone przez kontrastujący tłuszcz [6].

## BACKGROUND

Heterotopic ossification (HO) is a process in which osseous tissue is formed outside of the normally developed skeleton, i.e. in soft tissues, in places where osseous tissue does not ordinarily occur. The first reports on HO appeared in the literature in 1918. Dejerne and Ceiller analyzed and described the case of a soldier who, in the course of wartime operations, suffered a spinal cord injury, which produced numerous periskeletal ossifications [1]. Subsequent studies showed a close etiological relationship between ossifications and neurological deficits, post-injury states, genetic predispositions, and certain surgical procedures [2]. Despite numerous cases of HO, however, the precise mechanisms for the genesis and development of this pathology have not yet been fully explained. One of the most likely hypotheses involves the effect of local factors (bone morphogenetic proteins, BMPs) and systemic factors (prostaglandin – E2) on the osteogenesis of heterotopic bone tissue [3]. The areas of the body most often affected by HO are the hip joint, the elbow joint, and the shoulder joint. It sometimes occurs, however, that other structures are affected by HO, including the ligaments of the spine, such as the ligamenta flava. Ossification of the ligamenta flava (OLF) was first described by Polgar in 1920, when he diagnosed ossified ligamenta flava on lateral x-rays [4]. Since that time the number of studies and publications on the topic of OLF has increased significantly. The high level of interest in this problem results from the serious neurological disturbances that are caused by the ossified ligamenta flava compressing the spinal cord.

## ANATOMY

The ligamenta flava, along with the vertebral lamina, delimit the posterior and (partially) lateral walls of the spinal canal, and are immediately adjacent to the spinal cord. They occur in the cervical, thoracic and lumbar segments of the spine (from C2 to S1). Each ligamentum flavum is built of elastin fibers, which provide the structure with elasticity, and collagen fibers, which are responsible for its compactness and stability [5]. These ligaments fulfill a protective function, while providing the spine with the necessary mobility and stability. In imaging (MRI and CT), the ligamenta flava are visible as structures 2-4 mm thick and surrounded by contrasting fat [6].

## EPIDEMIOLOGIA

Kostnienie więzadeł żółtych jest problemem dotyczącym głównie populacji azjatyckiej, zwłaszcza japońskiej, gdzie około 20% osób po 65 roku życia cierpi z powodu objawowego OLF [7]. Zgodnie z badaniami prowadzonymi przez Mobbsa, 88,8% pojawiających się w literaturze doniesień na temat OLF dotyczy właśnie populacji japońskiej. Populacja kaukaska<sup>1</sup> jest drugą co do wielkości populacją, u której opisano kostnienie więzadeł żółtych, stanowiąc 8,2% wszystkich publikacji<sup>1</sup> [8]. Pojawiają się jednak coraz liczniejsze doniesienia o tej patologii z innych rejonów świata, między innymi z: Północnej Afryki, Środkowego Wschodu, Indii, Karaibów, a także Europy [9,10,11]. Trudno podać procentową częstość występowania tego schorzenia w poszczególnych populacjach, ponieważ jak dotąd nie były prowadzone szczegółowe badania statystyczne poza populacjami wschodnio azjatyckimi, a pojawiające się w literaturze prace są głównie opisem przypadków. W Chinach przeprowadzono badania obrazowe całego kręgosłupa, przy pomocy rezonansu magnetycznego w grupie 1736 ochotników, z czego 1068 stanowiły kobiety, a 668 mężczyźni. Badanie to wykryło obecność skostnień więzadeł żółtych w różnym stopniu zaawansowania u 66 osób, co stanowi 3,8% badanej grupy (14 mężczyzn – 2,10%, 52 kobiet – 4,87%). Występowanie skostnień jest częstsze u mężczyzn (12,1%) w populacji powyżej 80 roku życia, podczas gdy w wieku pomiędzy 40-49 rokiem życia skostnienia są częstsze u kobiet (10,7%) [12]. To samo badanie ujawniło, że w 95,6% przypadków zmiany te zlokalizowane są w odcinku piersiowym kręgosłupa (52,2% w segmentach od Th9-Th12), 4,3% w odcinku szyjnym, a zaledwie 0,1% w odcinku lędźwiowym.

## PATOFIZJOLOGIA I ETIOLOGIA

Kostnienie więzadeł żółtych zachodzi na podłożu chrzęstnym. Cały proces rozpoczyna się od proliferacji fibroblastów, następnie pojawiają się chondrocyty, które przekształcają się w osteoblasty kształtujące tkankę kostną. Mechanizm ten potwierdził w swoim badaniu Zhong, który używając badania immunofluorescencyjnego i analizy RT-PCR, badał zawartość specyficznych markerów dla chondrocytów i osteoblastów, tzn. kolagenu typ II i osteokalcyny. Obecność tych markerów u osób z OLF była znamienne wyższa niż w grupie kontrolnej [13].

