ΟΣΤΟΥΝ

Έκδοση της Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης Μεταβολισμού των Οστών (ΕΕΜΜΟ)

Τόμος 15
Τεύχος 4
Οκτώβριος-Νοέμβριος-Δεκέμβριος 2004

Κωδικός 4099

ISSN 1106-109X

ΠΛΗΡΩΜΕΝΟ ΤΕΛΟΣ
Ταχ. Γραφείο ΚΕΜΠΑ
Αριθμός Αδείας 341
ΕΝΤΥΠΟ ΚΛΕΙΣΤΟ ΑΡ. ΑΔΕΙΑΣ 341/90 ΚΕΜΠΑ
Θράκης 2, 151 24 Μαρούσι

ΟΣΤΟΥΝ

ΕΚΔΟΣΗ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΙΑΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ

ΤΡΙΜΗΝΙΑΙΑ ΕΚΔΟΣΗ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΙΑΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ

Τιμή τεύχους € 6
Ετήσια συνδρομή € 24
Φαρμακευτικές εταιρίες € 48

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ
Γεώργιος Λυρίτης

ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ
Παναγιώτης Παπαγγελόπουλος

ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ ΕΚΔΟΣΗΣ
Π. Γιαννίκου

ΜΕΛΗ ΕΚΔΟΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

Βοσκάκη Ειρήνη	Πασπάτη Ιωάννα
Ιωακειμίδης Δημήτριος	Ράπτου Παναγιώτα
Καπετάνος Γεώργιος	Σάπκας Γεώργιος
Καραχάλιος Θεόφιλος	Τζάνος Γεώργιος
Μαυρογένης Ανδρέας	Τροβάς Γεώργιος
Μπάκας Ελευθέριος	Χάλντη Λούμπνα
Παπαϊωάννου Νικόλαος	Χατζηδάκης Δημήτριος

ISSN 1106 109X

QUARTERLY PUBLICATION OF THE HELLENIC SOCIETY FOR THE STUDY OF BONE METABOLISM

EDITOR IN CHIEF
George Lyritis

ASSOCIATE EDITOR
P. Papagelopoulos

ASSISTANT EDITOR
P. Giannikou

EDITORIAL BOARD

I. Voskaki	I. Paspati
D. Ioakimidis	P. Raptou
G. Kapetanos	G. Sapkas
Th. Karahalios	G. Tzanos
A. Mavrogenis	G. Trovas
E. Bakas	L. Khaldi
N. Papaioannou	D. Hadjidakis

Συνδρομές/Διαφημίσεις: κα Φωτεινή Παχούλα, Τηλ. 210 6128606

DTP: Υλονομη, Τηλ 210 6142203, Παραγωγη: Press Line, Τηλ 210 5225479

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΕΕΜΜΟ 2003–2004

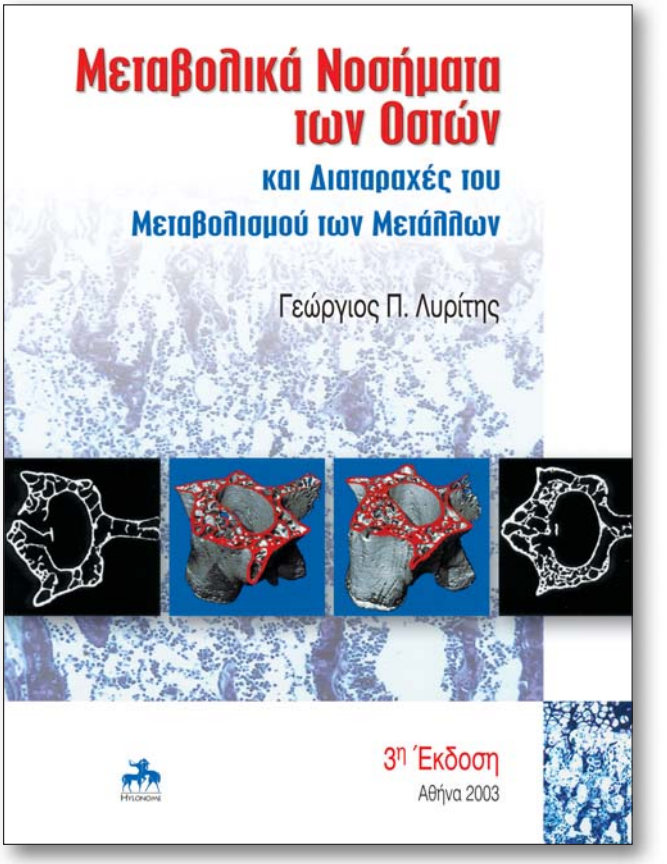
Προεδρος
Γεώργιος Λατσός

Αντιπροεδρος
Γρηγόριος Σκαραντάβος

Γενικος Γραμματεας
Γεώργιος Τροβάς

Ταμιας
Ευαγγελία Κασκάνη

Μελη
Νικόλαος Γεωργακόπουλος
Φίλιππος Καλδρυμίδης
Αικατερίνη Σφυρόερα



No 1
στον κόσμο

Caltrate®

Σωστή φροντίδα για γερά οστά!

Η υγεία των οστών μας απαιτεί ασβέστιο σε κάθε ηλικία

Το Caltrate®, προϊόν της Wyeth Consumer Healthcare, είναι ένα συμπλήρωμα ασβεστίου, προϊόν επιστημονικής έρευνας:

- **Περιέχει: 600 mg στοιχειακού ασβεστίου καθώς και βιταμίνη D για κλινικά αποδεδειγμένη απορρόφηση του ασβεστίου[2]**
- **Είναι σε μορφή δισκίου για εύκολη λήψη**
- **Συμπληρώνει καθημερινά τη διατροφή σε ασβέστιο και βιταμίνη D**

ΜΟΝΟ ΣΤΑ ΦΑΡΜΑΚΕΙΑ ΑΞΙΑΣΕΣ ΓΙΑ ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΥΣ

Τώρα και σε αναβράζον δισκίο με δροσερή γεύση λεμονιού

Νέο

Wyeth
Consumer Healthcare

Για περισσότερες πληροφορίες μπορείτε να απευθυνθείτε στη Wyeth Consumer Healthcare, στο τηλ. 210 9949500.

1. Andran M. Masse Ossence et definition de l' osteoporose. Impact Medecin 16/11/1990.
2. Mortenzen L., Charles P. Bioavailability of calcium supplements and the effect of Vitamin D: Comparisons between milk, calcium carbonate and calcium carbonate plus vitamin D. American Journal of Clinical Nutrition 1996;63: 354-357

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Τόμος 15, Τεύχος 4, Οκτώβριος-Νοέμβριος-Δεκέμβριος 2004

Γράμμα από τον εκδότη 229

Σύγχρονα επιδημιολογικά και κοινωνικά δεδομένα στην οστεοπόρωση
Ε.Α. Μητσιοκάπα και συν 231

Έκφραση υποδοχέων αυξητικής ορμόνης σε ασθενείς με οστεοσάρκωμα
Μ.Ε. Ιωάννου και συν 240

Χορήγηση φαρμάκων σε ηλικιωμένους ασθενείς για μυοσκελετικές παθήσεις
Γ.Δ. Χλωρός και συν 244

Οι εκλεκτικοί αναστολείς της κυκλο-οξυγενάσης ΙΙ στην ορθοπαιδική χειρουργική
Χ. Κυριακόπουλος και συν 250

Οίδημα του μυελού των οστών
Η.Χ. Παπαδόπουλος και συν 257

Νόσος Erdheim-Chester.
Μία σπάνια λιποκοκκιωμάτωση
Α.Φ. Μαυρογένης και συν 266

Οδηγίες προς τους συγγραφείς 276

Letter from the editor 229

Current data on epidemiology and sociology of osteoporosis
E.A. Mitsiokapa et al 230

Growth hormone specific receptors in patients with osteosarcoma
M.E. Ioannou et al 240

Administration of medications for musculoskeletal diseases in the elderly
G.D. Chloros et al 244

Selective COX-2 inhibitors in orthopaedic surgery
Ch. Kyriakopoulos et al 250

Bone marrow edema syndrome
E. Papadopoulos et al 257

Erdheim-Chester disease.
A rare lipoid granulomatosis
A.F. Mavrogenis et al 266

Instructions to authors 276

Η Χρήση Ουσιών στους Ολυμπιακούς Αγώνες στην Αρχαιότητα και Σήμερα

ΑΝΔΡΕΑΣ Φ. ΜΑΥΡΟΓΕΝΗΣ ΚΑΙ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ Ι. ΠΑΠΑΓΓΕΛΟΠΟΥΛΟΣ

Η χρήση φαρμάκων τα οποία βελτιώνουν τις επιδόσεις χρονολογείται από την αρχαιότητα [1]. Το 400 π.Χ., στους Έλληνες αθλητές δίνονταν μέλι, βότανα και μανιτάρια, πολλά από τα οποία ήταν παραισθησιογόνα, ενώ οι Ρωμαίοι μονομάχοι ελάμβαναν διεγερτικά όπως η καφεΐνη και η στρυχνίνη για βελτίωση των επιδόσεών τους. Οι ευγενείς και οι αριστοκράτες χρησιμοποιούσαν στη διατροφή τους βασιλικό πολτό, μία ζελατινώδη ουσία η οποία εκκρίνεται από τις εργάτριες μέλισσες για τη θρέψη της βασίλισσας μέλισσας, για βελτίωση της δύναμης και των νοητικών και ερωτικών τους επιδόσεων [2]. Στο έργο του «Γυμναστική», ο Φιλόστρατος (3ο-2ο αιώνα π.Χ.) αναφέρει ότι οι ιατροί βοηθούσαν σημαντικά στην προετοιμασία των αθλητών των Ολυμπιακών Αγώνων, και ότι οι μάγειρες ετοίμαζαν ψωμί με μπαχαρικά που παρασκευάζονταν από την παπαρούνα. Ο Πλίνιος ο νεότερος (1ος αιώνας π.Χ.), αναφέρει ότι οι αθλητές του δρόμου έπιναν ένα ποτό το οποίο παρασκεύαζαν από το φυτό «ίππουρις» για αύξηση της δύναμης και της μυϊκής τους μάζας. Ωστόσο, η συλλογή περισσότερων στοιχείων είναι δύσκολη, δεδομένου ότι το αρχαίο doping ήταν καλά κρυμμένο στα χέρια των Ελλανοδικών και των ιερέων των αγώνων [1].

Ο όρος doping εμφανίστηκε για πρώτη φορά στην Εγγλέζικη ορολογία το 1879, με την έννοια «της χρήσης φαρμάκων για βελτίωση των αθλητικών επιδόσεων». Ο όρος «dope» αναφέρεται σε ένα πρωτόγονο αλκοολούχο ποτό, το οποίο χρησιμοποιείτο σε ιεροτελεστίες στην Νότια Αφρική [3]. Στους σύγχρονους Ολυμπιακούς αγώνες, το doping είναι το «καύσιμο» των πρωταθλητών. Τα αποτελέσματα ενός θετικού doping ελέγχου μπορεί να είναι καταστροφικά για την καριέρα του αθλητή και τη φήμη της χώρας του. Το 1886, κατά τη διάρκεια ενός αγώνα ποδηλασίας δρόμου στη Γαλλία, ένας Εγγλέζος ποδηλάτης ήταν το πρώτο θύμα του doping λόγω υπερβολικής δόσης της ουσίας «trimethyl» [4]. Στην ιστορία των Ολυμπιακών αγώνων, ο πρώτος θάνατος από doping συνέβη στην Ολυμπιάδα της Ρώμης το 1960, όταν ένας Δανός ποδηλάτης, ο Kurt Jensen απεβίωσε λόγω υπερβολικής δόσης αμφεταμινών [3,5].

