

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI CATANIA
FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA
Dipartimento di Specialità medico-chirurgiche
DOTTORATO DI RICERCA IN SCIENZE OTORINOLARINGOIATRICHE ED
AUDIOLOGICHE - XXIII CICLO
Direttore: Ch.mo Prof. Agostino Serra

Dott.ssa Michela Licciardello Musmeci

SINDROME DI FORESTIER:
OSSERVAZIONI CLINICO-STRUMENTALI

TESI DI DOTTORATO

Coordinatore: Ch.mo Prof. A. Serra

Tutor: Ch.mo Prof. A. Serra

ANNO ACCADEMICO 2009/2010

Introduzione

La Sindrome di Forestier, definita anche iperostosi scheletrica idiopatica diffusa (DISH), è una patologia degenerativa sistemica a carico delle entesi. Per entesi si intendono settori nei quali i fasci di fibre dei legamenti intrinseci ed estrinseci, delle strutture miotendinee, delle capsule fibrose articolari, degli anelli fibrosi dei dischi intervertebrali, di retinacoli, di aponeurosi e di fasce muscolari ed interossee, si inseriscono nelle ossa scheletriche o sesamoidi (1).

Le prime segnalazioni risalgono alla prima metà dell'800 e si attribuiscono a Wenzel (1828) ed a Bechterew e Rokitansky (1844), i quali descrissero alterazioni anatomiche a carico del rachide senile con neoformazione ossea inguainante due o più corpi vertebrali contigui. Negli anni successivi numerosi autori hanno descritto tale patologia assimilandola ad una peculiare forma di artrosi (1).

Solamente nel 1950 Forestier e Rotès-Querol (2) ne hanno riconosciuto l'autonomia nosologica, identificandola come iperostosi anchilosante del rachide.

Nel 1975 Resnick, nell'intento di sottolineare la natura generalizzata del processo morboso, introdusse il termine di iperostosi scheletrica idiopatica diffusa (DISH: diffuse idiopathic skeletal hyperostosis) (3, 4). In Italia venne adottata la denominazione di spondilopatia iperostotica dismetabolica (5), modificata poi in polientesopatia iperostotica dismetabolica (PID) per la non esclusiva localizzazione vertebrale (1).

Tale patologia sembra affliggere l'uomo fin dall'antichità. Infatti, alcuni Autori, studiando gli scheletri intatti di una mummia egizia, di antichi romani, di sassoni e di individui vissuti nel medioevo e nel rinascimento, hanno evidenziato un quadro tipico di DISH (6, 7). Tra gli altri, probabilmente, anche il faraone Ramsete II ed il poeta tedesco Goethe furono affetti da questa malattia (8, 9).

La DISH è una patologia generalmente benigna che colpisce più spesso gli uomini rispetto alle donne in rapporto 2:1 (1). Si evidenzia nel 3.8% della popolazione maschile e nel 2.6% di quella femminile al di sotto dei 40 anni (10, 11). Oltre il cinquantesimo anno di età si riscontra nel 27.3% degli individui di sesso maschile e nel 12.8% degli individui di sesso femminile; oltre i 75 anni tali

percentuali salgono al 36.1% ed al 25.9% rispettivamente (12, 13, 14).

È opportuno sottolineare il fatto che la distribuzione per età della DISH non testimonia tanto che la patologia sia caratteristica dell'anziano, ma piuttosto il lungo periodo di latenza necessario affinché le alterazioni osservabili a livello del rachide raggiungano un grado tale da sottostare ai criteri diagnostici.

L'interessamento toracico è presente nel 99% dei casi; l'interessamento cervicale, particolarmente a carico del segmento C4-7 è meno comune (75%) (15).

Sono stati segnalati casi eredo-familiari, soprattutto nel sud-ovest della Francia (14) ed inoltre si è notata una particolare frequenza della patologia nella tribù di indiani Pima d'America (16).

Nel 1975 Resnick e Niwayama hanno per primi proposto un set di criteri diagnostici e classificativi della Sindrome di Forestier, sulla base di ricerche effettuate e avvalendosi delle acquisizioni ottenute grazie a mirati studi radiologici (4). Furono definiti pazienti con iperostosi scheletrica idiopatica diffusa, i soggetti che presentavano le seguenti alterazioni radiologiche:

- presenza di calcificazioni ed ossificazioni lungo la superficie anterolaterale di almeno quattro corpi vertebrali contigui, con o senza associate spine ossee nel tratto di passaggio tra disco e corpo;
- conservazione dell'altezza del corpo vertebrale nell'area coinvolta;
- assenza di segni radiografici di patologie degenerative a carico dei dischi intervertebrali;
- assenza di anchilosi ossea nelle giunzioni apofisarie ed erosione, sclerosi o fusione ossea a livello dell'articolazione sacro-iliaca (17).

Tali criteri sono stati modificati nel 1985 da Utsinger (18), il quale ha sottolineato la particolare importanza delle localizzazioni extra-rachidee dell'entesopatia ossificante.

L'eziologia dell'iperostosi diffusa scheletrica idiopatica non è stata del tutto chiarita, come dimostrato dalle numerose teorie che nel tempo sono state formulate.

Alcuni autori ipotizzano una possibile correlazione con l'ipervitaminosi A (19), in seguito al riscontro dello sviluppo di

DISH in gatti di laboratorio cui era stata somministrata vitamina A ad alte dosi (20).

Secondo altri, tra i fattori che intervengono nella genesi e nello sviluppo di questa patologia potrebbe intervenire anche l'esposizione tossica alla fluorina (21).

Non ha avuto invece conferme valide la teoria del possibile legame tra DISH ed Acromegalia, non essendosi, infatti, riscontrata una aumentata concentrazione di ormone somatotropo nei soggetti che mostravano quadri radiologici e clinici compatibili con l'iperostosi diffusa scheletrica idiopatica (22).

Alcuni autori hanno prospettato un possibile ruolo svolto da alterazioni metaboliche. Già in alcuni studi condotti negli anni '70 si era osservata la correlazione con iperglicemia ed obesità (23, 24), dato confermato dall'osservazione dei risultati ottenuti da ricerche più recenti.

In uno studio di Kiss et alii (25), condotto su un campione di popolazione ungherese, è stato notato che nel gruppo dei soggetti con DISH la frequenza di obesità ed iperuricemia era molto più alta

che nella popolazione di controllo, facendo supporre che la causa potrebbe essere una complessa anomalia metabolica.

In un lavoro analogo, Vezyroglou (26) è giunto a conclusioni simili, avendo riscontrato in pazienti affetti da tale patologia un'alta incidenza di comuni anomalie metaboliche, quali diabete mellito, dislipidemia ed iperuricemia, spesso variamente associate tra loro.

Alcuni autori, infine, propongono una possibile eziologia genetica.

Uno studio di Weinfeld et alii (27), condotto su una vasta popolazione di pazienti con segni radiologici compatibili con DISH provenienti da due ospedali americani, evidenzia come questa patologia sia meno comune nei soggetti neri e asiatici con età superiore ai 50 anni rispetto ai soggetti bianchi di pari età.

L'analisi delle casistiche riportate in altri lavori disponibili in letteratura conferma che i soggetti colpiti da iperostosi diffusa scheletrica idiopatica hanno generalmente un'età superiore ai 50 anni e sono più frequentemente di sesso maschile, sebbene quest'ultimo dato non sia stato ancora confermato (17). Tali dati fanno dunque supporre che tra i fattori causali o concausali della DISH potrebbe essere coinvolta una predisposizione genetica (27).