## EPIDEMIOLOGY

OLF is a problem that affects primarily the Asiatic population, especially the Japanese, where about 20% of persons over 65 years of age suffer from clinically manifest OLF [7]. According to a study done by Mobbs, 88% of the reports in the literature on OLF pertain to the Japanese population. The Caucasian race<sup>1</sup> constitute the second largest population in which OLF has been described, and account for 8.2% of all publications<sup>1</sup> [8]. There are more and more reports of OLF, however, in other parts of the world, including North Africa, the Middle East, India, the Caribbean islands, and Europe [9,10,11]. It is difficult to give a percentage figure for the frequency of occurrence of this disorder, since to date there has been no detailed statistical study outside of East Asian populations, and the research reported in the literature consists primarily of case studies. Imaging studies of the entire spine using MRI have been conducted in China, in a group of 1,736 volunteers, of whom 1,068 were women and 668 were men. This study detected the presence of OLF at varying stages of advancement in 66 persons, who accounted for 3.8% of the research population (14 men = 2.10%, 52 women = 4.87%). OLF occurs more frequently in men (12.1%) in the population over 80 years of age, while in the 40-49 age bracket women are more often affected (19.7%). This same study found that in 95.6% of these cases the changes are localized in the thoracic spine (52.2% in the segment from Th9 to Th12), while 4.3% occur in the cervical segment, and no more than 0.1% in the lumbar spine.

## PATHOPHYSIOLOGY AND ETIOLOGY

Ossification in OLF takes place on a cartilage foundation. The entire process begins with proliferation of fibroblasts; chondrocytes then appear, which metamorphose into the osteoblasts that create the osseous tissue. This mechanism was confirmed in research conducted by Zhong, who used immunofluorescent testing and RT-PCR analysis to examine the concentration of type II collagen and osteocalcine, which are specific markers for chondrocytes and osteoblasts. The presence of these markers in persons with OLF was significantly higher in per-

<sup>1</sup> Termin populacja Kaukaska (również europoidalna vel europeoidalna) został wykorzystany do określenia ogólnego fizycznego typu części lub całości populacji w Europie, Afryce Północnej, w Rogu Afryki, Azji Zachodniej (Bliski Wschód), części Azji Środkowej i większości części Azji Południowej. Historycznie termin został użyty do opisanego wiele ludów z tych regionów, bez względu na kolor skóry [8]

<sup>1</sup> The term Caucasian race (also Caucasoid, Europid, or Europoid) has been used to denote the general physical type of some or all of the populations of Europe, North Africa, the Horn of Africa, Western Asia (the Middle East), parts of Central Asia and most parts of South Asia. Historically, the term has been used to describe many peoples from these regions, without regard necessarily to skin tone [8]

Proces patologicznej transformacji fibroblastów w chondrocyty i osteoblasty warunkowany jest przez nadekspresję niektórych czynników transkrypcyjnych, do których należą: Sox9, Runx2, Msx2 i AP-1 [14-16]. Skutkuje to pojawieniem się w tkance więzadła cytokin odpowiedzialnych za osteogenezę, takich jak: morfogenetyczne białko kości (BMP), fosfataza alkaliczna (ALP), transformujący czynnik beta (TGF)- $\beta$  i zwiększeniem ich aktywności. Dowodem potwierdzającym taki mechanizm powstania skostnień są badania Hayashi, który wykazał znaczną różnicę ekspresji i lokalizacji BMPs oraz receptora BMPRs w więzadłach żółtych osób z OLF i w grupie kontrolnej. W więzadłach pobranych od osób z objawowym kostnieniem więzadeł żółtych BMPRs jest obecne w dojrzałych i niedojrzałych chondrocytach otaczających zwapnienia. W tkance pochodzącej od grupy kontrolnej ekspresja BMPs i BMPRs była obserwowana dookoła zwapniałej strefy na granicy więzadła żółtego i kości tworzącej łuk kręgu, dodatkowo w znacznie mniejszej ilości niż w przypadku więzadeł patologicznych [17]. U osób zdrowych związki te odpowiedzialne są za zachowanie odpowiedniej homeostazy w obrębie więzadła żółtego.

Proces kostnienia w obrębie więzadeł żółtych może być zainicjowany przez różne czynniki egzo i endogenne. Wiele badań opisuje dużą rolę stresu mechanicznego, zaburzeń genetycznych i czynników metabolicznych w powstawaniu i rozwoju OLF.