Σήμερα, οι αθλητές χρησιμοποιούν διάφορα φάρμακα προκειμένου να αυξήσουν τις επιδόσεις τους, την ταχύτητα και τη μυϊκή τους ισχύ. Επιπλέον, η χρήση πολλών από τα συνήθη χορηγούμενα και εγκεκριμένα φάρμακα όπως τα οπιοειδή τα οποία καταστέλλουν τον πόνο δεν επιτρέπεται στους αθλητές [6]. Η χρήση αναβολικών έχει απαγορευτεί από το 1990 στις ΗΠΑ. Ωστόσο, περίπου τρία εκατομμύρια άνθρωποι στις ΗΠΑ αναφέρουν τουλάχιστον μία προηγούμενη χρήση αναβολικών στα γυμναστήρια.

WADA. Ο anti-doping έλεγχος των αθλητών υψηλών επιδόσεων άρχισε το 1965, περίπου μισό αιώνα μετά την εφαρμογή παρόμοιων ελέγχων σε άλογα επιδόσεων. Η πρώτη «απαγορευμένη λίστα φαρμάκων» από τη Διεθνή Ολυμπιακή Επιτροπή (ΔΟΕ) έγινε γνωστή το 1968. στη συνέχεια, υπό την αιγίδα της ΔΟΕ και με τη συμβολή αθλητικών ομοσπονδιών και κυβερνήσεων διαφόρων χωρών, το Νοέμβριο του 1999 ιδρύθηκε η Παγκόσμια Ομοσπονδία κατά του doping (World Anti-Doping Agency - WADA) [7,8]. Το 2003, όλες οι μεγάλες αθλητικές ομοσπονδίες και 73 κράτη ενέκριναν τον Κώδικα WADA (WADA Code) ως τη βάση στη μάχη κατά του doping [3]. Οι αθλητές μπορεί να κληθούν για έλεγχο doping σε οποιοδήποτε χρόνο και χώρο, χωρίς προηγούμενη ειδοποίηση. Τα δείγματα ούρων και αίματος που συλλέγονται αναλύονται σε εγκεκριμένα εργαστήρια από την WADA και τη ΔΟΕ. Ο έλεγχος συνήθως γίνεται με αέρια χρωματομετρία ή ισοτοπική φωτομετρία μάζας [3,9]. Η μη απάντηση ή άρνηση του αθλητή στην κλήση για έλεγχο συνεπάγεται τις ίδιες κυρώσεις με το θετικό έλεγχο doping. Χημικές ουσίες όπως οι β-αναστολείς, τα διουρητικά, και οι αμφεταμίνες απαγορεύονται, καθώς επίσης και τα ορμονικά σκευάσματα, όπως τα στεροειδή και η ερυθροποιητίνη. Μία ιατρική εξαίρεση (Εξαίρεση Θεραπευτικής Χρήσης, Therapeutic Use Exemption, TUE) αφορά αθλητές οι οποίοι για ιατρικούς λόγους είναι απαραίτητο να λαμβάνουν φάρμακα από την «απαγορευμένη λίστα», όπως οι αθλητές οι οποίοι λαμβάνουν σαλβουταμόλη σε εισπνοές ή μη συστηματικά κορτικοστεροειδή κατά τη διάρκεια των αγώνων [10].

ΑΘΗΝΑ 2004. Οι Ολυμπιακοί και Παραολυμπιακοί Αγώνες στην Αθήνα το 2004 ήταν οι πρώτοι οι οποίοι έλαβαν χώρα μετά την αποδοχή του Κώδικα WADA [7,8,11]. Η τελετή έναρξης της Ολυμπιάδας του 2004 στην

Αθήνα αποτέλεσε το οριακό σημείο των διεθνών αθλητικών οργανώσεων και ομοσπονδιών για την αποδοχή του κώδικα αυτού. Ο Ολυμπιακός όρκος ο οποίος δόθηκε από όλους τους αθλητές στην τελετή έναρξης της Ολυμπιάδας του 2004 στην Αθήνα τροποποιήθηκε μετά τη Συνθήκη της Λωζάνης το 1999, με την προσθήκη της ακόλουθης πρότασης: «δεσμευόμαστε σε έναν αγώνα χωρίς doping και φάρμακα».

Οι Ολυμπιακοί Αγώνες το 2004 στην Αθήνα χαρακτηρίσθηκαν ως «οι καθαρότεροι Ολυμπιακοί Αγώνες». Στα εξουσιοδοτημένα από την WADA εργαστήρια του Ωνάσσειου Καρδιοχειρουργικού Κέντρου εξετάσθηκαν περισσότερα από 2.815 δείγματα ούρων και αίματος πριν την έναρξη, κατά τη διάρκεια και μετά τη λήξη των Ολυμπιακών αγώνων [7,8]. Συνολικά, διενεργήθησαν περισσότεροι από 3.000 έλεγχοι αθλητών των Ολυμπιακών Αγώνων. Οι έλεγχοι αυτοί κατέληξαν σε αποπομπή 24 αθλητών, συμπεριλαμβανομένων δύο Ελλήνων πρωταθλητών του στίβου. Όταν ο Πρόεδρος της WADA Dick Pound ερωτήθηκε εάν το γεγονός αυτό αμαύρωσε την Ολυμπιάδα της Αθήνας, απάντησε: «Το αντίθετο, νιώθω ότι τους εξάγνισε». Συνολικά, επτά μετάλλια (τρία χρυσά, ένα αργυρό και τρία χάλκινα) αφαιρέθηκαν από αθλητές οι οποίοι αρνήθηκαν ή βρέθηκαν θετικοί στους ελέγχους της WADA.

Ο διπλασιασμός του αριθμού των αθλητών οι οποίοι έκαναν χρήση ουσιών που βελτιώνουν τις επιδόσεις στην Ολυμπιάδα της Αθήνας το 2004 σε σχέση με την Ολυμπιάδα του Σίδνευ το 2000 και το πλήθος των πρωταθλητών οι οποίοι δεν συμμετείχαν στην Ολυμπιάδα της Αθήνας ήταν η απόδειξη ότι η ΔΟΕ έχει ανοίξει πόλεμο κατά του doping. Ωστόσο, φαίνεται ότι ο αριθμός των αθλητών οι οποίοι ελέχθησαν και βρέθηκαν ντοπαρισμένοι είναι μικρός συγκριτικά με εκείνους οι οποίοι λαμβάνουν φάρμακα τα οποία βελτιώνουν τις επιδόσεις. Από το 2006, η WADA ελπίζει να έχει συγκεντρώσει όλα τα κράτη και τις αθλητικές ομοσπονδίες στη μάχη κατά του doping [8].

Όπως είπε ο Ολυμπιονίκης και πρώην κάτοχος παγκοσμίου ρεκόρ Jyri Tamm, «το doping καταστρέφει την ακεραιότητα των αγώνων και είναι αντίθετο σε κάθε αρχή που διάγει τον αθλητισμό». Σήμερα, οι αθλητές χρειάζονται καθοδήγηση και διαπαιδαγώγηση ότι το doping είναι λάθος και δεν έχει καμία θέση στο «ευ αγωνίζεσθαι» [7,8].

Βιβλιογραφία

1. Andronikos M, Despotopoulos A, Theodorakopoulos J, et al. Athletics in the Ancient Greece. The Game Spirit. In: History of the Greek Nation. Archaic Hellenism. Ekdotiki Athinon, Athens Greece, 1971, vol II, p. 472-80.
2. Fujiwara S, Imai J, Fujiwara M, et al. A potent antibacterial protein in royal jelly. Purification and determination of the primary structure of royalisin. J Biol Chem. 1990; 265:11333-11337.
3. Smith R, Barnsley L, Kannangara S, Mace A. Rheumatological prescribing in athletes: a review of the new World Anti-Doping Agency guidelines. Rheumatology (Oxford). 2004 Aug 3.
4. Walder GI, Hainline B. Drugs and the Athlete. Philadelphia: Davis Co., 1989.
5. Australian Sports Drug Agency (ASDA). www.asda.org.au
6. Knopp WD, Wang TN, Bach BR Jr. Ergogenic drugs in sports. Clin Sports Med 1997; 16(3):375
7. International Olympic Games Committee (IOC). www.olympic.org
8. World Anti-Doping Agency (WADA). www.wada-ama.org
9. Athletes Guide to WADA's Out of Competition Doping Control Programme, 2003. www.wada-ama.org
10. International Standard for Therapeutic Use Exemption, Section 8. www.wada-ama.org
11. Papagelopoulos PJ, Mavrogenis AF, Soucacos PN. Doping in ancient and modern Olympic Games. Orthopedics. 2004 Dec; 27(12):1226, 1231. No abstract available.

Ανδρέας Φ. Μαυρογένης,
Ειδικευόμενος Ορθοπαιδικής,
Α' Ορθοπαιδική Κλινική Εθνικού και
Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Παναγιώτης Ι. Παπαγγελόπουλος,
Επίκουρος Καθηγητής Ιατρικής Σχολής
Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

ΟΣΤΟΥΝ (2004) 15 (4): 231-239 Ανασκόπηση

Σύγχρονα επιδημιολογικά και κοινωνικά δεδομένα στην οστεοπόρωση

Ε.Α. ΜΗΤΣΙΟΚΑΠΑ[2], Π. ΠΑΠΑΓΓΕΛΟΠΟΥΛΟΥ[3], Α.Φ. ΜΑΥΡΟΓΕΝΗΣ[1], Α. ΤΣΑΚΑΝΙΚΑΣ[2], ΧΡ. ΣΔΡΕΝΙΑΣ[2], Γ.Π. ΛΥΡΙΤΗΣ[1]

[1]Α' Ορθοπαιδική Κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών,ΑΤΤΙΚΟΝ Νοσοκομείο
[2]Ορθοπαιδική Κλινική, Νοσοκομείο Καρπενησίου
[3]Δρ. Κοινωνιολογίας, Επιστημ. Συνεργάτης ΤΕΙ Αθηνών

Περίληψη

Η οστεοπόρωση αποτελεί μείζον πρόβλημα υγείας, με σημαντικό κοινωνικο-οικονομικό κόστος. Δεδομένου ότι η νόσος προσβάλλει κατεξοχήν ηλικιωμένους, το μέγεθος του προβλήματος θα επιτείνεται συνεχώς, καθώς ο πληθυσμός των ατόμων άνω των 65 ετών αναμένεται να αυξηθεί ακόμη περισσότερο τα επόμενα χρόνια. Σημαντικές εξελίξεις έχουν επιτευχθεί στον τομέα της επιδημιολογίας της οστεοπόρωσης. Σε αυτές περιλαμβάνεται ο καθορισμός της σχέσεως μεταξύ της οστικής πυκνότητας και του κινδύνου εμφάνισης οστεοπορωτικών παθολογικών καταγμάτων, η αναγνώριση των ατόμων υψηλού κινδύνου για τέτοια κατάγματα και η κατανόηση της ανάγκης έγκαιρης διάγνωσης, πρόληψης και εφαρμογής αποτελεσματικής θεραπείας.