È importante ricordare, inoltre, che una entesopatia ossificante sistemica può verificarsi secondariamente ad altre condizioni morbose (28). Tra le cause di DISH secondarie si annoverano:

- Condrocalsinosi;
- retinoidi;
- Ocronosi;
- Morbo di Paget;
- Ipoparatiroidismo;
- M-GUS e mieloma.

La patogenesi del processo morboso rimane ancora in parte sconosciuta (29).

L'organo bersaglio risulta essere l'entesi (1, 30); un ruolo rilevante nel determinismo della DISH è svolto dal microtraumatismo cronico. Inoltre, è probabile che la presenza di un substrato endogeno dismetabolico determini una maggiore predisposizione verso una diatesi ossifica anche in risposta a sollecitazioni meccaniche di modesta entità.

In merito agli aspetti istopatologici, l'organizzazione strutturale delle lesioni presenti nella DISH è stata descritta in due studi

condotti da Vernon-Roberts (31) e da Resnick (17). In entrambi i casi, l'esame istopatologico, eseguito su prelievi autoptici di un ampio numero di cadaveri, ha evidenziato: la presenza di sindesmofitosi di severità variabile a livello toracico; di tessuto fibroso interessante l'area che dall'anello fibroso si estende fino alla superficie laterale dei corpi vertebrali; l'ossificazione del legamento longitudinale anteriore; il deposito di tessuto osseo sulle superfici vertebrali.

L'ipotesi avanzata presupponeva un'iniziale estensione del tessuto fibroso sulle facce laterali dei metameri vertebrali che induceva successivamente la formazione di nuovo tessuto osseo a livello periostale (31). Invece, la calcificazione e l'ossificazione del legamento longitudinale anteriore apparivano come anomalie associate a metaplasia condroide ed ossificazione endocondrale (17). Infine, nel tratto lombare della colonna vertebrale le alterazioni erano sovrapponibili a quelle osservate nel segmento toracico, sebbene la calcificazione e l'ossificazione del legamento longitudinale anteriore fossero molto meno frequenti (17).

Secondo studi recenti, le lesioni anatomico-patologiche della DISH vengono classicamente distinte in due tipi, essendo quelle del primo tipo più tipiche del tratto cervicale del rachide e quelle del II tipo di quello dorso-lombare (1, 28).

Le alterazioni del I tipo coinvolgono i legamenti. La più frequente è l'ossificazione del legamento longitudinale anteriore del rachide (LLA), che inizia con una calcificazione "ispida" disposta lungo la porzione legamentosa che ricopre il terzo mediale della superficie antero-laterale dei corpi vertebrali, punto da cui poi origina il processo entesopatico ossificante. È anche possibile che precocemente si formi una calcificazione tra il LLA e le strutture periferiche del disco intervertebrale.

Questi piccoli nuclei di ossificazione rendono ragione delle immagini radiografiche descritte come "ossificazioni paravertebrali", che poi si estendono e si allargano interessando gli strati più interni del LLA.

Le alterazioni di tipo II avvengono primariamente a carico del disco intervertebrale, il cui materiale protrude marginalmente, determinando un "effetto ombrello", trascinando con sé le fibre del

LLA. Tale meccanismo patogenetico, del tutto analogo a quello della spondilosi deformante, sembrerebbe riconoscere come “primum movens” una particolare degenerazione delle fibre di Sharpey.

La formazione dei nuclei di ossificazione nella compagine del LLA è caratteristica degli stadi avanzati della DISH; inizialmente risulta più evidente l'iperostosi nei punti di trazione, la sclerosi ossea e la formazione di escrescenze appuntite sui margini superiori ed inferiori dei corpi vertebrali (entesofiti).

Alcuni autori giapponesi hanno anche descritto l'ossificazione del legamento longitudinale posteriore (LLP), specialmente in individui nella VII decade di vita; tale localizzazione della patologia risulta sintomatica in circa l'85% dei casi. Ancora più rara risulta l'ossificazione dei legamenti dell'arco vertebrale.

Anche nelle articolazioni extra-rachidee l'elemento anatomo-patologico più caratteristico è l'entesopatia ossificante (1, 32). Le sedi più tipicamente interessate sono il grande trocantere, il calcagno, l'olecrano ed il ginocchio, in particolare il margine rotuleo

anteriore, strutture, per l'appunto, sulle quali agiscono con maggiore intensità microtraumi ripetitivi (33).

Le prime alterazioni consistono nella comparsa di piccole aree più dense, per deposizione di sali di calcio, dalle quali partirà successivamente il processo di ossificazione. Non sono presenti segni di infiammazione e non compaiono erosioni, aree disclerose e formazioni cistiche. Si è osservato in microscopia elettronica (T.E.M. e S.E.M.) che nelle suddette aree più dense sono presenti fibrille collagene displastiche, le quali, in sezione trasversa, mostrano profonde incisure, o dentellature, fenomeno questo riferibile a displasie intrafibrillari e cioè a difettosa aggregazione microfibrillare. Tale disordine organizzativo, sia esso congenito od acquisito, rappresenta probabilmente una reazione aspecifica dell'osso che conduce all'evento finale, rappresentato dalla deposizione di sali di calcio che porta alla mineralizzazione della matrice extracellulare ed infine ad un processo di ossificazione endondrale del tutto fisiologico, ma interessante sedi anomale (34). L'entità del fenomeno dipende in prevalenza dal terreno diatesico del soggetto in esame, mentre le dimensioni e la morfologia degli

entesofiti risultano determinate in primo luogo dalla direzione del vettore delle forze di trazione muscolare trasmesse al tendine.

La sintomatologia clinica della malattia non è particolarmente caratteristica.

Schematicamente, le manifestazioni cliniche si possono raggruppare in cinque forme diverse, con possibilità di contemporaneità di 2 o più di esse (28):

- forma asintomatica,
- forma accessoriale di tipo periartritico,
- forma a prevalente sintomatologia soggettiva,
- forma a prevalente sintomatologia obiettiva,
- forma neurologica.

Nell'interessamento del rachide il segno soggettivo più frequente, ma non costante, è il dolore, spesso accompagnato anche da modesta rigidità di tipo bimodale, che si accentua al mattino ed alla sera, aggravata dal freddo, dall'umidità e dall'inattività (1). La sintomatologia algica, solitamente, è di grado lieve ad andamento episodico, a volte accompagnata da contrattura muscolare riflessa.

Quest'ultima è particolarmente frequente allorchè sono interessate le articolazioni interapofisarie del tratto cervicale e di quello lombare.

La componente più tipica della sintomatologia oggettiva è la progressiva riduzione dell'ampiezza dei movimenti articolari; tale deficit si instaura nel corso degli anni e, di conseguenza, può non venire denunciato dal paziente, che si "abitu" gradatamente alla menomazione funzionale (1). Il rachide cervicale è interessato in un'alta percentuale di pazienti con DISH, che denunciano solitamente quadri di "dolore al collo" a cui si possono associare anche scrosci provocati dal movimento. Circa il 17% dei pazienti che presentano una DISH a prevalente interessamento cervicale sviluppano una sintomatologia caratterizzata da disfagia, disfonia, ed episodi apnoici notturni (14, 35).