Stres mechaniczny (kumulacja mikrourazów) inicjuje proces degeneracji i kościotworzenia więzadeł na podłożu chrzęstnym. Badania prowadzone na kręgosłupach szczurów, które poddawane były długotrwałemu działaniu sił rotacyjnych i rozciągowych, wykazały w więzadłach żółtych proliferację tkanki chrzęstnej przekształcającej się następnie w tkankę kostną [18]. Przeciężenia o charakterze rotacyjnym są uważane za główny patomechanizm powstania skostnień. Odcinki kręgosłupa z największym zakresem ruchomości rotacyjnej (dolna część odcinka piersiowego), są najbardziej narażone na powstanie OLF [19,20]. Wpływ stresu mechanicznego na tworzenie kostnień w obrębie więzadeł podłużnych kręgosłupa potwierdziły badania Fukurawy. Przeprowadzona analiza więzadeł pochodzących od pacjentów narażonych na ruchy skrętne i rozciągowe, wykazała w nich wzrost poziomu cytokin odpowiedzialnych za kościotworzenie (ALP, TGF- $\beta$ , BMP) [21]. Ostatnio pojawiła się w literaturze hipoteza, mówiąca o wpływie patologicznych krzywizn kręgosłupa, zwłaszcza pogłębionej kifozy piersiowej, na rozwój OLF. Pogłębiona kifoza zmienia rozkład siły i obciążeń działających na kręgosłup, co jest szczególnie odczuwalne w dolnych segmentach odcinka piersiowego, a więc w miejscu gdzie występowanie skostnień jest najczęstsze [22].

sons with OLF than in the healthy controls [13]. The process of the pathological transformation of fibroblasts into chondrocytes and osteoblasts is conditioned by the over-expression of certain transcription factors, including Sox9, Runx2, Msx2, and AP-1 [14-16]. This results in the appearance in the ligament tissue of the cytokines responsible for osteogenesis, such as bone morphogenetic protein (BMPs), alkaloid phosphatase (ALP), and transforming growth factor beta (TGF- $\beta$ ), and an increase in their activity. Evidence in favor of such a mechanism was provided by Hayashi, who pointed out a significant difference in the expression and localization of BMPs and its receptor (BMPRs) in the ligamenta flava of persons with OLF as compared to controls. In ligament samples collected from persons with clinically manifest OLF, BMPRs was present in mature and immature chondrocytes surrounding the calcification. In tissue samples originating from the control group, the expression of BMPs and BMPRs was observed around the calcified zone on the outer limits of the ligamentum flavum and the bone forming the vertebral arch, and in addition was present in much smaller quantities than in the case of pathological ligaments [17]. In healthy persons these compounds are responsible for preserving normal homeostasis in the vicinity of the ligamentum flavum.

The process of ossification in the vicinity of the ligamenta flava may be initiated by various exogenic and endogenic factors. Many studies have indicated that mechanical stress, genetic disorders, and metabolic factors play a major role in the pathogenesis and development of OLF.

Mechanical stress (the accumulation of microtrauma) initiates a process of degeneration and osteogenesis of ligaments on a cartilage foundation. Research performed on rat spines subjected to the long-term effects of rotating and extending forces showed in the ligamenta flava a proliferation of cartilage tissue, which then metamorphosed into osseous tissue [18]. Overloading of a rotational nature is thought to be the primary pathomechanism in the formation of ossification. The spinal segments with the largest range of rotating movement (the lower part of the thoracic spine) are the most prone to the appearance of OLF [19,20]. The impact of mechanical stress on the formation of ossification in the area of the longitudinal ligaments of the spine has been confirmed by the research of Fukurawa. His analysis of the ligaments coming from patients exposed to shearing and extending movements found in them an increased level of the cytokines responsible for osteogenesis (ALP, TGF- $\beta$ , BMP) [21]. Recently, the hypothesis has appeared in the literature that pathological curva-

Na podstawie badań genetycznych ustalono, które geny są odpowiedzialne za kostnienie więzadeł kręgosłupa. Są to geny: COL6A2, COL6A1 i COL11A1, znajdujące się na chromosomie 21 [23]. Zaburzenia w ekspresji tych genów skutkują produkcją nieprawidłowego kolagenu typu IV. Ponadto znany jest wpływ polimorfizmu receptora dla witaminy D (VDR) u pacjentów z OLF. U pacjentów z objawami klinicznymi wynikającymi z OLF dominujący allel genu dla VDR występuje znacznie rzadziej niż w grupie kontrolnej. Dodatkowo udowodniony został dodatni wpływ witaminy D3 na aktywność fosfatazy alkalicznej komórek więzadeł żółtych, co sugeruje, że sama witamina D3 jest w stanie inicjować proces kostnienia [24].

Udowodniono także powiązania pomiędzy OLF, a niektórymi schorzeniami metabolicznymi, takimi jak: otyłość, cukrzyca, fluoroza. Wzrost poziomu leptyny i ekspresji mRNA dla receptora leptyny (charakterystyczne dla pacjentów z otyłością) w komórkach pochodzących z więzadeł żółtych z objawowym kostnieniem więzadeł żółtych jest znacząco wyższy niż w grupie kontrolnej [25]. Otyłość predysponuje do cukrzycy typu II, która jest uważana za kolejny czynnik etiologiczny OLF. Choroba ta, zwana cukrzycą insulino niezależną, charakteryzuje się zwiększonym stężeniem insuliny we krwi. Shingyouchi w swoich badaniach wykazał wpływ insuliny na wzrost wewnątrzkomórkowej absorpcji wapnia i stymulację osteogenezy [26].

Istnieją doniesienia mówiące, że nawyki żywieniowe, zwłaszcza prowadzące do otyłości i cukrzycy, predysponują do rozwoju OLF [8].