Λέξεις κλειδιά: Οστεοπόρωση, Επιδημιολογικά Δεδομένα, Κοινωνικά Δεδομένα

Current data on epidemiology and sociology of osteoporosis

E.A. MITSIOKAPA[2], P. PAPAGELOPOULOU[3], A.F. MAVROGENIS[1], A. TSAKANIKAS[2], CH. SDRENIAS[2], G.P. LYRITIS[1]

[1]1st Department of Orthopaedics, Athens University,ATTIKON Hospital
[2]Orthopaedic Department, Karpenissi Hospital
[3]Sociologist, Scientific Associate, T.E.I. of Athens

Summary

Osteoporosis is a major health problem with significant socio-economic cost. Osteoporosis is a disease of the elderly and since the population is gradually aging, the problem is expected to worsen. Significant advances have been made in the epidemiology of osteoporosis. These include the definition of the relationship between bone mineral density and fracture risk, the identification of persons at risk for secondary osteoporotic fractures and the understanding of the need for early diagnosis, prevention and effective treatment.

Keywords: Osteoporosis, Epidemiology, Sociology

Εισαγωγή

Η οστεοπόρωση είναι ένα μεταβολικό νόσημα των οστών, το οποίο χαρακτηρίζεται από μείωση της οστικής πυκνότητας, με αποτέλεσμα τη μειωμένη μηχανική αντοχή των οστών και τον αυξημένο κίνδυνο για την εμφάνιση καταγμάτων. Τα οστεοπορωτικά κατάγματα συνήθως συμβαίνουν στο ισχίο, τη σπονδυλική στήλη και το κάτω πέρας των οστών του αντιβραχίου. Χωρίς την κατάλληλη ενημέρωση και τη λήψη προληπτικών μέτρων και δεδομένης της συνεχούς αύξησης του γηριατρικού πληθυσμού στις ανεπτυγμένες χώρες της γης, ο αριθμός των οστεοπορωτικών παθολογικών καταγμάτων αναμένεται να αυξηθεί ακόμη περισσότερο τα επόμενα χρόνια, επιτείνοντας το ήδη υπάρχον πρόβλημα της δημόσιας υγείας και οικονομίας.

Η οστεοπόρωση αποτελεί τη συχνότερη αιτία καταγμάτων στους ηλικιωμένους ασθενείς. Από πρόσφατα δεδομένα [1-5], προκύπτει ότι η οστεοπόρωση είναι υπεύθυνη για περίπου 1.500.000 κατάγματα το χρόνο, σε περίπου 700.000 ασθενείς, με οικονομικό κόστος περίπου 10 δισεκατομμύρια δολάρια ετησίως στις ανεπτυγμένες χώρες. Επιπλέον, λόγω των σημαντικών συνοδών προβλημάτων υγείας που εμφανίζουν οι ηλικιωμένοι ασθενείς, παράλληλα με το σημαντικό οικονομικό κόστος, η οστεοπόρωση έχει ως αποτέλεσμα τη σημαντική αύξηση της θνητότητας και της θνησιμότητας στους ασθενείς αυτούς.

Σημαντικές πρόοδοι έχουν γίνει στην επιδημιολο-

	Ισχίο	Σπονδυλική στήλη	Αντιβράχιο
Συνολικός κίνδυνος (λευκές γυναίκες, >50 ετών)	18%	16%	16%
Αριθμός ανά έτος	250.000	200.000	250.000
Θνησιμότητα (5-ετής)	12-20%	15%	0
Θνητότητα	+++	++	+
Συνολικό κόστος		7 – 10 δισ. δολάρια ετησίως	

Πίν. 1. Η επιδημιολογία και η επίπτωση των οστεοπορωτικών καταγμάτων. (Από τη Βιβλ. Αναφορά 12).

γία της οστεοπόρωσης [5-10]. Σε αυτές περιλαμβάνονται ο καθορισμός της σχέσεως μεταξύ της οστικής πυκνότητας και του κινδύνου εμφάνισης οστεοπορωτικών παθολογικών καταγμάτων, η αναγνώριση των ατόμων υψηλού κινδύνου για τέτοια κατάγματα, και η κατανόηση της ανάγκης έγκαιρης διάγνωσης, πρόληψης και εφαρμογής αποτελεσματικής θεραπείας.

Η επιδημιολογία και οι συνέπειες της οστεοπόρωσης

Τα τελευταία 50 χρόνια, ο κίνδυνος εμφάνισης καταγμάτων στους ηλικιωμένους ασθενείς έχει αυξηθεί σημαντικά. Οι λόγοι δεν είναι σαφείς και το γεγονός μπορεί να αποτελεί ένα τυχαίο φαινόμενο ή να είναι αποτέλεσμα συνδυασμού διαφόρων παραγόντων κινδύνου [11].

Υπολογίζεται ότι το 50% των γυναικών και το 30% των ανδρών θα υποστούν ένα οστεοπορωτικό κάταγμα κατά τη διάρκεια της ζωής τους, ενώ ο συνολικός κίνδυνος εμφάνισης καταγμάτων του ισχίου και του κάτω πέρατος του αντιβραχίου για ολόκληρη τη διάρκεια της ζωής είναι περίπου 18% [3,12]. Η μεγαλύτερη επίπτωση της οστεοπόρωσης στις γυναίκες συγκριτικά με τους άνδρες οφείλεται στο ότι οι γυναίκες ζουν κατά μέσο όρο περισσότερο από τους άνδρες, εμφανίζουν μεγαλύτερη οστική απώλεια λόγω των ορμονικών μεταβολών της εμμηνόπαυσης, αλλά και κατασκευαστικά παρουσιάζουν χαμηλότερη αντοχή των σπονδύλων τους λόγω μικρότερου μεγέθους (μικρότερη μάζα) συγκριτικά με τους άνδρες [5]. Σε λευκές γυναίκες στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής συμβαίνουν ετησίως περίπου 250.000 οστεοπορωτικά κατάγματα (Πίνακας 1) [12]. Οι μαύρες γυναίκες αλλά και οι άνδρες εμφανίζουν μικρότερο, αλλά επίσης σημαντικό, κίνδυνο εμφάνισης τέτοιων καταγμάτων [8,12]. Το 40%-60% των ανδρών που πάσχουν από οστεοπόρωση έχουν κάποιο δευτεροπαθές αίτιο. Τα συχνότερα από αυτά τα αίτια είναι ο υπογοναδισμός (μειωμένη παραγωγή ανδρικών ορμονών), η λήψη κορτικοστεροειδών και ο αλκοολισμός.

Στην Ελλάδα, υπάρχει σημαντική επιδείνωση του προβλήματος της οστεοπόρωσης, καθώς περίπου 500.000 Ελληνίδες πάσχουν από μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση. Περίπου 3 στις 10 Ελληνίδες κάτω των 50 ετών έχουν μειωμένη οστική μάζα (οστεοπενία) και οι 9 στις 10 από αυτές δεν το γνωρίζουν. Κακές συνθήκες διατροφής και άσκησης στις νέες γυναίκες καθώς επίσης ύπαρξη βεβαρημένης κληρονομικότητας, η μη λήψη γαλακτομικών προϊόντων, το κάπνισμα, η μη άθληση, το χαμηλό σωματικό βάρος, η υπερβολική λήψη φαρμάκων (ηρεμιστικά, αντιυπερτασικά) φαίνεται ότι αποτελούν παράγοντες εμφάνισης της οστεοπόρωσης. (Αδημοσίευτα αποτελέσματα Πανελλαδικής μελέτης σε περίπου 3.000 Ελληνίδες διαφόρων ηλικιών από αστικές και αγροτικές περιοχές της Ελλάδας). Ο αριθμός των οστεοπορωτικών καταγμάτων τα τελευταία χρόνια εμφανίζει εκθετική αύξηση και αναμένεται να αυξηθεί ακόμη περισσότερο συνεπεία της αύξησης του προσδόκιμου επιβίωσης του πληθυσμού [3,4].

Κατάγματα του ισχίου

Υπολογίζεται ότι τα κατάγματα του ισχίου αυξάνουν με ρυθμό 1% ετησίως και συγκριτικά με όλα τα υπόλοιπα οστεοπορωτικά κατάγματα σχετίζονται με αυξημένη θνητότητα και θνησιμότητα και αυξημένο κόστος υγείας. Τα κατάγματα του ισχίου είναι εκείνα τα οποία καθιστούν τις πτώσεις ως την κύρια αιτία θανάτου από ατυχήματα σε ασθενείς ηλικίας άνω των 75 ετών [8,13].

Η επίπτωση των καταγμάτων του ισχίου αυξάνει σημαντικά με την ηλικία. Το 90% των καταγμάτων αυτών παρατηρείται σε άτομα ηλικίας άνω των 50 ετών, ενώ στην ηλικία αυτή, η αναλογία γυναίκες προς άνδρες είναι περίπου 2:1. Η επίπτωση επίσης ποικίλλει και στις διάφορες φυλές. Οι λευκοί εμφανίζουν τη μεγαλύτερη και οι μαύροι τη μικρότερη επίπτωση καταγμάτων του ισχίου, με ενδιάμεση να εμφανίζουν οι Ασιάτες. Ο δείκτης γυναίκες προς άνδρες είναι επίσης μεγαλύτερος στους λευκούς από

ότι στους Ασιάτες και τους μαύρους [8,12,14].

Τα κατάγματα του ισχίου εμφανίζουν και εποχιακή κατανομή. Στα εύκρατα κράτη, τα κατάγματα αυτά συμβαίνουν κυρίως το χειμώνα μετά από πτώση μέσα στο σπίτι. Η μειωμένη νευρομυϊκή λειτουργία λόγω της χαμηλής θερμοκρασίας και η μείωση των συγκεντρώσεων της βιταμίνης D κατά τη διάρκεια του χειμώνα έχουν ενοχοποιηθεί ως πιθανοί αιτιολογικοί παράγοντες για την αυξημένη συχνότητα των καταγμάτων του ισχίου την εποχή αυτή [3,12,14].

Σχεδόν όλοι οι ασθενείς με κάταγμα του άνω πέρατος του μηριαίου οστού νοσηλεύονται και αντιμετωπίζονται χειρουργικά. Ποσοστό περίπου 12 με 20% των ασθενών αυτών αποβιώνουν κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους μετά το κάταγμα, ενώ η θνησιμότητα μετά τον πρώτο χρόνο από την κάκωση ποικίλλει από 14% έως 36%. Από τους ασθενείς οι οποίοι επιβιώνουν μετά από κάταγμα του ισχίου, το 50% δεν μπορεί να βαδίσει ξανά χωρίς βοήθεια και το 30% είναι πλήρως λειτουργικά εξαρτώμενοι και χρήζουν μακροχρόνιας ιατρικής ή νοσηλευτικής φροντίδας λόγω της μικρού ή μεγάλου βαθμού αναπηρίας που προκαλούν οι κακώσεις αυτές [9,10,14,15].