La radiologia del tratto cervicale permette di evidenziare placche iperostotiche specialmente a livello cervicale basso (tra C4 e C7), ma anche a livello della cerniera cervico-occipitale (1, 32). Il settore primariamente interessato dal processo iperostotico è la metà inferiore della superficie anteriore del corpo vertebrale, creando aspetti morfologici caratteristici, detti a "gutta cadens".

Successivamente si vengono a creare degli entesofiti a “becco di pappagallo” che si espandono e tendono poi a congiungersi con analoghe formazioni provenienti dal tratto supero-anteriore della vertebra sottostante (1). In alcuni casi, la presenza di speroni iperostotici sulla faccia anteriore dei corpi vertebrali determina disfagia e disfonia (1, 32, 36), che sono considerate tardive rispetto alla comparsa degli entesofiti, i quali, aumentando di dimensioni, comprimono posteriormente l’esofago, in particolare a livello dei suoi restringimenti anatomici che sono più evidenti a livello della cartilagine cricoidea e dell’orifizio esofageo del diaframma.

Il caratteristico andamento intermittente della sintomatologia disfagica ha portato alcuni autori a considerare la massa ossea neoformata solamente come “fattore scatenante”, in grado, quindi, di determinare episodi di flogosi reattiva dei tessuti molli retrofaringei e retroesofagei con irritazione del plesso nervoso faringo-esofageo (1, 37).

Come precedentemente ricordato, possono essere interessati dalla patologia anche il LLP ed il legamento nucale, con formazione di speroni ossei occipitali. L’interessamento dell’articolazione

atloepistrofica determina un aspetto caratteristico, ma non patognomonicamente della DISH, del processo odontoide dell'epistrofeo che assume un aspetto "coronato", aspetto che entra in diagnosi differenziale con l'artropatia da pirofosfato.

Nella DISH compaiono spesso segni della malattia anche a livello del cranio con la cosiddetta iperostosi frontale interna, che si può associare con ossificazione della falce cerebrale e del legamento cervicale posteriore (38). L'iperostosi frontale interna è nettamente prevalente nel sesso femminile e si esprime solitamente con cefalea frontale.

Il rachide dorsale è il settore della colonna più colpito dalla malattia, specialmente nel tratto compreso tra la VII e la XI vertebra toracica ed a questo livello le alterazioni radiologiche assumono aspetto patognomonicamente: il primo segno consiste nella comparsa delle cosiddette "ossa intercalari" (39); calcificazioni ed ossificazioni laminari compaiono poi nella porzione antero laterale del corpo vertebrale, al cui livello gli entesofiti si ispessiscono e si allungano specialmente sul lato destro in rapporto al decorso dell'aorta toracica

conferendo al tratto rachideo dorsale un caratteristico aspetto “moniliforme” o “festonato”.

L'interessamento del rachide lombare è meno frequente rispetto ai precedenti ed interessa preferenzialmente il tratto compreso tra la I e la III vertebra. A tale livello la formazione di una colata ossea come quella osservabile a livello toracico è più raro e, quando presente, non manifesta predilezioni di lato. Risulta abbastanza frequente anche l'interessamento dei massicci apofisari e delle apofisi le C7-C8 ed L5-S1. Sono stati descritti anche quadri di sindrome del tunnel carpale e di sindrome da intrappolamento del nervo ulnare a livello della doccia epitrocleo-olecranica, con compromissione esclusivamente sensitiva o anche sensitivo-motoria.

Le sindromi midollari da compressione a livello cervicale, toracico o lombare sono quelle più importanti per la gravità, anche quoad vitam, della prognosi e per la necessità, talora, di un intervento terapeutico tempestivo.

L'interessamento del bacino è pressoché costante e determina una sintomatologia soggettiva spesso modesta. Le sedi più tipicamente coinvolte sono l'inserimento iliaco del legamento ileotrasversario, la

porzione compresa tra la spina iliaca antero-superiore ed antero-inferiore, la faccia superiore della sinfisi pubica, il margine inferiore della branca ischiatica, il grande ed il piccolo trocantere, l'area marginale del cotile iliaco, il bordo sacrale ed iliaco delle articolazioni sacro-iliache ed i margini dell'articolazione sacro-coccigea (1, 13).

La quinta variante clinica della DISH è quella a prevalente od esclusiva espressività neurologica. Rappresenta la forma più rara, ma quella di maggiore importanza dal punto di vista clinico; essa, infatti, può determinare sindromi acroparestesiche da irritazione di fibre dei nervi spinali a livello delle radici midollari, ma anche sindromi tronculari da intrappolamento e mielopatie da compressione del midollo nello speco vertebrale.

Le *localizzazioni periferiche* della malattia sono frequenti, caratteristiche e precoci, in quanto compaiono parecchi anni prima rispetto al quadro rachideo conclamato (1, 13, 40). Le sedi più frequenti sono il piede, il gomito, ginocchio, la regione dell'anca, la spalla, la mano.

In merito al campo d'interesse otorinolaringoiatrico, assumono notevole importanza le manifestazioni cliniche derivanti dal coinvolgimento del rachide cervicale, in particolare la disfagia e la disfonia, con le possibili complicanze di tipo respiratorio, e, inoltre, la roncopatia e gli episodi apnoici notturni inquadrabili nella comune denominazione di OSAS (Obstructive Sleep Apnea Sindrome) (42).

La disfagia compare in una percentuale compresa tra il 6% ed il 28% dei pazienti con osteofiti della colonna cervicale (17, 35, 41); rapportando questi dati ai valori d'incidenza totale della DISH, si deduce che la disfagia da iperostosi idiopatica del tratto cervicale della colonna vertebrale può interessare la popolazione generale in una percentuale compresa tra lo 0,1% ed il 6%.

Diversi fattori possono concorrere nel determinismo di tale sintomo in corso di DISH:

- presenza di un osteofita di grandi dimensioni che comprime e restringe il lume esofageo (43);
- presenza di un osteofita di piccole dimensioni localizzato in corrispondenza di uno dei siti nel quale l'esofago è meno mobile,

- in particolare a livello del punto in cui è ancorato alla cartilagine cricoide e nel tratto in cui attraversa lo iato diaframmatico (37);
- dolore o spasmi esofagei indotti dalla presenza delle alterazioni scheletriche cervicali che compaiono in corso di DISH (44);
 - ripetuti movimenti di faringe o esofago lungo gli osteofiti protrudenti, tali da determinare un processo infiammatorio nei tessuti molli circostanti (37, 45).

La disfagia che insorge in corso di DISH è caratteristicamente più marcata durante l'ingestione di cibi solidi piuttosto che per i liquidi. Nei casi in cui il processo osteofitico interessi il tratto C4-C5 del rachide cervicale può verificarsi aspirazione, prevalentemente di liquidi, per mancata retroversione dell'epiglottide durante la deglutizione. Tale eventualità può determinare, nei soggetti predisposti, una polmonite *ab ingestis*, talvolta anche a prognosi severa (46, 47).

Inoltre, un osteofita protrudente a livello della cartilagine cricoide potrebbe causare l'ulcerazione dell'ipofaringe, con comparsa di odinofagia ed otalgia (48, 49).

La disfonia e, in generale, tutta la sintomatologia respiratoria correlata alla DISH, compresi i quadri clinici che portano all'insorgere di apnee notturne, compaiono con una frequenza sensibilmente minore rispetto a quella della disfagia, presentandosi solo nelle forme avanzate di iperostosi diffusa, quando sono presenti osteofiti cervicali di notevoli dimensioni (49). In letteratura sono stati descritti casi in cui, in assenza di alcuna sintomatologia, si riscontrava difficoltà d'intubazione tracheale, dovuta alla deviazione assiale ed all'angolazione della trachea stessa (50).