Tworzenie się OLF jest także związane z obniżonym poziomem parathormonu. Wiadomym jest, że parathormon (PTH) reguluje poziom stężenia wapnia we krwi pośrednio poprzez stymulację osteoklastów. Kiedy jego poziom jest wysoki, PTH powoduje resorpcję wapnia z kości i wzrost jego stężenia w surowicy. Kiedy natomiast dochodzi, z różnych powodów, do jego niedoboru lub wahań stężenia, powoduje to tworzenie się nowej tkanki kostnej i spadku stężenia wapnia w surowicy krwi. Niedobór PTH jest uważany za jedną z przyczyn kostnienia więzadeł żółtych [27].

Muthukumar opisał dwa przypadki OLF wywołane przez nadmierną podaż fluoru. Dowodzą one, że fluoroza może odgrywać ważną rolę w etiologii OLF [28]. Mieloradikulopatia wywołana przez szkieletową fluorozę jest rezultatem ucisku rdzenia kręgowego i korzeni nerwów rdzeniowych przez osteofity, a także skostniałe i przerośnięte więzadła kręgosłupa, w tym również więzadła żółte. Fluoroza musi być brana pod uwagę, jako jeden z kolejnych czynników

ture of the spine, especially deep thoracic kiphosis, affects the development of OLF. A deep kiphosis changes the distribution of forces and loads operating on the spine, which makes itself felt especially in the lower vertebrae of the thoracic spine, which is to say, in the area where ossifications occur most often [22].

Genetic research has identified the genes responsible for ossification of the spinal ligaments: COL6A2, COL6A1 and COL11A1, located on chromosome 21 [23]. Disturbances in the expression of these genes cause abnormal type IV collagen to be produced. The influence of a polymorphism of the vitamin D receptor (VDR) in patients with OLF has been demonstrated. In patients with clinical symptoms of OLF, the dominant allele of the gene for VDR occurs significantly less often than in healthy controls. Moreover, vitamin D3 has been proven to have a positive impact on the activity of ALP in the cells of ligamentum flavum, which would suggest that vitamin D3 alone is able to initiate the process of ossification [24].

A link has also been demonstrated between OLF and certain metabolic disorders, such as obesity, diabetes, and fluorosis. The level of leptin and the expression of mRNA for the leptin receptor (characteristic for patients with obesity) in cells originating from ligamenta flava with clinically manifest OLF are significantly higher than in healthy controls [25]. Obesity predisposes to type 2 diabetes, which is thought to be yet another etiological factor for OLF. This disease, known as non-insulin-dependent diabetes, is characterized by an increased concentration of insulin in the blood. Shingyouchi in his research pointed to the effect of insulin on an increase in intracellular absorption of calcium and the stimulation of osteogenesis [26].

There have been some reports that nutritional habits, especially those leading to obesity and diabetes, predispose to the development of OLF [8].

The pathogenesis of OLF is also associated with a lowered level of parathormone (PTH), which is known to regulate the level of calcium concentration in the blood indirectly through the stimulation of osteoclasts. When the level is high, PTH causes resorption of calcium from bones and an increase in its serum level. When for various reasons a deficiency occurs, however, or vacillations in the concentration, the result is the formation of new osseous tissue and a drop in the serum concentration of calcium. A deficiency in PTH is thought to be one of the causes of OLF [27].

Muthukumar has described two cases of OLF induced by an excess of fluoride. These cases provide evidence that fluorosis can play a major role in

etiologicznych OLF, zwłaszcza u osób żyjących na terenach gdzie dochodzi do zwiększonej podaży fluoru w wodzie pitnej i pokarmie [29].

## TYPY SKOSTNIEŃ W OBRĘBIE WIĘZADEŁ ŻÓŁTYCH

Więzadła żółte kręgosłupa mogą podlegać patologicznemu procesowi przerostu, kalcyfikacji oraz kostnienia. Kostnienie może być procesem izolowanym, ale może również przebiegać z przerostem więzadeł. Skostniałe więzadła żółte charakteryzuje obecność dojrzałych beleczek kostnych oraz obecność proliferującej chrząstki, naciekającej i zastępującej prawidłowe więzadło (kostnienie na podłożu chrzęstnym). Najbardziej aktywny proces kostnienia zaobserwowano w rejonie powierzchni stawowych stawów międzykręgowych i w miejscu połączenia torebki stawowej z więzadłem żółtym [30].

Muthukumar przedstawił klasyfikację kostnień więzadeł żółtych [31]:

- Typ boczny – kostnienie zlokalizowane wyłącznie bocznie na granicy więzadła żółtego i wyrostków stawowych kręgów;
- Typ rozciągnięty – kostnienie rozciąga się od brzegów bocznych więzadeł, dochodząc do części międzyblaszkowej więzadła;
- Typ przerośnięty – kostnienie wpukła się do kanału kręgowego, nie dochodząc jednak do linii pośrodkowej tylnej;
- Typ zrośnięty – składa się z obustronnych skostniałych więzadeł, zrośniętych w linii pośrodkowej tylnej z widocznym rowkiem odpowiadającym miejscu zrostu blaszek;
- Typ guzowaty – pojawiające się skostnienia o charakterze guzowatym zlewają się ze sobą i wgłębiają do wnętrza kanału kręgowego.