Κατάγματα της σπονδυλικής στήλης

Οι ασθενείς με οστεοπορωτικό κάταγμα της σπονδυλικής στήλης μπορεί να εμφανίζουν χρόνιο πόνο, παραμόρφωση της σπονδυλικής στήλης και ποικίλου βαθμού ανικανότητα ή/και αναπηρία. Είναι ενδιαφέρον το γεγονός ότι ποσοστό συνήθως μικρότερο του 50% των οστεοπορωτικών σπονδυλικών καταγμάτων διαγιγνώσκεται κλινικά και ακτινολογικά, ενώ ποσοστό περίπου 20% αυτών που διαγιγνώσκονται χρήζουν νοσηλείας [12,16]. Τα οστεοπορωτικά κατάγματα της σπονδυλικής στήλης μπορεί επίσης να επηρεάσουν την επιβίωση των ασθενών, αλλά οι ακριβείς δείκτες θνητότητας και θνησιμότητας δεν είναι γνωστοί [5].

Δεδομένου του σημαντικού ποσοστού των ασθενών με οστεοπορωτικά κατάγματα της σπονδυλικής στήλης οι οποίοι δεν εκδηλώνουν κλινικά συμπτώματα, η επίπτωση των καταγμάτων της σπονδυλικής στήλης δεν μπορεί να προσδιορισθεί με ακρίβεια [5,12,16,17]. Επιπλέον, το διαφορετικό σχήμα των σπονδυλικών σωμάτων στα διαφορετικά επίπεδα της σπονδυλικής στήλης, καθώς επίσης και μεταξύ των διαφορετικών ατόμων καθιστά δύσκολη την εκτίμηση της παρουσίας ενός οστεοπορωτικού σπονδυλικού κατάγματος στις απλές ακτινογραφίες της θωρακο-οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης [17].

Οι Eastell και συν. [17] με μορφομετρικές μελέτες καθόρισαν ένα εύρος φυσιολογικών διαστάσεων των σπονδύλων στα διαφορετικά επίπεδα της σπονδυλικής στήλης και συνέστησαν μία μέθοδο ταξινόμησης των οστεοπορωτικών σπονδυλικών καταγμάτων. Βάση του συστήματος αυτού, τα σπονδυλικά οστεοπορωτικά κατάγματα διακρίνονται σε μέτρια (στάδιο 1) και βαριά (στάδιο 2). Από την αξιολόγηση του συστήματος των Eastell και συν., προκύπτει ότι το 65% των ακτινολογικά διαπιστούμενων σπονδυλικών παραμορφώσεων (σταδίου 1 και 2) σε γυναίκες άνω των 50 ετών δε διαγιγνώσκονται κλινικά. Επιπλέον, από τις ίδιες μελέτες προκύπτει ότι στις γυναίκες ο επιπολασμός των καταγμάτων αυτών αυξάνει από το 3% στην ηλικία των 50 έως 54 ετών στο 40% στην ηλικία των 85 έως 89 ετών. Τα δεδομένα αυτά είναι χρήσιμα για τον προσδιορισμό των αναμενόμενων πραγματικών δεικτών επίπτωσης των σπονδυλικών οστεοπορωτικών καταγμάτων, οι οποίοι τελικά αποδεικνύεται ότι είναι σημαντικά υψηλότεροι από εκείνους που διαπιστώνονται κλινικά σε άτομα του ιδίου πληθυσμού.

Ο σχετιζόμενος με την ηλικία δείκτης επίπτωσης των κλινικά διαγνωσμένων σπονδυλικών οστεοπορωτικών καταγμάτων είναι υψηλότερος στις γυναίκες με αναλογία 1.9:1, από το οποίο προκύπτει ότι τα κατάγματα αυτά αποτελούν και για τους άνδρες ένα μικρότερο, αλλά επίσης σημαντικό πρόβλημα υγείας [5]. Εντούτοις, ενώ το 90% των σπονδυλικών καταγμάτων στις γυναίκες είναι αποτέλεσμα μεσαίας ή μικρής βαρύτητας τραύματος, στους άνδρες το 37% των καταγμάτων αυτών είναι αποτέλεσμα σοβαρής κάκωσης, τροχαίων ατυχημάτων ή πτώσεων από ύψος [9,10].

Κατάγματα του κάτω πέρατος του αντιβραχίου

Τα κατάγματα του κάτω πέρατος του αντιβραχίου αποτελούν τα συχνότερα κατάγματα τα οποία παρατηρούνται σε γυναίκες της λευκής φυλής ηλικίας κάτω των 75 ετών. Ο δείκτης επίπτωσης αυξάνει γραμμικά από την ηλικία των 40 ετών μέχρι την ηλικία των 65 ετών οπότε και σταθεροποιείται [6,11,12,14]. Ο λόγος της επιπέδωσης της καμπύλης στην ηλικία αυτή είναι ασαφής. Πιθανώς να σχετίζεται με την λόγω ηλικίας απώλεια του προστατευτικού αντανακλαστικού της έκτασης του άνω άκρου κατά την πτώση ή με τη μειωμένη ταχύτητα βάδισης των ηλικιωμένων.

Στους άνδρες, σε αντίθεση με τις γυναίκες, η επίπτωση των καταγμάτων του κάτω πέρατος του αντιβραχίου παραμένει περίπου σταθερή σε όλη τη διάρκεια της ζωής [11,12,14]. Όπως και στα κατάγματα του ισχίου, η συχνότητα είναι μεγαλύτερη το χειμώνα, αλλά σε αντίθεση με αυτά, τα κατάγματα του κάτω πέρατος του αντιβραχίου είναι κυρίως αποτέλεσμα πτώσεων έξω από το σπίτι, ιδίως σε περιόδους με χιόνια ή πάγο [3,12,14].

Τα κατάγματα του κάτω πέρατος του αντιβραχίου δε φαίνεται να σχετίζονται με αύξηση της θνησιμότητας των ασθενών. Εντούτοις, σε ποσοστό περίπου 20%, οι ασθενείς αυτοί μπορεί να χρήζουν νοσηλείας για διάφορους λόγους [9,10,12,14].

Μεταβολή της ποιότητας των οστών	Αυξημένη οστική απώλεια	Κακή κορυφαία οστική πυκνότητα	Κακώσεις
Κίνδυνοι πτώσεων Μεταβολή της αρχιτεκτονικής	Λόγω ηλικίας • Μειωμένη απορρόφηση ασβεστίου • Μειωμένη κίνηση	Κληρονομική	• Λήψη φαρμάκων • Δυσλειτουργία οργάνων • Παθολογικές καταστάσεις • Περιβαλλοντικά αίτια
Μεταβολή των μηχανικών ιδιοτήτων	Ανεπάρκεια οιστρογόνων	Ορμονική	
Κακώσεις εκ κοπώσεως	Συνήθειες ζωής • Αλκοόλ • Κάπνισμα • Παθολογικές καταστάσεις • Λήψη φαρμάκων • Ισχνός σωματότυπος	Διαιτητική	Μηχανισμός πτώσεων
Συσσώρευση οστεοειδούς		Εντατική άσκηση	

Πίν. 2. Η παθογένεια των οστεοπορωτικών καταγμάτων. Η μεταβολή της ποιότητας των οστών, η αυξημένη οστική απώλεια και η μειονεκτική κορυφαία οστική πυκνότητα έχουν ως αποτέλεσμα την αυξημένη ευθραυστότητα των οστών, η οποία σε συνδυασμό με τις πιθανές κακώσεις προδιαθέτει για την εμφάνιση παθολογικών καταγμάτων.

Άλλα κατάγματα

Οι δείκτες επίπτωσης των καταγμάτων του άνω πέρατος του βραχιονίου οστού, της λεκάνης και του άνω πέρατος της κνήμης είναι επίσης υψηλότεροι στις γυναίκες από ότι στους άνδρες και επίσης αυξάνουν σταδιακά με την ηλικία. Επιπλέον, από τον έλεγχο της οστικής πυκνότητας των ασθενών, προκύπτει ότι και τα κατάγματα αυτά σχετίζονται με οστεοπόρωση [3,11,12,14].

Ο κίνδυνος καταγμάτων

Η πιθανότητα εμφάνισης ενός οστεοπορωτικού κατάγματος εξαρτάται από την οστική ισχύ και τα φορτία τα οποία ασκούνται στα οστά (Πίνακας 2). Οι παράγοντες αυτοί ποικίλλουν στις διάφορες θέσεις του σκελετού λόγω διαφορετικού σχήματος, σύστασης και αντοχής σε φορτία των οστών [7,17].

Τα περισσότερα κατάγματα του ισχίου και του κάτω πέρατος του αντιβραχίου είναι αποτέλεσμα πτώσεων. Σε αντίθεση, τα σπονδυλικά κατάγματα, σχετίζονται κυρίως με συμπιεστικές δυνάμεις, οι οποίες ασκούνται κατά μήκος της σπονδυλικής στήλης κατά τη διάρκεια των καθημερινών, συνήθων δραστηριοτήτων των ατόμων, όπως κατά την άρση βάρους ή το σκύψιμο [8,18], ενώ οι πτώσεις δε σχετίζονται συχνά με σπονδυλικά οστεοπορωτικά κατάγματα [5].

Πτώσεις

Τα κατάγματα του ισχίου είναι εκείνα τα οποία καθιστούν τις πτώσεις ως την κύρια αιτία θανάτου από ατυχήματα σε ασθενείς ηλικίας άνω των 75 ετών. Οι πτώσεις ευθύνονται για το 87% όλων των καταγμάτων στις ηλικίες άνω των 65 ετών και το ένα τρίτο

Παράγοντες κινδύνου για πτώσεις
Σχετιζόμενοι με την ηλικία
Παθολογικές καταστάσεις
- αρθρίτιδες
- καρδιαγγειακή νόσος
- νόσος Parkinson
- συγκοπτικές κρίσεις
- διαταραχές της όρασης, καταρράκτης

Λήψη φαρμάκων
Περιβαλλοντικοί
Παράγοντες κινδύνου για κάταγμα του ισχίου μετά από πτώση
Πτώση στο πλάι
Άμεση κάκωση στο ισχίο
Αδυναμία πρότασης των άνω άκρων και προστασίας κατά την πτώση

Πίν. 3. Παράγοντες οι οποίοι σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο πτώσεων και καταγμάτων του ισχίου στους ηλικιωμένους.

των ατόμων άνω των 65 εμφανίζουν τουλάχιστον μία πτώση το χρόνο. Περίπου το 5% των πτώσεων καταλήγουν σε κάταγμα, ενώ το 20% αυτών είναι κατάγματα του ισχίου [8,13,14].

Ένας συνδυασμός ενδογενών και εξωγενών παραγόντων ενοχοποιείται για τον αυξημένο κίνδυνο πτώσεων από την όρθια θέση και καταγμάτων του ισχίου που παρατηρείται σε ηλικιωμένες γυναίκες (Πίνακας 3). Οι μισοί περίπου από τους παράγοντες αυτούς σχετίζονται με την έκπτωση της λειτουργίας διαφόρων οργάνων και συστημάτων λόγω της ηλικίας, με τις διαταραχές της βάδισης, τη μυϊκή αδυναμία, την έκπτωση των νοητικών λειτουργιών και την κακή όραση των ηλικιωμένων ασθενών [8,18].