Secondo numerosi studi condotti da diversi autori, la comparsa di sintomi respiratori e/o fonatori può essere determinata dal verificarsi di diverse condizioni patologiche:

- ulcerazione e edema della regione posteriore della cartilagine cricoide, correlati alla frequente apposizione della stessa cartilagine contro l'esostosi (48, 49);
- neurite del nervo laringeo ricorrente (48, 49);
- condrite della cartilagine cricoide con conseguente coinvolgimento delle aritenoidi e dell'articolazione cricoaritenoidica (48, 49);

– congestione e/o irritazione dello spazio prevertebrale, con conseguente edema che si estende all'esofago ed alle aree ari-epiglottica e sottoglottica, derivanti da una severa esostosi della colonna cervicale (51).

Come riscontrato in un case report di Vestraete (51), il quadro clinico, in tali casi, insorge generalmente con disfonia, tosse non produttiva, sensazione di corpo estraneo, roncopia cronica, apnee notturne, dispnea e stridore respiratorio, in accordo con quanto evidenziato negli altri pochi lavori disponibili in letteratura (52, 53).

Ai fini di una corretta diagnosi, per confermare un sospetto clinico di Sindrome di Forestier, è indicato un approccio multidisciplinare, che coinvolga le diverse branche specialistiche, in relazione al corredo sintomatologico presentato dal paziente ed al distretto interessato dalla patologia.

Nell'ambito di tale approccio multidisciplinare, ai fini di una corretta indagine diagnostica, risulta utile eseguire:

- visita reumatologica e/o ortopedica;
- visita pneumologica, nei casi in cui si sospetti un'OSAS;

- consulenza neurochirurgica, nei casi in cui si preveda un possibile trattamento chirurgico.

In merito agli aspetti clinici di competenza otorinolaringoiatrica, quali appunto la disfagia, la disfonia, la roncopia cronica, le procedure diagnostiche sono volte ad individuare la causa dei sintomi riferiti e, nei casi selezionati, la sede di un'eventuale ostruzione.

Il riscontro della sintomatologia già indicata, associata, all'esame obiettivo, ad una ridotta mobilità del rachide cervicale, rende necessaria l'esecuzione di una serie di esami strumentali:

- la laringoscopia indiretta, che può rivelare la presenza di masse faringee di consistenza dura alla palpazione;
- la rino-faringo-laringoscopia, metodica endoscopica otorinolaringoiatrica che permette la diretta osservazione delle vie aereo-digestive superiori (VADS) e, in particolare, del distretto anatomico ipofaringo-laringeo, che può essere studiato durante il dinamismo fonatorio e deglutitorio; mediante tale metodica è possibile la visualizzazione di eventuali restringimenti del lume, di

dislocazioni d'organo, di alterazioni anatomiche, di disturbi della motilità (54);

- la FEES (Fiberoptic Endoscopic Evaluation of Swallow), indagine utile ai fini di un attento studio deglutitorio, in caso di disfagia: tale esame viene eseguito facendo deglutire boli liquidi, semiliquidi e solidi in sequenza, seguendo in scopia diretta esclusivamente la fase faringea della deglutizione, e permette di rilevare eventuali ristagni di bolo in ipofaringe (55, 56).

A completamento dell'esame specialistico, può essere opportuno effettuare ulteriori indagini di approfondimento:

- lo studio radiologico (Rx o TC) del tratto cervicale, che mette in evidenza i segni che indirizzano verso una diagnosi di iperostosi diffusa scheletrica, secondo i canoni proposti da Reisnick (17);
- la videofluoroscopia, metodica che permette un'analisi dettagliata delle varie fasi deglutorie, dalla fase orale alla fase esofagea inferiore, mediante l'utilizzo di bolo radiopaco e contemporaneo studio radiografico (55);
- l'esofagoscopia, sulla cui utilità diagnostica nei pazienti affetti da DISH non vi è accordo tra i vari autori: alcuni, infatti, rilevano il

rischio di perforazione legato all'esecuzione di tale indagine (57, 58), altri lo considerano un'utile strumento nell'iter diagnostico (41); un'interessante posizione di compromesso è raggiunta da Kmucha, che propone l'esecuzione dell'esame endoscopico per quei pazienti in cui non è chiara la diagnosi, tenendo sempre in considerazione l'opportunità di valutare i rischi ed i benefici di una tale condotta diagnostica (59).

In riferimento agli aspetti clinico-terapeutici, la complessità della patogenesi e la variabilità delle manifestazioni cliniche della DISH, rendono necessaria una stretta collaborazione interdisciplinare, in cui vengano coinvolte diverse *equipes* specialistiche.

Sotto un profilo generale, il trattamento della DISH è sostanzialmente sintomatico, con utilizzo di farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS), i quali si sono dimostrati in grado, inoltre, di prevenire le calcificazioni eterotopiche post-chirurgiche che si osservano in questi pazienti. Trovano ampia prescrizione anche talune forme di terapia fisica, in particolar modo la laser-terapia e gli ultrasuoni, mentre un programma di kinesiterapia adeguato risulta utile, soprattutto nelle fasi avanzate,

quando cominciano a comparire i deficit di mobilità. Sono, inoltre, da considerare interventi chirurgici di posizionamento di artroprotesi e/o di decompressione chirurgica di tronchi nervosi. Da non trascurare un corretto approccio terapeutico delle possibili patologie dismetaboliche associate (28).

Il trattamento dei casi di DISH con interessamento cervicale prevede un approccio diversificato, in relazione alla sintomatologia ed al conseguente quadro clinico rilevato.

Quando la sintomatologia è prevalentemente disfagica, in assenza di complicanze, l'approccio terapeutico è conservativo non invasivo, e prevede l'utilizzo di anti-infiammatori steroidei e non steroidei ed eventualmente di miorilassanti e farmaci antireflusso (58).

Nei casi in cui la terapia conservativa risulti poco efficace e/o insorgano complicanze, si rende necessario un approccio di tipo chirurgico.

Diverse sono le tecniche chirurgiche proposte, in relazione al sito in cui è collocata la lesione iperostotica:

–l'approccio anterolaterale extrafaringeo, descritto da Sobol e Riguard (44), consente di raggiungere osteofiti localizzati nel tratto

C3-C7; il rischio maggiore legato a tale tecnica è la possibile lesione del nervo laringeo ricorrente;

- la via trans-orofaringea (41), con cui si può agire sul tratto C3-C7, offre il più basso rischio di complicanze neurologiche, ma è possibile una contaminazione con la flora batterica orofaringea;
- l'approccio posterolaterale extrafaringeo (45), utile in caso di lesioni poste superiormente alla terza vertebra cervicale.

In tutti i casi, è necessario valutare opportunamente il rischio di complicanze post-operatorie, quali paresi o paralisi delle corde vocali, paralisi laringea, fistolizzazione faringo-cutanea, prolasso del disco intervertebrale con instabilità cervicale, ematomi, infezioni, aspirazione e conseguente polmonite, osteomielite, ostruzione respiratoria (59).