## OBJAWY KLINICZNE

Kostnienie więzadeł żółtych jest powolnie postępującym schorzeniem, które najczęściej jest rozpoznawane w momencie pojawienia się symptomów wynikających z ucisku rdzenia kręgowego. Objawy różnią się od siebie w zależności od poziomu kręgosłupa, w którym lokalizują się zmiany chorobowe. Trudno tu ująć wszystkie możliwości, np. jeśli zmiany dotyczą części piersiowej i lędźwiowej typowymi są: ból, parestezje, osłabienie siły mięśniowej koń-

the etiology of OLF [28]. Myeloradiculopathy induced by skeletal fluorosis results from compression of the spinal cord and spinal nerve roots by osteophytes, as well as ossification and hypertrophy of the spinal ligaments, including the ligamenta flava. Fluorosis must be taken under consideration as one in a series of etiological factors for OLF, especially in persons living in areas where potable water and food are subjected to fluoridation [29].

## TYPES OF OSSIFICATIONS IN THE VICINITY OF THE LIGAMENTA FLAVA

The ligamenta flava of the spine can be subject to a pathological process of hypertrophy, calcification, and ossification. Ossification can be an isolated process, but it can also co-occur with hypertrophy of the ligaments. Ossified ligamenta flava are characterized by the presence of mature osseous trabeculae and proliferating cartilage, which is infiltrating and replacing the normal ligament (ossification on a cartilage foundation). The most active ossification process has been observed in the region of the joint surfaces of the intervertebral joints and at the place where the joint fistula is joined to the ligamentum flavum [30].

Muthukumar has presented the following classification of OLF [31]:

- lateral – the ossification is localized exclusively laterally along the boundary between the ligamentum flavum and the spinal processes;
- extended – the ossification extends from the lateral edges of the ligaments, proceeding to the interlaminar part of the ligament;
- hypertrophic – the ossification bulges into the spinal canal, but does not reach the center posterior line;
- adhesive – the ossification consists of bilateral ossified ligaments, adhering to the center posterior line with a visible furrow corresponding to the place where the lamina adhere;
- tumorous – the tumor-like ossifications merge with each other and penetrate into the spinal canal.

## CLINICAL SYMPTOMS

OLF is a slowly progressive disease, which is most often diagnosed after the appearance of symptoms resulting from spinal cord compression. The symptoms differ depending on the level of the spine at which the pathological changes occur. It would be difficult to cover here all the possibilities. For example, if the changes affect the thoracic and lumbar segments, the most typical symptoms are pain, paresthesia, and reduced muscle strength in the lower

czyn dolnych z postępującymi niedowładami (malacja rdzenia). Niższe uszkodzenia powodują powstanie tzw. zespół ogona końskiego przebiegającego z zaburzeniami czucia w okolicy perianalnej i utratą kontroli nad oddawaniem moczu i stolca. W przypadku odcinka szyjnego kręgosłupa, postęp choroby jest podobny, rozległość defektów neurologicznych może być jednak dużo większa [32].

Kostnienie więzadeł żółtych rozpoznaje się na podstawie objawów klinicznych i badań obrazowych. Rezonans magnetyczny (MRI) i tomografia komputerowa (TK) uwidaczniają typowe, przerośnięte, wpuklające się do wnętrza kanału kręgowego, skostniałe więzadła żółte. MRI i TK pozwalają nie tylko postawić prawidłowe rozpoznanie choroby, ale również są niezbędne to odpowiedniego planowania leczenia operacyjnego, pozwalając na wykonanie procedury małoinwazyjnej, ograniczonej wyłącznie do patologicznie zmienionego segmentu kręgosłupa [33].

## LECZENIE

Zachowawcze leczenie zwężenia kanału kręgowego, wywołanego przez kostniejące więzadła żółte jest postępowaniem głównie objawowym. Do znanych i stosowanych metod postępowania zachowawczego przy stenozach o różnej etiologii zaliczyć możemy między innymi: fizykoterapię, terapię manualną, krioterapię, leczenie ultradźwiękami, przezskórną stymulację elektryczną, opioidowe leki przeciwbólowe, niesterydowe leki przeciwzapalne, leki sterydowe podawane miejscowo oraz ortezowanie. Skuteczność tych metod w ograniczaniu dolegliwości bólowych, opóźnianiu postępu deficytów neurologicznych i poprawie jakości życia jest różna i powinna być stosowana indywidualnie [34].