Ο μηχανισμός της πτώσεως έχει επίσης σημασία. Η πτώση στην πλευρά του ισχίου, η αδυναμία πρότασης των άνω άκρων για προστασία κατά την πτώση και περιβαλλοντικοί παράγοντες όπως τα χαλάκια στους διαδρόμους και τα ολισθηρά πατώματα και πεζοδρόμια, αποτελούν παράγοντες οι οποίοι σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο πτώσεων και εμφάνισης οστεοπορωτικών καταγμάτων [18].

Οστική ισχύς

Ένας άλλος παράγοντας που σχετίζεται με τον κίνδυνο εμφάνισης οστεοπορωτικών καταγμάτων είναι η οστική ισχύς. Η ισχύς των οστών εξαρτάται από την οστική μάζα, την ποιότητα και την αρχιτεκτονική των οστών. Και οι τρεις παράγοντες αυτοί σχετίζονται με την οστική πυκνότητα, η μέτρηση της οποίας είναι εύκολη με τις συνήθεις μεθόδους [3,19].

Οστική πυκνότητα

Η οστική πυκνότητα εξαρτάται από την κορυφαία οστική πυκνότητα και το ρυθμό οστικής απώλειας.

Κορυφαία οστική πυκνότητα

Η κορυφαία οστική πυκνότητα (peak bone mass) επιτυγχάνεται κατά το χρόνο λίγο μετά από τη σκελετική ωρίμανση, ενώ γενικά, η ακριβής ηλικία διαφέρει ανάλογα με τη θέση του σκελετού και τον τρόπο μέτρησης [19,20-23].

Η κορυφαία οστική πυκνότητα καθορίζεται γενετικά, αλλά επηρεάζεται από μηχανικούς, διαιτητικούς και ορμονικούς παράγοντες.

• *Γενετικοί παράγοντες.* Πληθυσμιακές μελέτες [18] έχουν δείξει ότι οι διαφορές της οστικής πυκνότητας σε άτομα διαφορετικών φυλών παραμένουν ακόμα και μετά τη μετανάστευση των ατόμων αυτών. Από τις ίδιες μελέτες προκύπτει ότι η οστική πυκνότητα των εφήβων αντιστοιχεί με εκείνη των γονέων τους και ότι η οστική πυκνότητα των θηλέων τέκνων οστεοπορωτικών γυναικών είναι μικρότερη από εκείνη των αντίστοιχων μη οστεοπορωτικών. Επιπλέον, έχει βρεθεί ότι η οστική πυκνότητα του αξονικού σκελετού και του σκελετού των άκρων είναι περισσότερο ίδια σε μονο-ωοζυγώτες παρά σε δι-ωοζυγώτες διδύμους. Επίσης, βιοχημικοί δείκτες του οστικού μεταβολισμού όπως η οστεοκαλσίνη είναι γενετικά επηρεαζόμενοι.

• *Διαιτητικοί παράγοντες.* Η σημασία της αυξημένης διαιτητικής πρόσληψης ασβεστίου για την επίτευξη και τη διατήρηση της κορυφαίας οστικής πυκνότητας είναι γνωστή [23-25]. Από μία μελέτη [21]

σε δίδυμα παιδιά σχολικής ηλικίας προέκυψε ότι η χορήγηση 1γρ ασβεστίου ημερησίως για τρία χρόνια είχε ως αποτέλεσμα κατά 22% μεγαλύτερο κέρδος στην ασβεστοποίηση του κάτω πέρατος της κερκίδας συγκριτικά με την ομάδα των παιδιών τα οποία έλαβαν εικονική θεραπεία.

• *Φυσική δραστηριότητα.* Η συστηματική φυσική δραστηριότητα έχει σημασία για την επίτευξη της κορυφαίας οστικής πυκνότητας και η αύξηση της οστικής πυκνότητας σχετίζεται άμεσα με το είδος, τη συχνότητα και την ένταση της άσκησης. Οι νέοι οι οποίοι ασκούνται συστηματικά εμφανίζουν μεγαλύτερη οστική πυκνότητα από εκείνους οι οποίοι δεν ασκούνται, όπως επίσης και οι αθλητές συγκριτικά με τους μη αθλητές [26]. Επιπλέον, οι μεταβολές της οστικής πυκνότητας έχει βρεθεί ότι είναι μεγαλύτερες στη περιοχή του σκελετού με τη μεγαλύτερη φόρτιση. Για παράδειγμα, σε αθλητές του τέννις, η οστική πυκνότητα στο αντιβράχιο αντίστοιχα με τη ρακέτα έχει βρεθεί έως και 30% μεγαλύτερη συγκριτικά με το άλλο χέρι. Με τον ίδιο τρόπο, σε αθλήματα στα οποία σημαντικά φορτία ασκούνται στη σπονδυλική στήλη, η σπονδυλική οστική πυκνότητα διαπιστώνεται σημαντικά υψηλότερη συγκριτικά με άλλα αθλήματα, όπως για παράδειγμα στους δρομείς [27,28].

• *Ορμονικοί παράγοντες.* Στις αθλήτριες υψηλού επιπέδου, η εντατική προπόνηση και άθληση μπορεί να προκαλέσει ορμονικές διαταραχές ή/και αμηνόρροια, με αποτέλεσμα τη μείωση της οστικής πυκνότητας. Εφόσον οι διαταραχές αυτές έχουν βραχεία διάρκεια και αποκατασταθούν, η οστική απώλεια μπορεί να είναι αντιστρεπτή. Σε αντίθετη περίπτωση, η κορυφαία οστική πυκνότητα των ατόμων θα είναι μικρότερη από την αναμενόμενη [28,29].

Οστική απώλεια

Ο χρόνος έναρξης της φυσιολογικής οστικής απώλειας εντοπίζεται περίπου ταυτόχρονα με την επίτευξη της κορυφαίας οστικής πυκνότητας. Η απώλεια σπογγώδους οστού ξενικά πρώτη, έως και 10 χρόνια πριν από την εμφάνιση οστικής απώλειας στα φλοιώδη οστά [30,31].

Η οστική απώλεια και στους δύο τύπους οστών εμφανίζει δύο μεταβολικές φάσεις. Και οι δύο μπορούν να εμφανισθούν στον ίδιο ασθενή, αντικαθιστώντας η μία την άλλη και οδηγούν σε καθαρή απώλεια οστίτη ιστού. Αρχικά και στα δύο φύλα παρατηρείται μία βραδεία φάση κατά την οποία διαπιστώνεται οστική απώλεια ετησίως της τάξεως του 0.3 έως 1% της κορυφαίας οστικής πυκνότητας. Στις γυναίκες, τα πρώτα 10 χρόνια μετά την εμμηνόπαυση επικρατεί η ταχεία φάση οστικής απώλειας, η οποία έχει ως αποτέλεσμα την απώλεια οστικής μάζας της τάξεως του 5 έως 7% ετησίως [3,30,31].

Παράγοντες οστικής απώλειας

Οι τρεις κύριοι παράγοντες οι οποίοι καθορίζουν το ρυθμό οστικής απώλειας είναι η ηλικία, η εμμηνόπαυση και οι συνήθειες ζωής.

• *Εμμηνόπαυση*. Η ανεπάρκεια των γυναικείων ορμονών πιθανώς αποτελεί το σημαντικότερο παράγοντα οστικής απώλειας στις γυναίκες. Η επίδραση της ανεπάρκειας των γυναικείων ορμονών τους στο μεταβολισμό των οστών είναι πολύπλοκη και προκαλεί αύξηση της συχνότητας της οστικής ανακατασκευής, στην οποία όμως υπερισχύει η οστική απορρόφηση. Οι γυναίκες οι οποίες έχουν υποβληθεί σε αμφοτερόπλευρη ωοθηκεκτομή ή εμφάνισαν πρόωρη εμμηνόπαυση πριν από την ηλικία των 45 ετών, εμφανίζουν σημαντικού βαθμού οστική απώλεια, τόσο του σπογγώδους όσο και του φλοιώδους οστού και σημαντική αύξηση του κινδύνου εμφάνισης καταγμάτων του ισχίου [8]. Εντούτοις, οι οστικές μεταβολές οι οποίες εμφανίζονται μετά από φυσιολογική εμμηνόπαυση είναι λιγότερο έντονες [32].

Οι μεταβολές της ποιότητας των οστών, οι οποίες επιτείνονται με την ηλικία είναι αποτέλεσμα της οστικής βλάβης λόγω αραίωσης και κόπωσης των οστών, μεταβολής των μηχανικών ιδιοτήτων, συσσώρευσης οστεοειδούς και διαταραχής της αρχιτεκτονικής των οστών. Οι δομικές αυτές μεταβολές επηρεάζουν αρνητικά την εμβιομηχανική και την ισχύ των οστών και αποτελούν έναν επιπρόσθετο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση οστεοπορωτικών καταγμάτων (Πίνακας 2) [7].

• *Ηλικία*. Η διαταραχή του μεταβολισμού του ασβεστίου και η μειωμένη σωματική δραστηριότητα λόγω της αυξανόμενης ηλικίας συμβάλλουν σημαντικά στους μηχανισμούς οστικής απώλειας. Η μειωμένη νεφρική σύνθεση της δραστικής μορφής της βιταμίνης D_3, σε συνδυασμό με την αντοχή του γαστρεντερικού στη δράση της βιταμίνης D_3, έχει ως αποτέλεσμα τη μειωμένη απορρόφηση ασβεστίου. Ο επακόλουθος δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη κινητοποίηση ασβεστίου από τα οστά, με αποτέλεσμα την επίταση της οστικής απώλειας [8].

Κλινικές μελέτες [24,25,33] έχουν δείξει ότι η χορήγηση συμπληρωμάτων ασβεστίου σε ηλικιωμένες γυναίκες με χαμηλή διαιτητική πρόσληψη ασβεστίου προλαμβάνει την εμφάνιση αυξημένης οστικής απώλειας. Από τις ίδιες μελέτες, φαίνεται αποτελεσματική η χορήγηση και στα δύο φύλα τουλάχιστον των συνιστώμενων ημερήσιων δόσεων ασβεστίου, οι οποίες είναι 1000 mgr ημερησίως στις γυναίκες πριν την εμμηνόπαυση και στους άνδρες, ενώ 1500 mgr ασβεστίου ημερησίως στις γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση.

Από άλλες μελέτες [30,31] προκύπτει ότι τα επίπεδα της καλσιτονίνης του ορού είναι χαμηλότερα στις γυναίκες από ότι στους άνδρες και μειώνονται ακόμη

περισσότερο με την ηλικία, γεγονός το οποίο μπορεί επίσης να σχετίζεται με την αυξημένη οστική απώλεια. Εντούτοις, δεν έχει αποδειχθεί ότι η αποκατάσταση φυσιολογικών επιπέδων καλσιτονίνης μπορεί να επηρεάσει σημαντικά την οστική απορρόφηση.