Differentemente rispetto alla terapia della sintomatologia disfagica che prevede un approccio conservativo cui può seguire, solo in determinati casi, l'intervento chirurgico, quando il quadro clinico coinvolge le funzioni respiratoria e/o fonatoria, soprattutto nelle forme avanzate e gravi, è utile eseguire un trattamento essenzialmente chirurgico, secondo le tecniche precedentemente

descritte. Da un'attenta analisi dei pochi casi citati in letteratura, si è osservata una regressione dei sintomi in seguito alla decompressione delle vertebre cervicali, sebbene non siano ancora sufficienti i dati disponibili per porre chiarezza sulla prognosi post-operatoria.

Il ruolo dell'otorinolaringoiatra è fondamentale essenzialmente in fase diagnostica e per il follow up, in stretto rapporto con lo specialista ortopedico che valuta l'eventuale iter terapeutico-chirurgico.

Le diverse metodiche chirurgiche proposte in letteratura non possono escludere, inoltre, l'intervento dello specialista neurochirurgo, in considerazione dell'estrema vicinanza dei distretti in esame con il midollo spinale e con le relative strutture nervose ad esso correlate.

Il trattamento riabilitativo fonatorio e/o deglutitorio, spesso reso obbligatorio dall'imponente sintomatologia e non dipendente dal tipo di terapia adottata, è affidato allo specialista foniatra, che detta le sue direttive per un corretto intervento riabilitativo logopedico.

Materiali e metodi

Nel periodo compreso tra il 2007 e il 2009, presso l'U.O. di Otorinolaringoiatria dell' Az. Osp. Policlinico "G. Rodolico", nell'ambito della valutazione di 94 pazienti con sintomatologia disfagica, di ambo i sessi e di età compresa tra i 50 e i 73 anni, sono stati individuati tre casi di Sindrome di Forestier a localizzazione prevalentemente cervicale, di cui uno di sesso femminile, di anni 65 (caso 1), e due di sesso maschile, dell'età di 68 anni (caso 2) e 70 anni (caso 3) rispettivamente.

Il presente studio si propone di analizzare e descrivere tali casi di Sindrome di Forestier allo scopo di evidenziarne gli aspetti clinico-diagnostici.

La metodologia procedurale prevedeva l'effettuazione di:

- indagine anamnestica per la ricostruzione della storia clinica del paziente e l'individuazione di eventuale sintomatologia associata;
- esame obiettivo locale delle alte vie aeree;
- studio endoscopico mediante rinofaringoscopia flessibile;

- studio mediante FEES (Fiberoptic Endoscopic Evaluation of Swallow);
- studio radiologico del tratto cervicale della colonna.

In merito allo studio anamnestico condotto sui pazienti, si è posta particolare attenzione nella ricerca dei sintomi di più frequente riscontro nei casi di DISH a localizzazione cervicale, tra cui, oltre alla disfagia:

- la sensazione di corpo estraneo faringo-laringeo;
- la disfonia;
- la presenza di tosse;
- la dolenzia cervicale.

L'indagine prevedeva, inoltre, la distinzione tra disfagia a solidi e disfagia a liquidi.

Con l'esame obiettivo locale l'attenzione è stata posta all'individuazione di eventuali alterazioni morfologiche e/o motorie, tali da poter essere ritenute causa della sintomatologia riferita, quali la presenza di masse faringee e alterazioni della motilità di strutture deputate alla deglutizione, quali velo palatino e lingua.

L'indagine endoscopica è stata eseguita con strumentazione Pentax FNL-10RP2, in collegamento con sistema digitale di acquisizione immagini, senza procedure anestetiche né trattamento di decongestione nasale, a paziente seduto, in condizioni statiche e dinamiche, mantenendo la punta dell'endoscopio in tre posizioni:

- posizione naso-rinofaringea, prossimalmente alla coana, per la valutazione dello spazio rinofaringeo e della competenza del velo palatino;
- posizione alta, all'estremità prossimale del velo, per la valutazione del distretto ipofaringolaringeo;
- posizione bassa, a ridosso dell'adito laringeo, per la valutazione della morfologia e motilità laringea.

L'esame endoscopico ha consentito la valutazione statica e dinamica delle vie aeree superiori, permettendo di valutare: la presenza di neoformazioni e la loro consistenza; la presenza di aree iperemiche e/o ulcerate; eventuali alterazioni motorie e ristagno di secrezioni.

Lo studio con FEES è stato eseguito a paziente seduto, mantenendo la punta dell'endoscopio in posizione alta, per evitare che l'innalzamento della laringe durante la deglutizione la portasse in

contatto con lo strumento e questo potesse scatenare il riflesso della tosse e l'inalazione, alterando il test. Sono stati somministrati boli di diversa consistenza:

- in primo luogo si è testato un bolo solido, un biscotto;
- quindi un bolo semisolido, purea di patate;
- infine un bolo liquido, acqua colorata con qualche goccia di rifampicina (Rifocin®).

Per ogni tipologia di bolo utilizzato, si è valutato: l'avvio del riflesso deglutitorio, l'eventuale penetrazione del bolo nel vestibolo laringeo, la possibile inalazione nelle vie respiratorie, la comparsa o meno della tosse, il ristagno di bolo e la sede di tale ristagno, la capacità del paziente di completare l'ingestione del bolo mediante successivi atti deglutitori.

Lo studio radiologico, con Rx cervicale e TC della colonna cervicale, ove necessario, ha permesso l'individuazione di aree iperostotiche e presenza di osteofiti del tratto cervicale, così da consentire la conferma diagnostica di una sospetta DISH.

I pazienti sono stati sottoposti a trattamento riabilitativo logopedico, mirato alla riduzione della sintomatologia disfagica ed a successivo

controllo endoscopico a sei mesi per valutare i risultati ottenuti con la terapia. Il follow up prevedeva l'esecuzione dell'esame endoscopico e lo studio con FEES ed è stato condotto con la stessa metodologia procedurale adottata in fase diagnostica.

Risultati

Le caratteristiche clinico-anamnestiche dei pazienti esaminati possono essere così compendiate:

- la disfagia era riferita da tutti i pazienti in studio; nel caso 1 si trattava di disfagia progressivamente ingravescente, presente da circa 5 mesi, che compariva inizialmente soltanto durante l'ingestione di cibi solidi e solo successivamente durante l'ingestione di liquidi; nel caso 2 la disfagia, presente da circa 8 mesi, riguardava sia i solidi che i liquidi e si accompagnava a notevole calo ponderale (6 kg); nel caso 3, la difficoltà alla deglutizione insorgeva all'ingestione di cibi liquidi e tale sintomatologia era comparsa da circa 2 mesi;
- la sensazione di corpo estraneo faringo-laringeo era riferita da due dei tre pazienti (caso 2 e 3);
- disfonia- afonia era presente in forma episodica solo nel caso 3;
- dolenzia cervicale con movimenti cervicali difficoltosi era riferita in tutti e tre i casi, con maggiore evidenza nel caso 3, i cui tale sintomatologia era presente da circa 10 anni;

- tosse notturna a carattere irritativo era presente nel caso 2;
- faringodinia e odinofagia erano riferiti come episodici da ogni paziente.

In tutti i e tre i casi osservati non si sono riscontrate altre patologie associate.