Dowiedzione zostało, że u pacjentów z objawowym zespołem wąskiego kanału dekompresja operacyjna z lub bez zespolenia jest metodą skuteczniejszą od leczenia zachowawczego [35]. Z powodu tylnego położenia więzadeł żółtych w stosunku do rdzenia kręgowego dostęp operacyjny do skostniałych więzadeł żółtych prawie zawsze jest dostępem tylnym. Wyjątek stanowi sytuacja, w której kostnieniu więzadeł żółtych towarzyszy kostnienie więzadła podłużnego tylnego. Wtedy wskazany może być również dostęp przedni lub boczny [36]. Większość chirurgów zgadza się, że postępowaniem operacyjnym z wyboru w tym schorzeniu jest laminektomia i całkowita resekcja OLF [37]. Nowością w leczeniu OLF jest zastosowanie technik mikroendoskopowych, które dotychczas wykorzystywano w leczeniu przepuklin krążków międzykręgowych. Zapewniają one odpowiednią dekompresję struktur nerwowych, przy minimal-

extremities with progressive plegia (malacia of the spinal cord). Lower damage produces the so-called cauda equina syndrome, accompanied by disturbances of feeling in the perianal region and loss of control over micturition and defecation. If the cervical spine is affected, the course of the disease is similar, but the extent of the neurological deficits can be much greater [32].

OLF is diagnosed on the basis of clinical symptoms and imaging tests. MRI and CT tests reveal typical ossified ligamenta flava, which are hypertrophic and penetrate into the spinal canal. MRI and CT examinations not only make it possible to establish a diagnosis, but are also essential in order to plan appropriate surgical treatment, so that a less invasive procedure can be used, limited exclusively to the pathologically changed segment of the spine [33].

## TREATMENT

Conservative treatment of stenosis of the spinal canal caused by ossifying ligamenta flava is primarily symptomatic. Among the best known and commonly used methods of conservative treatment in stenosis of various etiologies are physiotherapy, manual therapy, cryotherapy, ultrasound treatment, transcutaneous electrical stimulation, opiate analgesics, non-steroid anti-inflammatory drugs, locally administered steroids, and orthosis. The effectiveness of these methods varies considerably in limiting pain symptoms, slowing the progress of neurological deficits, and improving the quality of life, and they should be applied on an individual basis [34].

It has been proven that in patients with clinically manifest stenosis of the spinal canal, surgical decompression with or without fusion is more effective than conservative treatment [35]. Due to the posterior placement of the ligamenta flava in relation to the spinal cord, surgical access to the ossified ligamenta flava is almost also obtained by the posterior approach. One exception to this general truth occurs in the situation when OLF is accompanied by ossification of the posterior longitudinal ligament, in which case an anterior or lateral approach may be indicated [36]. Most surgeons agree that the indicated surgical procedure in cases of this type is laminectomy with total resection of the OLF [37].

A recent innovation in the treatment of OLF is the application of microendoscopic techniques, which to date have been used in the treatment of herniated intervertebral discs. These techniques assure appropriate decompression of the nerve structures with

nym uszkodzeniu mięśni i tkanek przykręgosłupowych [38]. Problemem jest znacznie ograniczona kwalifikacja do tego typu zabiegów. Zrost skostnień z oporną twardą rdzenia kręgowego sprawia, że zabieg operacyjny staje się trudny i znacznie wzrasta ryzyko śródoperacyjnego uszkodzenia opony twardej z wyciekami płynu mózgowo-rdzeniowego oraz zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych [39]. Leczenie operacyjne nie zawsze przynosi pozytywny rezultat. Możliwe są nawroty choroby, a długotrwały ucisk na struktury nerwowe może prowadzić do nieodwracalnych zmian [40]. Jak dotąd nie są znane metody zapobiegania powstaniu kostnień w obrębie więzadeł żółtych.

## PODSUMOWANIE

Kostnienie więzadeł żółtych jest stosunkowo rzadką chorobą z ciągle nie do końca poznaną etiologią. Patologia ta może prowadzić do zwężania kanału kręgowego i ucisku na leżące w jego wnętrzu struktury nerwowe, co manifestować się może zaburzeniami neurologicznymi o różnym charakterze i nasileniu.

Za najważniejszy czynnik etiologiczny odpowiedzialny za kostnienie więzadeł żółtych uważa się: predyspozycje genetyczne i stres mechaniczny. Jedynie głębokie i dokładne poznanie wpływu tych czynników na mechanizm powstania kostnienia, pozwoli na opracowanie odpowiedniej profilaktyki i celowanego leczenia, które zredukują liczbę komplikacji neurologicznych.