• *Συνήθειες ζωής*. Η μειωμένη σωματική δραστηριότητα των ηλικιωμένων, η ακινητοποίηση και ο παρατεταμένος κλινοστατισμός αποτελούν γνωστούς και καλά τεκμηριωμένους παράγοντες κινδύνου για οστεοπόρωση [13,30,31]. Ασθενείς, οι οποίοι αναγκάζονται σε παρατεταμένο κλινοστατισμό για παθολογικά αίτια, εμφανίζουν οστική απώλεια περίπου της τάξης του 4% μηνιαίως για τους 4 πρώτους μήνες μετά την ακινητοποίηση στο κρεβάτι. Παρόμοιες καταστάσεις παρατηρούνται στους αστροναύτες σε συνθήκες έλλειψης βαρύτητας. Οι μεταβολές αυτές, δεδομένου ότι η οστεοπόρωση εμφανίζεται στις περισσότερο ακινητοποιημένες περιοχές του σκελετού, ακόμη και όταν η διαιτητική πρόσληψη ασβεστίου είναι επαρκής, πιθανώς να είναι αποτέλεσμα της μειωμένης μηχανικής φόρτισης των οστών.

Μελέτες σε προ- και μετά- εμμηνοπαυσιακές γυναίκες έχουν δείξει θετική συσχέτιση μεταξύ αύξησης της οστικής πυκνότητας και καθημερινής σωματικής άσκησης [26,27]. Εντούτοις, το περισσότερο αποτελεσματικό είδος άσκησης για την αύξηση της οστικής πυκνότητας όπως επίσης και η διατήρηση ή όχι της οστικής πυκνότητας μετά τη διακοπή της άσκησης δεν έχουν διευκρινισθεί. Επιπλέον, η συστηματική άσκηση παράλληλα με την επιβράδυνση της οστικής απώλειας είναι ευεργετική στην αύξηση της μυϊκής ισχύος και τη μείωση του κινδύνου πτώσεων.

Οι συνήθειες της σύγχρονης ζωής όπως το κάπνισμα και η αυξημένη κατανάλωση αλκοόλ επηρεάζουν αρνητικά την οστική πυκνότητα. Οι καπνιστές και οι καπνίστριες, συγκριτικά με τους μη καπνιστές, εμφανίζουν υψηλότερο κίνδυνο καταγμάτων του ισχίου και της σπονδυλικής στήλης. Επιπλέον, οι γυναίκες οι οποίες καπνίζουν εμφανίζουν εμμηνόπαυση σε μικρότερη ηλικία και έχουν χαμηλότερες συγκεντρώσεις στον ορό των ενδογενών οιστρογόνων [3,4,7,14,20,27].

Το αλκοόλ έχει άμεσα ανασταλτική δράση στη δραστηριότητα των οστεοβλαστών in vitro. Επιπλέον, ο αλκοολισμός προάγει την εμφάνιση οστεοπόρωσης έμμεσα λόγω της κακής διατροφής, της παχυσαρκίας, της μειωμένης δραστηριότητας και της έκπτωσης της ηπατικής λειτουργίας [3,14,20].

Ο ισχνός σωματότυπος αποτελεί έναν άλλο παράγοντα κινδύνου εμφάνισης οστεοπορωτικών καταγμάτων και στα δύο φύλα. Το φυσιολογικό σωματικό βάρος πιθανώς έχει θετική συσχέτιση με την οστική πυκνότητα μέσω αύξησης της φόρτισης του σκελετού. Επιπλέον, ο λιπώδης ιστός μπορεί να προστατεύει από κατάγματα δρώντας ως προστατευτικό μαξιλάρι [3,14,20].

Άλλες παθολογικές καταστάσεις οι οποίες μπορεί να σχετίζονται με αυξημένη οστική απώλεια είναι ο υπερθυρεοειδισμός και η θυρεοτοξίκωση, το σύνδρομο Cushing, τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, ο ανδρικός υπογοναδισμός, η ρευματοειδής αρθρίτιδα και η λήψη φαρμάκων όπως κορτικοστεροειδών, αντικαταθλιπτικών και θυροξίνης [7,14,20].

Πρόβλεψη του κινδύνου καταγμάτων

Δεδομένου ότι σήμερα υπάρχουν διαθέσιμες αρκετές κατηγορίες αντι-οστεοπενικών και οστεοπαραγωγικών φαρμάκων, η αναγνώριση των ατόμων υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση οστεοπορωτικών καταγμάτων έχει μεγάλη σημασία. Στις μεθόδους πρόβλεψης του κινδύνου εμφάνισης των καταγμάτων αυτών περιλαμβάνεται η εκτίμηση των παραγόντων κινδύνου των ασθενών, η εκτίμηση της οστικής ανακύκλωσης με τη βοήθεια βιοχημικών δεικτών και κυρίως η μέτρηση της οστικής πυκνότητας [7,13,19,22].

Η μέτρηση της οστικής πυκνότητας

Η μείωση της οστικής πυκνότητας σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης οστεοπορωτικών καταγμάτων του ισχίου, της σπονδυλικής στήλης και του κάτω πέρατος του αντιβραχίου. Σε συγκριτικές μελέτες [6] η οστική πυκνότητα ανευρίσκεται σημαντικά χαμηλότερη και στις τρεις παραπάνω θέσεις του σκελετού σε ασθενείς που είχαν εμφανίσει οστεοπορωτικά κατάγματα συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου ασθενών της ίδιας ηλικίας, οι οποίοι δεν είχαν εμφανίσει τέτοια κατάγματα. Επιπλέον, οι διαφορές στη οστική πυκνότητα μεταξύ των δύο ομάδων ήταν μεγαλύτερες στη σπονδυλική στήλη και σταδιακά μικρότερες στο ισχίο και το αντιβράχιο.

Προοπτικές μελέτες [8,34] έχουν επίσης επιβεβαιώσει τη θετική συσχέτιση μεταξύ της χαμηλής οστικής πυκνότητας και του κινδύνου εμφάνισης οστεοπορωτικών καταγμάτων. Εντούτοις, δεν έχει αποδειχθεί η ύπαρξη ενός ουδού οστικής πυκνότητας, κάτωθεν του οποίου αρχίζουν να συμβαίνουν οστεοπορωτικά κατάγματα [13,19,34].

Σήμερα, παρά την ευρεία διάδοση των μεθόδων μέτρησης της οστικής πυκνότητας και λαμβάνοντας υπόψιν το μεγάλο κοινωνικο-οικονομικό κόστος της οστεοπόρωσης, ο συστηματικός έλεγχος (screening) δικαιολογείται μόνο σε επιλεγμένους ασθενείς, όπως σε ασθενείς με κλινικά συμπτώματα και ακτινολογικά ευρήματα οστεοπόρωσης, σε ασθενείς με αμηνόρροια και νευρογενή ανορεξία, σε ασθενείς υπό θεραπεία με κορτικοστεροειδή, με υπερθυρεοειδισμό και υπερπαραθυρεοειδισμό, σε αλκοολικούς, καθώς επί-

σης και για τον έλεγχο της αποτελεσματικότητας της εφαρμοζόμενης αντι-οστεοπορωτικής θεραπείας.

Παράγοντες κινδύνου

Ο σημαντικός αριθμός των παραγόντων κινδύνου για οστεοπόρωση ώθησε ορισμένους ερευνητές [35,36] στην κατασκευή ερωτηματολογίων, βάση των οποίων θα μπορούσε κανείς να προβλέψει τον κίνδυνο εμφάνισης οστεοπορωτικών καταγμάτων. Εντούτοις, οι μελέτες αυτές [35,36] έδειξαν ότι τα ερωτηματολόγια αυτά είχαν μειωμένη ευαισθησία και ειδικότητα στην αναγνώριση των ασθενών υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση οστεοπορωτικών καταγμάτων, καθώς επίσης και ότι δεν ήταν δυνατό να προβλεφθεί με ακρίβεια η οστική πυκνότητα στις διάφορες θέσεις του σκελετού.

Βιοχημικοί δείκτες του οστικού μεταβολισμού

Οι βιοχημικοί δείκτες οστικής ανακύκλωσης έχουν χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση του ρυθμού οστικής απώλειας και την αναγνώριση των ασθενών με ταχεία οστική απώλεια, οι οποίοι εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο οστεοπορωτικών καταγμάτων [3,22,31,32].

Στους δείκτες οστικής παραγωγής περιλαμβάνονται η αλκαλική φωσφατάση του ορού, η οστεοκαλσίνη και το καρβοξυ-τελικό πεπτίδιο του προκολλαγόνου τύπου Ι. Από αυτούς, η οστεοκαλσίνη αποτελεί τον πλέον ευαίσθητο δείκτη οστεοβλαστικής δραστηριότητας. Στους δείκτες οστικής απορρόφησης περιλαμβάνονται το ασβέστιο και η υδροξυπρολίνη των ούρων, καθώς επίσης και η πυριδινολίνη και η δεσοξυ-πυριδινολίνη των ούρων, οι οποίες δεν επηρεάζονται από το είδος της διατροφής και αποτελούν πλέον ειδικούς οστικούς δείκτες.

Με τη χρήση των βιοχημικών δεικτών του οστικού μεταβολισμού έχει καταστεί δυνατός ο προσδιορισμός του ρυθμού οστικής απώλειας σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ειδικότητα 80% και ευαισθησία 77% [3,22,32]. Τα αποτελέσματα αυτά, σε συνδυασμό με τη μέτρηση της οστικής πυκνότητας είναι πολύ ενθαρρυντικά για την εκτίμηση του κινδύνου εμφάνισης οστεοπορωτικών καταγμάτων.

Συμπεράσματα

Η κορυφαία οστική πυκνότητα και ο ρυθμός οστικής απώλειας εξαρτώνται από την ηλικία. Λόγω της συσχέτισης με την εμφάνιση καταγμάτων, η οστεοπόρωση αποτελεί μείζον πρόβλημα υγείας και κοινωνικο-οικονομικό πρόβλημα, το οποίο θα συνεχίσει να επιτείνεται καθώς ο γηριατρικός πληθυσμός της γης και το προσδόκιμο επιβίωσης θα αυξάνει συνεχώς.

Η μέτρηση της οστικής πυκνότητας αποτελεί σήμερα την κύρια μέθοδο πρόληψης των οστεοπορωτικών καταγμάτων. Οι οστικοί μεταβολικοί δείκτες αποτελούν αξιόπιστους δείκτες οστικής παραγωγής και σε συνδυασμό με τη μέτρηση της οστικής πυκνότητας αποτελούν πολύ χρήσιμη και αποτελεσματική μέθοδο για την εκτίμηση των παραγόντων κινδύνου της οστεοπόρωσης.

Η πρόληψη και η θεραπεία της οστεοπόρωσης απαιτεί προσπάθεια ενίσχυσης της κορυφαίας οστικής πυκνότητας κατά την παιδική και εφηβική ηλικία, έγκαιρη διάγνωση της αυξημένης οστικής απώλειας κατά την κρίσιμη μετεμμηνοπαυσιακή περίοδο και αναστολή ή επιβράδυνση της οστικής απώλειας με σωματική άσκηση και αποφυγή καταχρήσεων καφέ, καπνού, αλκοόλ και διαιτητικής πρόσληψης λευκωμάτων. Επιπλέον, δεδομένου ότι η πλειονότητα των ασθενών με κάταγμα συνήθως εξέρχεται του νοσοκομείου χωρίς τον κατάλληλο έλεγχο για οστεοπόρωση, συνιστάται όλοι οι ορθοπαιδικοί οι οποίοι αντιμετωπίζουν ασθενείς με κάταγμα να ελέγχουν τους ασθενείς αυτούς για οστεοπόρωση και να συνιστούν μηχανισμούς και προγράμματα πρόληψης της μελλοντικής εμφάνισης οστεοπορωτικών καταγμάτων.