L'esame obiettivo locale delle alte vie aeree ed il successivo esame endoscopico hanno evidenziato:

- nel caso 1, la presenza di una massa che, dalla parete posteriore del rinofaringe, si spingeva anteriormente, riducendo il lume faringeo e l'aditus laringeo; tale massa si presentava di consistenza duro-ossea, la mucosa di rivestimento era integra, di aspetto normale, non evidenziandosi vasi neoformati né sanguinamenti;
- nel caso 2, una grossa formazione protrudente dalla parete posteriore sinistra dell'ipofaringe, all'altezza della faccia laringea dellepiglottide, che causava una parziale occlusione dell'aditus laringeo; anche in questo caso aveva consistenza duro-lignea, non era dolente alla palpazione ed era ricoperta da tessuto mucoso lievemente congesto ma di aspetto normale, in assenza di lesioni ulcerative;

–nel caso 3, un’atrofia diffusa della mucosa rinofaringea e faringea, con la presenza di una massa, di consistenza apparentemente ossea, non dolente e ricoperta da mucosa atrofica di colore rosa pallido, non ulcerata né sanguinante, protrudente dalla parete posteriore del faringe-ipofaringe, in corrispondenza della porzione superiore dell’epiglottide.

In tutti i casi in esame:

- non si sono apprezzate anomalie nella motilità e competenza deglutitoria del velo;
- non si sono apprezzate anomalie nella motilità della lingua;
- non si è osservato ristagno di secrezioni nelle vallecule, nei seni piriformi, nella regione interaritenoidea, nel vestibolo laringeo;
- la laringe appariva normoconformata ed erano conservate motilità cordale e laringea in toto.

Non essendosi riscontrato ristagno di secrezioni in ipofaringe, si è proceduto all’esecuzione della FEES con le seguenti evidenze:

- nel caso 1, si è riscontrato lieve ristagno nei seni piriformi all’ingestione del bolo solido, in assenza di penetrazione e

inalazione; il paziente, consapevole di tale ristagno, è riuscito a completarne l'ingestione con successivi atti deglutitori;

– nel caso 2, si è verificato ristagno nei seni piriformi e nella vallecula all'ingestione del bolo di ogni consistenza testata; all'ingestione del bolo liquido, si è riscontrata lieve penetrazione nel vestibolo laringeo e comparsa di tosse, che ha permesso la pronta eliminazione dei residui; anche in questo caso la paziente ha completato l'ingestione con successivi atti deglutitori.

– nel caso 3, non si è evidenziato ristagno in alcuna sede, né tosse o altri segni.

Lo studio radiologico del tratto cervicale ha prodotto i seguenti risultati:

- nel caso 1, è stata evidenziata una spondiloartrosi diffusa a carico di tutto il rachide cervicale, con fenomeni produttivi riguardanti soprattutto il tratto C3-C4, che determinavano una compressione sulla parete posteriore del corrispondente tratto faringo-laringeo;
- nel caso 2, si è riscontrato un quadro di spondiloartrosi interessante il tratto C2-C6 ed un voluminoso becco osteofitico che, originando dal profilo posteriore paramediano sinistro del

corpo vertebrale di C2, si spingeva anteriormente fino quasi a raggiungere l'orofaringe nella sua porzione sinistra;

- nel caso 3, sono stati evidenziati un quadro di spondiloartrosi diffusa a carico di tutto il tratto cervicale della colonna vertebrale, la presenza di becchi osteofitici in corrispondenza del tratto C2-C5 e di una grossa neoformazione ossea all'altezza del corpo vertebrale di C2, che si spingeva in basso ed anteriormente fino a comprimere parzialmente la parete posteriore della faringe.

Il controllo di follow up eseguito a sei mesi , dopo l'effettuazione di terapia riabilitativa logopedica per la deglutizione, ha fornito i seguenti risultati:

- nel caso 1, l'obiettività anatomica rimaneva pressochè invariata, sebbene la sintomatologia disfagica fosse completamente regredita; si rilevava una residua lieve difficoltà alla deglutizione dei cibi solidi;
- nel caso 2, le immagini endoscopiche restavano immutate, a eccezione della scomparsa della congestione mucosa, mentre la sintomatologia era notevolmente ridotta, con attenuazione della disfagia e aumento ponderale della paziente; non si sono rilevati

ristagni dopo l'ingestione dei boli a diversa consistenza, né comparsa di tosse;

- nel caso 3, i rilievi endoscopici erano sovrapponibili al quadro precedentemente osservato, ma il paziente riferiva notevole miglioramento della sintomatologia, con scomparsa dell'ipofonia e della sensazione di corpo estraneo.

Conclusioni

La Sindrome di Forestier, è una patologia degenerativa sistemica a carico delle entesi (1), descritta per la prima volta nel 1950 da Forestier e Rotès-Querol (2), e definita come iperostosi scheletrica idiopatica diffusa (DISH) nel 1975 da Resnick (3,4).

Patologia generalmente benigna, colpisce più spesso gli uomini rispetto alle donne in rapporto 2:1 (1, 10, 11) e la sua prevalenza presenta una crescita proporzionale all'aumentare dell'età della popolazione (12, 13, 14).

La distribuzione per età della DISH non testimonia tanto che la patologia sia caratteristica dell'anziano, ma piuttosto il lungo periodo di latenza necessario affinché le alterazioni raggiungano un grado tale da provocare manifestazioni cliniche e sottostare ai criteri diagnostici (15). L'interessamento toracico è presente nel 99% dei casi; l'interessamento cervicale, particolarmente a carico del segmento C4-7 è meno comune (75%) (15).

Il set di criteri diagnostici e classificativi della DISH, proposto nel 1975 Resnick e Niwayama, fa riferimento a specifiche caratteristiche

radiologiche riscontrabili a livello rachideo (4). Tali criteri sono stati modificati nel 1985 da Utsinger (18), il quale ha sottolineato la particolare importanza delle localizzazioni extra-rachidee dell'entesopatia ossificante.

L'eziologia dell'iperostosi diffusa scheletrica idiopatica non è stata del tutto chiarita, come dimostrato dalle numerose teorie che nel tempo sono state formulate.

Alcuni autori hanno prospettato un possibile ruolo svolto da alterazioni metaboliche, altri hanno proposto una possibile eziologia genetica. Alcuni studi sottolineano come una entesopatia ossificante sistemica possa verificarsi secondariamente ad altre condizioni morbose (28), quali Condrocalsinosi, Ocronosi, Morbo di Paget, Ipoparatiroidismo, Mieloma.

La patogenesi del processo morboso rimane ancora in parte sconosciuta (29). L'organo bersaglio risulta essere l'entesi (1, 30) e un ruolo rilevante nel determinismo della DISH è svolto dal microtraumatismo cronico. Inoltre, è probabile che la presenza di un substrato endogeno dismetabolico determini una maggiore

predisposizione verso una diatesi ossifica, anche in risposta a sollecitazioni meccaniche di modesta entità.

Le lesioni anatomico-patologiche della DISH vengono distinte in due tipi, essendo quelle del primo tipo più tipiche del tratto cervicale del rachide e quelle del II tipo di quello dorso-lombare (1, 28).

Le alterazioni del I tipo coinvolgono i legamenti e, più frequentemente, il legamento longitudinale anteriore del rachide. Le alterazioni di tipo II avvengono primariamente a carico del disco intervertebrale.

La sintomatologia clinica della malattia non è particolarmente caratteristica. Schematicamente, le manifestazioni cliniche si possono raggruppare in cinque diverse forme, con possibilità di contemporaneità di 2 o più di esse: forma asintomatica, forma accessoriale di tipo periartritico, forma a prevalente sintomatologia soggettiva, forma a prevalente sintomatologia obiettiva, forma neurologica (28).