## PIŚMIENICTWO / REFERENCES

1. Dejerne A, Ceiller A. Para-osteo-arthropathies des paraplegiques par lesion medullaire: etude clinique et radiographique. *Ann Med* 1918;5:497.
2. Board TN, Karva A, Board RE, Gambhir AK, Porter ML. The prophylaxis and treatment of heterotopic ossification following lower limb arthroplasty. *J Bone Joint Surg Br* 2007;89:434–40.
3. Balboni TA, Gobeze R, Mamon HJ. Heterotopic ossification: Pathophysiology, clinical features, and the role of radiotherapy for prophylaxis. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2006;65:1289–99.
4. Polgar F. Uber interakuelle wirbelverkalkung. *Fortschr Geb Rontgenstr Nuklearmed Ergänzungsbd* 1920;40:292–8.
5. Park JB, Lee JK, Park SJ, Riew KD. Hypertrophy of ligamentum flavum in lumbar spinal stenosis associated with increased proteinase inhibitor concentration. *J Bone Joint Surg Am* 2005;87:2750–7.
6. Jayakumar PN, Devi BI, Bhat DI, Das BS. Thoracic cord compression due to ossified hypertrophied ligamentum flavum. *Neurol India* 2002;50:286–9.
7. Aizawa T, Sato T, Sasaki H, Kusakabe T, Morozumi N, Kokubun S. Thoracic myelopathy caused by ossification of the ligamentum flavum: clinical features and surgical results in the Japanese population. *J Neurosurg Spine* 2006;5:514–9.
8. Mobbs RJ, Dvorak M. Ossification of the ligamentum flavum: diet and genetics. *J Clin Neurosci* 2007;14:703–5.
9. Tokala DP, Lam KS, Prince HG. Ossification of the proximal thoracic ligamenta flava causing acute myelopathy in a Caucasian: case report and literature review. *Spinal Cord* 2007;45:310–3.
10. Christiano LD, Assina R, Goldstein IM. Ossification of the ligamentum flavum: a unique report of a Hispanic woman. *Neurosurg Focus* 2011;30:E15.
11. Kang KC, Lee CS, Shin SK, Park SJ, Chung CH, Chung SS. Ossification of the ligamentum flavum of the thoracic spine in the Korean population. *J Neurosurg Spine* 2011;14:513–9.
12. Guo JJ, Luk KD, Karppinen J, Yang H, Cheung KM. Prevalence, distribution, and morphology of ossification of the ligamentum flavum: a population study of one thousand seven hundred thirty-six magnetic resonance imaging scans. *Spine (Phila Pa 1976)* 2010;35:51–6.
13. Zhong ZM, Chen JT. Phenotypic characterization of ligamentum flavum cells from patients with ossification of ligamentum flavum. *Yonsei Med J* 2009;50:375–9.

minimum damage to muscles and spinal tissues [38]. The seriously limited qualification criteria for this type of surgery constitute a major problem, however. The adhesion of ossifications to the dura mater of the spinal cord complicates surgery and significantly increases the risk of intraoperative damage to the dura mater with seepage of cerebro-spinal fluid and meningitis of the brain and spinal cord [39]. Surgical treatment does not always produce a positive outcome. Recurrences are possible, and protracted compression of the nerve structure may lead to irreversible changes [40]. To date, no methods have been found to prevent the pathogenesis of OLF.

## CONCLUSION

Ossification of the ligamenta flava is a relatively rare disease, whose etiology is still not completely understood. OLF may lead to stenosis of the spinal canal and compression on the nerve structures lying within it, which may be manifested by neurological disturbances of varying nature and intensity.

The most important etiological factors thought to be responsible for OLF are genetic predisposition and mechanical stress. Only a thorough and precise understanding of the influence of these factors on the pathogenesis of OLF will make it possible to develop appropriate preventive measures and well-targeted treatment to reduce the numerous neurological complications.