Correspondence
G.P. Lyritis
Athinas 10 str.
145 61 Kifisia
E-mail: lyritis@lrms.edu.gr

Αλληλογραφία:
Γ.Π. Λυρίτης
Αθηνάς 10
145 61 Κηφισιά
E-mail: lyritis@lrms.edu.gr

Βιβλιογραφία

1. Riggs BL, Melton LS (1992). The prevention and treatment of osteoporosis. N Engl J Med 327:622-7.
2. Peck WA, Riggs BL, Bell WH, et al (1988). Research directions in osteoporosis. Am J Med 84:275-82.
3. Λυρίτης ΓΠ (1996). Οστεοπόρωση. Αθήνα.
4. Πέττα Γ, Τσεκούρα Μ, Παπαγγελοπούλου Π, Κατσίρη Μ, Σδρένιας Χρ, Αντωνίου Α, Λυρίτης Γ. Έλεγχος παραγόντων κινδύνου σε αστικό πληθυσμό για την οστεοπόρωση. Πανεπιστήμιο Αθηνών, Πανεπιστήμιο Manchester, Αρεταίειο Νοσοκομείο. 2ο Συμπόσιο φυσιοθεραπείας, Σύλλογος Φυσιο-θεραπευτών Β. Ελλάδας, Θέμα: Παθήσεις, Κακώσεις Σπονδυλικής Στήλης, Θεσσαλονίκη Εκθεσιακό Κέντρο ΔΕΘ, 14-16

Μαϊου 1993.
5. Gold DT (1996). The clinical impact of vertebral fractures. Bone 18:185S-190S.
6. Elliott CA, Wallace WA, Price VH, Scott BW (1990). The predictive value of radial and hip fracture for further fracture risk in Nottingham. In: Current Research in Osteoporosis and Bone Mineral Measurement: (Ed EFJ Ring), British Institute of Radiology (BIR), London: 61
7. Christiansen C, Riis BJ, Hansen MA (1990). Prediction of risk of osteoporosis – bone mass and bone loss. In: Osteoporosis, Vol eds: Christiansen C and Overgaard K. Osteopress ApS Kopenhagen, p959-64.
8. Cummings SR, Browner WS, Bauer D, et al (1998). For the Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Endogenous hormones and the risk of hip and vertebral fractures among older women. N Engl J Med 339:733-8.
9. Chrischilles E, Shireman T, Wallace R (1994). Costs and health effects of osteoporotic fractures. Bone 15:377-87.
10. Cranney A, Welch V, Lee K, Tugwell P (1999). A review of economic evaluation in osteoporosis. Arthritis Care Res 12:425-34.
11. Garraway WM, Stauffer RN, Kurland LT, et al (1979). Limb fractures in a defined population. Frequency and distribution. Mayo Clin proc 54:701-7.
12. Berg RL, Cassels JS (eds) (1990). The second Fifty years. Promoting health and preventing Disability. Washington DC, national Academy Press, p76-100.
13. Jergas M, Gluer CC (1997). Assessment of fracture risk by bone density measurements. Seminars in Nucl Med 3:261-75.
14. Cooper C, Melton LJ (1992). Epidemiology of osteoporosis. Trends Endocrinol Metab 3:224-9.
15. Kenzora JE, McCarthy RE, Lovell JO, et al (1984). Hip fracture mortality: Relation to age, treatment, pre-operative illness, time of surgery and complications. Clin Orthop 186:45-6.
16. Cooper C, Atkinson EJ, O'Fallon WM, et al (1992). The incidence of clinically diagnosed vertebral fractures: A population based study in Rochester, Minnesota, 1985-1989. J Bone Min Res 7:221-7.
17. Eastell R, Cidel SL, Wahner HW, et al (1991). Classification of vertebral fractures. J Bone Min Res 6:207-15.
18. Hayes WC, Piazza SJ, Zyssett PK (1991). Biomechanics of future risk prediction of the hip and spine by quantative computed tomography. Radiol clin Morth Am 29:1-18.
19. Marshall D, Johnell O, Wedel H (1996). Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. BMJ 3:337-40.
20. Kelly EJ, Eisman JA, Sambrook PW (1990). Interaction of genetic and environmental influences on peak bone density. Osteoporosis Int 1:56-60.
21. Johnston CC Jr, Miller JZ, Slemender CW, et al (1992). Calcium supplementation and increases in bone mineral density in children. N Engl J Med 327:82-7.
22. Kanis JA, Melton LJ III, Christiansen C, et al (1994). Perspective: the diagnosis of osteoporosis. J Bone Miner Res 9:1137-41.
23. Zanchetta JR, Plotkin H, Alvarez Filgueira MI (1995). Bone mass in children. Bone 16:393S-399S.
24 Aloia JF, Vaswani A, Yeh JK, et al (1994). Calcium supplementation with and without hormone replacement therapy to prevent postmenopausal bone loss. Ann Intern Med 120:97-103.
25. Cumming RG, Nevitt MC (1997). Calcium for the prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. J Bone Miner Res 12:1321-9.
26. Bassey EJ, Rothwell MC, Littlewood JJ, Pye DW (1998). Pre- and post-menopausal women have different bone mineral density responses to the same high impact exercise. J Bone Miner Res 13:1805-13.
27. Smith EL, Cilligan C (1991). Physical activity effects on bone metabolism. Calcif Tissue Int 49(suppl):S50-4.
28. Robinson TL, Snow-Harter C, Taaffe Dr, et al (1995). Gymnasts exhibit higher bone mass than runners despite similar prevalence of amenorrhea. J Bone Miner Res 10:26-35.
29. Davies MC, Hall ML, Jacobs HS (1990). Bone mineral loss in young women with amenorrhea. Br Med J 301:790-3.
30. Riggs BL, Melton LJ III (1986). Involutional osteoporosis. N Engl J Med 314:1676-86.
31. Riggs BL, Khosla S, Melton LJ III (1998). A unitary model for involutional osteoporosis. J Bone Miner Res 13:763-773.
32. Istrael O, Lubushitztay R, Frenkel A, et al (1994). Bone turnover in cortical and trabecular bone in normal women and in women with osteoporosis. J Nucl Med 35:1155-8.
33. Dawson-Hughes B, Dallal GE, Krall EA, et al (1990). A controlled trial of the effect of calcium supplementation on bone density in postmenopausal woman. N Engl J Med 323:878-83.
34. Cummings SR, Black DM, Nevitt Mc, et al, and the Study of osteoporotic fractures research Group (1990). Appendicular bone density and age predict hip fracture in women. JAMA 263:665-8.
35. Hansen MA, Overgaard K, Riis BJ, et al (1991). Potential risk factors for development of postmenopausal osteoporosis examined over a 12-year period. Osteoporosis Int 1:95-102.
36. Cooper C, Shah S, Hand DJ, et al, and The Multicentre Vertebral Fracture Study Group (1991). Screening for vertebral osteoporosis using individual risk factors. Osteoporosis Int 2:48-53.

ΟΣΤΟΥΝ (2004) 15 (4): 240-243 Πρωτότυπο Άρθρο

Έκφραση υποδοχέων αυξητικής ορμόνης σε ασθενείς με οστεοσάρκωμα

Μ.Ε. ΙΩΑΝΝΟΥ[1], Α.Φ. ΜΑΥΡΟΓΕΝΗΣ[2], Π.Ι. ΠΑΠΑΓΓΕΛΟΠΟΥΛΟΣ[2], Ν. ΔΕΜΕΡΤΖΗΣ[1]
[1]Ορθοπαιδική Κλινική του Νοσοκομείου Μεταξά
[2]Α' Ορθοπαιδική Κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών, ΑΤΤΙΚΟΝ Νοσοκομείο

Περίληψη

Σε 8 ασθενείς με οστεοσάρκωμα έγινε ποιοτική ανίχνευση υποδοχέων αυξητικής ορμόνης στο παθολογοανατομικό παρασκεύασμα, με ανοσοϊστοχημικό έλεγχο και με τη χρήση συνθετικής κυκλικής (1-14) σωματοστατίνης ως ειδικού αντισώματος. Από τους οκτώ ασθενείς, μόνο σε έναν ασθενή ανιχνεύτηκαν θετικοί υποδοχείς αυξητικής ορμόνης.

Λέξεις κλειδιά: Οστεοσάρκωμα, Υποδοχείς Αυξητικής Ορμόνης, Ανοσοϊστοχημεία, Σωματοστατίνη

Growth hormone specific receptors in patients with osteosarcoma

M.E. IOANNOU[1], A.F. MAVROGENIS[2], P.J. PAPAGELOPOULOS[2], N. DEMERTZIS[1]
[1]Orthopaedic Department of Metaxa Hospital
[2]1st Department of Orthopaedics, Athens University, ATTIKON Hospital

Summary

Histological specimens from eight patients with osteosarcoma were examined for growth hormone specific receptors using immunohistochemical studies and synthetic cyclic (1-14) somatostatin as a specific antibody. Only in one patient osteosarcoma cells were positive for these receptors.

Keywords: Osteosarcoma, Growth Hormone Receptors, Immunohistochemistry, Somatostatin

Εισαγωγή

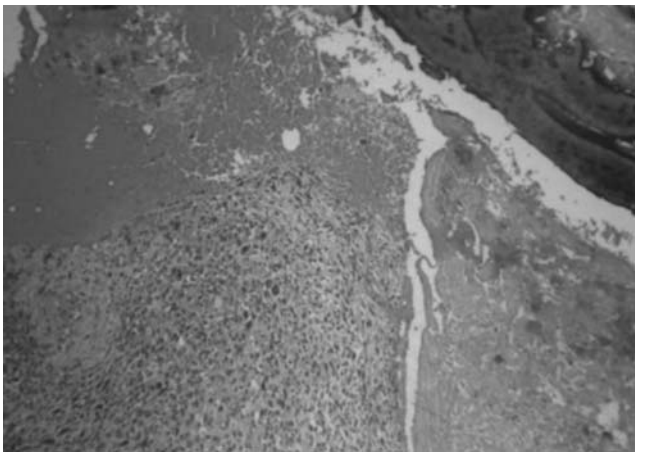
Η θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών με οστεοσάρκωμα έχει αλλάξει ριζικώς τα τελευταία τριάντα χρόνια. Μέχρι το 1970 στο 90% των περιπτώσεων η διάγνωση του οστεοσαρκώματος σήμαινε για τον ασθενή, αλλά και τον θεράποντα ιατρό, ακρωτηριασμό του μέλους και θάνατο από τη νόσο εντός διετίας. Σήμερα, με την εφαρμογή νέων χειρουργικών επεμβάσεων διάσωσης του μέλους και χημειοθεραπευτικών μεθόδων αντιμετώπισης, η επιβίωση και η λειτουργικότητα των ασθενών αυτών έχει σημαντικά βελτιωθεί [1]. Η έρευνα τα τελευταία χρόνια έχει στραφεί προς τεχνικές μοριακής βιολογίας για την αποκρυπτογράφηση της βιολογικής συμπεριφοράς του οστεοσαρκώματος. Η ανίχνευση ορμονικών υποδοχέων πιθανώς να συνδράμει στην προσπάθεια αυτή.