Il rachide cervicale è interessato in un'alta percentuale di pazienti con DISH, che denunciano solitamente quadri di "dolore al collo" a cui si possono associare anche scrosci provocati dal movimento.

Circa il 17% dei pazienti che presentano una DISH a prevalente interessamento cervicale sviluppano una sintomatologia caratterizzata da disfagia, disfonia, ed episodi apnoici notturni (14, 35).

In merito al campo d'interesse otorinolaringoiatrico, assumono notevole importanza le manifestazioni cliniche derivanti dal coinvolgimento del rachide cervicale, in particolare la disfagia e la disfonia, con le possibili complicanze di tipo respiratorio.

La disfagia compare in una percentuale compresa tra il 6% ed il 28% dei pazienti con osteofiti della colonna cervicale (17, 35, 41).

Nei casi in cui il processo osteofitico interessi il tratto C4-C5 del rachide cervicale può verificarsi aspirazione, prevalentemente di liquidi, per mancata retroversione dell'epiglottide durante la deglutizione.

La disfonia e, in generale, tutta la sintomatologia respiratoria correlata alla DISH, compaiono con una frequenza sensibilmente minore rispetto a quella della disfagia, presentandosi solo nelle forme avanzate di iperostosi diffusa, quando sono presenti osteofiti cervicali di notevoli dimensioni (49).

In merito agli aspetti clinici di competenza otorinolaringoiatrica, quali la disfagia e la disfonia, le procedure diagnostiche, sono volte ad individuare la causa dei sintomi riferiti e, nei casi selezionati, la sede di un'eventuale ostruzione.

A completamento dell'esame specialistico, può essere opportuno effettuare uno studio radiologico (Rx o TC) del tratto cervicale, allo scopo di confermare il sospetto diagnostico formulato.

In riferimento allo studio condotto sui tre pazienti affetti da DISH a localizzazione cervicale, si può rilevare l'assoluta validità dell'indagine specialistica otorinolaringoiatrica nell'inquadramento diagnostico di una patologia di notevole rarità quale quella in esame.

In particolare, l'esecuzione routinaria della fibroscopia delle alte vie aeree può indirizzare l'iter diagnostico e terapeutico, riducendo in modo consistente fastidi inutili per il paziente, tempi e costi di ospedalizzazione.

I vantaggi legati a tale metodica sono la scarsa invasività, la buona tollerabilità da parte del paziente, anche di quello in età geriatrica, la possibilità di esecuzione dell'esame in assenza di anestesia, la ripetibilità ed affidabilità dei suoi risultati, il basso costo economico.

Inoltre, tale esame diagnostico permette, rispetto ad altre indagini, uno studio dinamico, oltre che statico delle vie aereo-digestive e tale caratteristica si rivela essenziale nell'approccio diagnostico dei pazienti disfagici.

Nei tre casi in studio, l'osservazione fibroendoscopica delle caratteristiche della mucosa faringea, non sanguinante, nè ulcerata, né neovascolarizzata, il riscontro di masse faringee a consistenza duro-lignea, l'assenza di deficit motori a carico delle strutture analizzate, ha permesso di indirizzare la diagnosi verso un quadro di iperostosi diffusa scheletrica idiopatica, confermato dal successivo studio radiologico, e di escludere altre patologie.

La valutazione con FEES presenta vantaggi sovrapponibili alla rino-faringo-laringofibroscopia in termini di invasività, tollerabilità, ripetibilità, affidabilità, costi economici. Tale metodica consente di compiere osservazioni per lunghi periodi di tempo, di cogliere il comportamento delle strutture anatomiche sottoposte ad affaticamento, di valutare la presenza di ristagni e la loro gestione da parte del paziente.

Nei casi osservati, l'esame FEES ha permesso di stabilire i presupposti per un adeguato trattamento riabilitativo logopedico, con lo scopo di rieducare il paziente alla deglutizione, evitando il ricorso ad una terapia chirurgica di exeresi dei becchi osteofitici.

In tutti e tre i casi al follow up a sei mesi è stata riscontrata una marcata riduzione delle sintomatologia disfagica, nonostante la tumefazione avesse conservato le sue dimensioni.

Alla luce delle considerazioni sopra riportate, si può affermare che l'uso corretto e routinario della fibroscopia delle vie aereo-digestive, unitamente allo studio endoscopico della deglutizione, costituiscono un valido strumento nella diagnosi di Sindrome di Forestier e risultano utili ai fini di un corretto approccio terapeutico.

BIBLIOGRAFIA

1. Pellegrini P, Trotta F et al. Polientesopatia iperostosante dismetabolica, Pzizer ed, Roma, 1986.
2. Forestier J, Rotes-Querol J. Senile ankylosing hyperostosis of the spine. *Ann Rheum Dis* 1950; 9: 321-30.
3. Mader R. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: a distinct clinical entity. *Isr Med Assoc J* 2003; 5: 506-8.
4. Resnick D, Shaul SR, Robins JM. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH): Forestier's disease with extraspinal manifestations. *Radiology* 1975; 115: 513-24.
5. Giordano M. La spondilopatia iperostosica dismetabolica. *Ann Rheum* 1972; 5: 3.
6. Jankauskas R. The incidence of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis and social status correlations in Lithuanian skeletal materials. *Int J Osteoarchaeol* 2003; 13: 289-93.
7. Rogers J, Waldron T. DISH and the monastic way of life. *Int J Osteoarchaeol* 2001; 11: 357-65.
8. Chhem RK, Schmit P, Faure C. Did Ramesses II really have ankylosing spondylitis? A reappraisal. *Can Ass Radiol J* 2004; 55: 211-7.
9. Ullrich H. Goethe's skull and skeleton. *Anthropol Anz* 2002; 60: 341-68.

10. Julkunen H. The epidemiology of hyperostosis of the spine together with its symptoms and related mortality in a general population. *Scand J Rheumatol* 1973;40:581–91.
11. Kiss C, O’Neill TW, Mituszova M, Szilagy M, Poor G. *Scand J Rheumatol* 2002; 31: 226-9.
12. Abiteboul M, Mazieres B, Menard H. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1985; 52: 645-7. 24.
13. Utsinger D. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. *Clin Rheum Dis* 1985;11:325–51.
14. Sencan D, Elden H, Nacitarhan V, Sencan M, Kaptanoglu E. The prevalence of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis in patients with diabetes mellitus. *Rheumatol Int* 2005;25:518-21.
15. Resnick D, Shapiro RF, Wiesner KB, Niwayama G, Utsinger PD, Shaul SR. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH) [ankylosing hyperostosis of Forestier and Rotes-Querol]. *Semin Arthritis Rheum* 1978; 7: 153-87.
16. Ferucci ED, Templin DW, Lanier AP. Rheumatoid arthritis in American Indians and Alaska natives: a review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 34: 662-7.
17. Resnick D, Niwayama G. Radiographic and pathologic features of spinal involvement in diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH). *Radiology* 1976;119:559-568.