14. Uchida et al.: Ossification process involving the human thoracic ligamentum flavum: role of transcription factors. *Arthritis Research & Therapy* 2011;13:R144.
15. Kim Hyun-Nam. Combination of Runx2 and BMP2 increases conversion of human ligamentum flavum cells into osteoblastic cells. *BMP Reports* 2011;44:446-51.
16. Yang Liu, Yongfei Zhao, Yu Chen, Guodong Shi, Wen Yuan. RUNX2 Polymorphisms Associated with OPLL and OLF in the Han Population. *Clin Orthop Relat Res* 2010;468:3333-41.
17. Hayashi K, Ishidou Y, Yonemori K, Nagamine T, Origuchi N, Maeda S. Expression and localization of bone morphogenetic proteins (BMPs) and BMP receptors in ossification of the ligamentum flavum. *Bone* 1997;21:23-30.
18. Tsukamoto N, Maeda T, Miura H, Jingushi S, Hosokawa A, Harimaya K. Repetitive tensile stress to rat caudal vertebrae inducing cartilage formation in the spinal ligaments: a possible role of mechanical stress in the development of ossification of the spinal ligaments. *J Neurosurg Spine* 2006;5:234-42.
19. Maigne JY, Ayrat X, Guérin-Surville H. Frequency and size of ossifications in the caudal attachments of the ligamentum flavum of the thoracic spine. Role of rotatory strains in their development. An anatomic study of 121 spines. *SurgRadiol Anat* 1992;14:119-24.
20. Chen J, Wang X, Wang C, Yuan W. Rotational stress: role in development of ossification of posterior longitudinal ligament and ligamentum flavum. *Med Hypotheses* 2011;76:73-6.
21. Furukawa Ken-Ichi. Current Topics in Pharmacological Research on Bone Metabolism: Molecular Basis of Ectopic Bone Formation Induced by Mechanical Stress. *J Pharmacol Sci* 2006;100:201-4.
22. Xu P, Wang C, He H, Xu G, Ye X. Spinal balance failure: a potential cause of spinal ligament ossification. *Med Hypotheses* 2011;76:908-10.
23. Tanaka T, Ikari K, Furushima K, Okada A, Tanaka H, Furukawa K, Yoshida K, Ikeda T, Ikegawa S, Hunt SC, Takeda J, Toh S, Harata S, Nakajima T, Inoue I. Genomewide linkage and linkage disequilibrium analyses identify COL6A1, on chromosome 21, as the locus for ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine. *Am J Hum Genet* 2003;73:812-22.
24. Shiigi E, Sugiyama T, Tanaka H, Murata H, Shirakura Y, Kawai S. Possible involvement of vitamin D receptor gene polymorphism in male patients with ossification of spinal ligaments. *J Bone Miner Metab* 2001;19:308-11.
25. Shirakura Y, Sugiyama T, Tanaka H, Taguchi T, Kawai S. Hyperleptinemia in female patients with ossification of spinal ligaments. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 267:752-5.
26. Shingyouchi Y, Nagahama A, Niida M. Ligamentous ossification of the cervical spine in the late middle-aged Japanese men. Its relation to body mass index and glucose metabolism. *Spine* 1996;21:2474-8.
27. Li P, Huang L, Zhao Z, Ye X, Liu Z. Spinal-cord compression related to pseudohypoparathyroidism. *J Clin Neurosci* 2011; 18:143-5.
28. Muthukumar N. Ossification of the ligamentum flavum as a result of fluorosis causing myelopathy: report of two cases. *Neurosurgery* 2005;56:E622.
29. Gupta RK, Agarwal P, Kumar S, Surana PK, Lal JH, Misra UK. Compressive myelopathy in fluorosis: MRI. *Neuroradiology* 1996;38:338-42.
30. Hyuk Hur, M.D., Jung-Kil Lee, M.D., Jae-Hyun Lee, M.D., Jae-Hyoo Kim, M.D., Soo-Han Kim, M.D. Thoracic Myelopathy Caused by Ossification of the Ligamentum Flavum. *J Korean Neurosurg Soc* 2009;46:189-94.
31. Muthukumar N. Dural ossification in ossification of the ligamentum flavum: a preliminary report. *Spine* 2009;34:2654-61.
32. Sonntag VK. Ossification of the ligamentum flavum (OLF): an increasing cause of cervical myelopathy. *World Neurosurg* 2011;75:546-50.
33. Sagar H, Fernandez-Madrid F, Kupsky W. Rare cause of thoracic myelopathy: ossified ligamentum flavum. *J Clin Rheumatol* 2010;16:326-9.
34. Tran de QH, Duong S, Finlayson RJ. Lumbar spinal stenosis: a brief review of the nonsurgical management. *Can J Anaesth* 2010;57:694-703.
35. Kovacs FM, Urrutia G, Alarcón JD. Surgery versus conservative treatment for symptomatic lumbar spinal stenosis: a systematic review of randomized controlled trials. *Spine (Phila Pa 1976)* 2011;36:E1335-51.
36. Sun XZ, Chen ZQ, Qi Q, Guo ZQ, Sun CG, Li WS, Zeng Y. Surgical treatments of myelopathy caused by cervical ligamentum flavum ossification. *World Neurosurg* 2011;75:546-50.
37. Jia LS, Chen XS, Zhou SY, Shao J, Zhu W. En bloc resection of lamina and ossified ligamentum flavum in the treatment of thoracic ossification of the ligamentum flavum. *Neurosurgery* 2010;66:1181-6.
38. Sun XZ, Chen ZQ, Qi Q, Guo ZQ, Sun CG, Li WS, Zeng Y. Diagnosis and treatment of ossification of the ligamentum flavum associated with dural ossification: clinical article. *J Neurosurg Spine* 2011;15:386-92.
39. Ikuta K, Tarukado K, Senba H, Kitamura T, Komiya N. Decompression procedure using a microendoscopic technique for thoracic myelopathy caused by ossification of the ligamentum flavum. *Minim Invasive Neurosurg* 2011;54:271-3.
40. Chen HJ, Liu ZQ, Hu J, Wan L, Chen W. Surgical treatment of thoracic ossification of ligamentum flavum and therapeutic effects analysis. *Zhongguo Gu Shang* 2010;23:701-3.

---

**Liczba słów/Word count:** 5897

**Tabele/Tables:** 0

**Ryciny/Figures:** 0

**Piśmiennictwo/References:** 40

*Adres do korespondencji / Address for correspondence*

dr Michał Kłosiński

Department of Anatomy, Collegium Medicum, Jagiellonian University  
Kopernika 12, 31-034 Kraków, Polska, e-mail: mcklosinski@poczta.onet.pl

*Otrzymano / Received*

02.10.2012 r.

*Zaakceptowano / Accepted*

10.12.2012 r.