18. Utsinger PD. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. *Clin Rheum Dis* 1985; 11: 274-9.
19. Gerber A, Raab AP, Sobel AE. Vitamin A poisoning in adults with description of a case. *Am J Med* 1954; 16: 729-745.
20. Seawright AA, English PB, Gartner RJW. Hypervitaminosis A and Hyperostosis of 4 cats. *Nature* 1965;206:1171-2.
21. Singh A, Dass R, Hayrem SS et al. Skeletal changes in endemic fluorosis. *J Bone Joint Surg* 1962; 44B:806-15.
22. Bregteon C, Chevalier J, Biktorgne JC et al. L'hyperostose vertebrale ankylosante. Enquetes etioogique et recherche d'une hypersecretion de somatohormone. *Rev Rheim Mal Osteoartic* 1973; 40:319-27.
23. Julkunen H, Heinonen OP, Pyorala K. Hyperostosis of the spine in a adult population, Its relations to hyperglycemia and obesity. *Ann Rheum Dis* 1971;30:605-12.
24. Schoen D, Egstein M, Vogt W. Ist die hyperostotische Spondylosis deformans eine diabetische Osteopathie? *Fortschr Roentgenstr* 1969;110:524-539.
25. Kiss C, Szilagyí M, Mítuszova M, Poor G. Prevalence and risk factors in diffuse idiopathic skeletal hyperostosis in a population sample in Hungary. *Orv Hetil* 1997;138:1619-23.

26. Vezyroglou G, Mitropoulos A, Antoniadis C. Amethabolic syndrome in diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. A controlled study. *J Reumatol* 1996;23:672-76.
27. Weinfeld RM, Olson PN, Maki DD, Griffiths HJ. The prevalence of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH) in two large American Midwest metropolitan hospital populations. *Skeletal Radiol* 1997;26:222-25.
28. Colina M, Govoni M, De Leonardis F, Trotta F. La iperostosi scheletrica idiopatica diffusa (DISH). *Reumatismo*, 2006; 58(2):104-111.
29. Sarzi-Puttini P, Atzeni F. New developments in our understanding of DISH (diffuse idiopathic skeletal hyperostosis). *Curr Op Rheum* 2004; 16: 287-92.
30. Benjamin M, Moriggl B, Brenner E, Emery P, McGonagle D, Redman S. The "Enthesis Organ" concept. Why entesopathies may not present as focal insertion disorders. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 3306-13.
31. Vernon-Roberts B, Pirie CJ, Trenwith V. Pathology of the dorsalspine in ankylosing hyperostosis. *Ann Rheum Dis* 1974; 33: 281-88.
32. Mader R. Clinical manifestations of DISH of the cervical spine. *Sem Arthritis Rheum* 2002; 32: 130-5.
33. Pellegrini P, Delli Gatti I, Bazzanini G, Scaramelli M, Menegale G, Cervi G. L'artropatia extra-rachidea della spondilopatia iperostotica. *Reumatismo* 1980; 32: 81.

34. Bigi A, Dovigo L, Koch MH, Morocutti M, Ripamonti A, Roveri N. Collagen structural organization in uncalcified and calcified human anterior longitudinal ligament. *Connect Tissue Res* 1991; 25: 171-9.
35. Alcázar L, Jerez P, Gómez-Angulo JC, Tamarit M, Navarro R, Ortega JM, Aragonés P, Salazar F, Del Pozo JM. Enfermedad de Forestier-Rotes-Querol. Osificación del ligamento longitudinal cervical anterior como causa de disfagia. *Neurocirugía* 2008;19:350-55.
36. Clark E, Preston P, Wates A, Merry P. DISHphagia – a difficult problem to swallow. *Rheumatology* 2003; 42: 1422-3.
37. Eviatar E, Harell M. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis with dysphagia. *J Laryngol Otol* 1987; 101: 627-32.
38. Acquaviva P, Monier-Faugere MC, Ginesy R, Serratrice G. Aspects radiologiques du crane dans l'hyperostose vertebrale. *Rheumatologie* 1981; 33: 65.
39. Fornasier VL, Littlejohn G, Urowitz MB, Keystone EC, Smythe HA. Spinal enthesal new bone formation: the early changes of spinal diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. *J Rheumatol* 1983; 30: 939-47.
40. Jones MD, Pais MJ, Omiya B. Bony overgrowths and abnormal calcifications about the spine. *Radiol Clin North Am* 1988; 26: 1213-34.
41. Saffouri MH, Ward PW. Surgical correction of disphagia due to cervical osteophytes. *Ann Otol Rhynol Laryngol* 1974; 83: 665-70.

42. Nelson RS, Urquhart AC, Faciszewski T. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: a rare cause of Dysphagia, airway obstruction, and dysphonia. *J Am Coll Surg* 2006; 202: 938-942
43. Girgis IH, Guirguis NN, Mourice M. Laryngeal and pharyngeal disorders in vertebral ankylosing hyperostosis. *J Laryngol* 1982; 96: 659-64.
44. Umerach BC, Mukherjee BK, Ibekwe O. Cervical spondylosis and disphagia. *J Laringol Otol* 1981; 95: 1179-83.
45. Sobol SM, Rigual NR. Anterolateral extrapharyngeal approach for cervical osteophite-induced dysphagia: literature rewiew. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1984, 93: 498-504.
46. Kibel SM, Johnson PM. Surgery for osteophite-induced dysphagia. *J Laringol Otol* 1987; 101: 1291-6.
47. Davies RP, Sages MR, Brophy BP. Cervical osteophite-induced dysphagia. *Australas Radiol* 1989; 33: 225-227.
48. Saunders WH. Cervical osteophite and dysphagia. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1970; 79:1091-97.
49. Hassard AD. Cervical ankylosing hyperostosis and airway obstruction. *Laryngoscope* 1984; 94:966-8.
50. Crosby ET, Grahovac S. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: an unusual cause of difficult intubation. *Br j Radiol* 1994; 67: 610.

51. Vestraete WL, De Cauwer HG, Verhulst D, Jacobs F. Vocal cord immobilisation in diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH). *Acta otorhino-laringol Belga* 1998; 52: 79-84.
52. Perotto A. Muscles innervated by cranial nerves. In: *Anatomical guide for the electromyographer*. Charles C Thomas publisher, 3th ed Springfield 1994; III: 258-62.
53. Richter D, Otermann PAW, Schumann CH et al. Die ventrale Hyperostose des Halswirbelzuges – eine zeltene Differentialdiagnose der Dysphagie. *Der Chirurg* 1995; 66:431-33.
54. Logemann JA, Rademaker AW, Pauloski BR, Ohmae Y, Kharilas PJ. Normal swallowing physiology as viewed by videofluoroscopy and videoendoscopy. *Folia Phoniatr Logop* 1998; 50: 311-19.
55. Serra A, Grillo C, La Mantia I, Saita V. La fibroendoscopia in otorinolaringoiatria. *Acta Chir Med* 1991; 7:2-3, 115-18.
56. Ruoppolo G, Amitrano A, Accornero A, Di Rosa R. Protocollo diagnostico per la disfagia in età adulta. *Acta Phon Lat* 2001; 23(2-3): 220-39.
57. Schlinder O, Ruoppolo G, Schlinder A. *Deglutologia*. Omega ed 2001.
58. Lambert JR, Tepper PS, Jimenez J, Newmann A. Cervical spine disease and dysphagia: four new cases and a review of the literature. *Am J Gastroenterol* 1981; 76: 35-40.
59. Curtis JR, Lander PH, Moreland LW. Swallowing difficulties from “DISH-phagia”. *J Rheum* 2004; 31: 2526-7.

60. Kmucha ST, Craven RB. DISH syndrome and its role in dysphagia.
Otolaryngol Head Neck Surg 1994; 110: 431-6.