Υποδοχείς αυξητικής ορμόνης έχουν ανιχνευτεί στο παρελθόν σε αρκετούς όγκους. Στους περισσότερους νευροενδοκρινικούς όγκους όπως το φαιοχρωμοκύττωμα, τα καρκινοειδή και το μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα, οι όγκοι του νευρικού συστήματος, τα λεμφώματα, καθώς και σε ορισμένους όγκους του μαστού έχουν ταυτοποιηθεί τέτοιοι υποδοχείς [2].

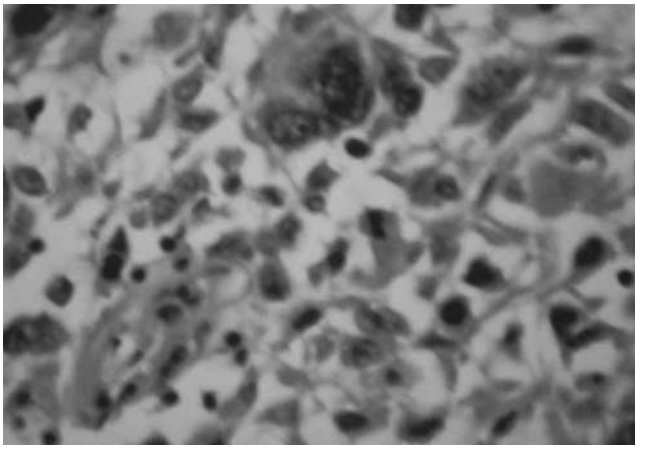
Ο σκοπός της παρούσης μελέτης είναι η ανίχνευση υποδοχέων αυξητικής ορμόνης σε κύτταρα οστεοσαρκώματος και η συσχέτισή τους με ορισμένα βιολογικά χαρακτηριστικά των όγκων αυτών. Όπως συμβαίνει και σε άλλους όγκους [3,4], η ανίχνευση υποδοχέων αυξητικής ορμόνης μπορεί να έχει διαγνωστική, προγνωστική και πιθανώς θεραπευτική αξία [5-7].

Υλικό και Μέθοδος

Οκτώ ασθενείς με οστεοσάρκωμα, πέντε άντρες και τρεις γυναίκες μέσης ηλικίας 19.25 ετών (εύρος 14 έως 27 έτη) αντιμετωπίσθηκαν στην κλινική μας

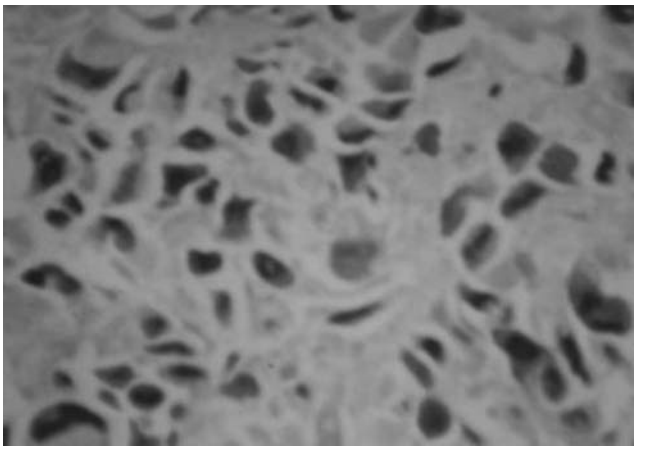


Εικ. 1. Οστεοσάρκωμα ενδομυελικό, χωρίς υποδοχείς αυξητικής ορμόνης (χρώση αιματοξυλίνης-ηωσίνης, μεγέθυνση x100).



Εικ. 2. Οστεοσάρκωμα χωρίς υποδοχείς αυξητικής ορμόνης. Διακρίνεται η μεγάλη κυτταρική ποικιλομορφία με εκτρωτικές γιγάντιες κυτταρικές μορφές, χαρακτηριστικό γνώρισμα του οστεοσαρκώματος και εστίες μιτώσεως με μικρά φλεγμονώδη κύτταρα (χρώση αιματοξυλίνης-ηωσίνης, μεγέθυνση x300).

από το 1997 έως το 2002. Η εντόπιση του όγκου ήταν η εγγύς κνήμη, η εγγύς περόνη, το κάτω πέρας του μηριαίου οστού και η άρθρωση του ισχίου. Στον πίνακα 1 γίνεται αναφορά στα βιολογικά χαρακτηριστικά των ασθενών όσον αφορά στην ηλικία, το φύλο, την εντόπιση της νόσου, τη χειρουργική θεραπεία, τα ιστολογικά χαρακτηριστικά, το βαθμό κακοήθειας, την ιστολογική ανταπόκριση στην προεγχειρητική χημειοθεραπεία σύμφωνα με την 4βάθμια κλίμακα του HUVOS και την τοπική υποτροπή.



Εικ. 3. Οστεοσάρκωμα με υποδοχείς αυξητικής ορμόνης. Οι υποδοχείς βρίσκονται στο πρωτόπλασμα. Η καφέ-πορτοκαλί χρώση υποδηλώνει την αντίδραση του υποδοχέα με την σεσημασμένη σωματοστατίνη. (Μεγέθυνση x630).

Όλοι οι ασθενείς υπεβλήθησαν προεγχειρητικά σε χημειοθεραπεία, η οποία περιλάμβανε τη χορήγηση υψηλών δόσεων μεθοτρεξάτης (πρωτόκολλο Rosen T-10) ή συνδυασμό αδριαμυκίνης και cis-platine [8]. Χειρουργική επέμβαση έγινε σε όλους τους ασθενείς. Σε πέντε ασθενείς έγινε χειρουργική επέμβαση διάσωσης του μέλους, σε έναν έγινε μηριαίος ακρωτηριασμός, σε έναν απεξάρθρωση του γόνατος, ενώ ένας ασθενής απεβίωσε κατά τη διάρκεια της προεγχειρητικής χημειοθεραπείας λόγω τοξικότητας των φαρμάκων. Ένας από τους επτά ασθενείς, παρόλο το ότι με τη διάγνωση της νόσου διαπιστώθηκε η παρουσία δευτεροπαθών πνευμονικών μεταστατικών εστιών, υπεβλήθηκε τελικά σε χειρουργική επέμβαση διάσωσης του μέλους διότι είχε άριστη (βαθμός IV) ανταπόκριση στην προεγχειρητική χημειοθεραπεία.

Τα ιστολογικά παρασκευάσματα που ελήφθησαν, μετά από κατάλληλη επεξεργασία, τοποθετήθηκαν σε διάλυμα φορμαλδεΰδης 10% και εμβαπτίστηκαν σε παραφίνη. Εν συνεχεία, έγινε χρώση ηωσίνης-αιματοξυλίνης και ακολούθησε ανοσοϊστοχημικός έλεγχος με τη χρήση σημασμένης συνθετικής κυκλικής (1-14) σωματοστατίνης ως ειδικού αντισώματος.

Αποτελέσματα

Από τους οκτώ ασθενείς, στον έναν ανιχνεύτηκαν ανοσοϊστοχημικά θετικοί υποδοχείς αυξητικής ορμόνης (Πίνακας 1 – Ασθενής 1). Ο ασθενής, γυναίκα 19 ετών, επισκέφτηκε το νοσοκομείο μας το 1997 παραπονούμενη για μάζα στο άνω πέρας της δεξιάς

ΠΙΝΑΚΑΣ 1								
	Ασθενής 1	Ασθενής 2	Ασθενής 3	Ασθενής 4	Ασθενής 5	Ασθενής 6	Ασθενής 7	Ασθενής 8
Ηλικία	19	14	27	16	18	20	21	19
Φύλο	Θήλυ	Άρρεν	Θήλυ	Άρρεν	Άρρεν	Άρρεν	Άρρεν	Θήλυ
Στάδιο	IIB(+)	IIB	IB	IIB(+)	III-IIB μετά χημειοθερ.	IIB(+)	III	IIA
Ιστολογικός Υπότυπος	Οστεο-βλαστικός Χονδρο-βλαστικός	Χονδρο-βλαστικός Οστεο-βλαστικός	Ινο-βλαστικός	Οστεο-βλαστικός	Μεικτός	Οστεο-βλαστικός	Χονδρο-βλαστικός	Μεικτός
Βαθμός Κακοήθειας (grade)	II	II	I	II-III	III	II	II	I
% Νέκρωση	80%	96%	50%	40%	100%	90%	Θάνατος λόγω τοξικότ. προεγχ. χημειοθερ.	0%
Εντόπιση	Εγγύς Κνήμη	Εγγύς Περόνη	Άπω Μηριαίο	Ισχίο	Άπω Μηριαίο, Πνευμονικές Μεταστάσεις	Εγγύς Μηριαίο	Άπω Μηριαίο	Άπω Μηριαίο
Χειρουργική Θεραπεία	Μηριαίος Ακρωτηριασμός	Διάσωση μέλους	Διάσωση μέλους	Απεξάρ-θρωση	Διάσωση μέλους	Διάσωση μέλους		Διάσωση μέλους
Τοπική Υποτροπή	ΝΑΙ	ΌΧΙ	ΌΧΙ	ΌΧΙ	ΌΧΙ	ΝΑΙ		ΌΧΙ

Πίν. 1.

κνήμης. Μετά από ανοικτή βιοψία διαγιγνώσθη οστεοσάρκωμα σταδίου IIB(+).

Η ασθενής υπεβλήθη προεγχειρητικά σε χημειοθεραπεία και στη συνέχεια σε μηριαίο ακρωτηριασμό, επέμβαση η οποία αποτελούσε την ενδεδειγμένη χειρουργική και θεραπευτική επιλογή. Ο ιστολογικός έλεγχος που διεξήχθη μετεγχειρητικά επιβεβαίωσε την αρχική διάγνωση οστεοσαρκώματος σταδίου II, με οστεοβλαστικές και κατά τόπους χονδροβλαστικές εστίες και κατά 80% περιοχική νέκρωση (στάδιο III).

Δύο χρόνια αργότερα, η ασθενής παρουσίασε τοπική υποτροπή στην περιοχή του κολοβώματος του ισχιακού νεύρου, οπότε και υπεβλήθη σε επανεγχείρηση απεξάρθρωσης του ισχίου και χημειοθεραπεία Rosen T-10.

Πέντε χρόνια αργότερα η ασθενής εμφάνισε πνευμονικές μεταστάσεις. Υπεβλήθη εκ νέου σε χημειοθεραπεία με τη χορήγηση anti-isotopomerase-1 (HYCAMPTIN) και lipofarmorubicin (CAELYX) με άριστη ανταπόκριση. Κατά το χρόνο αυτό, από την ανοσοϊστοχημική μελέτη του αρχικού ιστολογικού παρασκευάσματος της ασθενούς αυτής, διαπιστώθηκε η έκφραση υποδοχέων αυξητικής ορμόνης.

Συζήτηση

Κατά το παρελθόν έχει αποδειχθεί η έκφραση υποδοχέων καλσιτονίνης σε κύτταρα οστεοσαρκώματος. Στην παρούσα σειρά, παρά το ότι ο αριθμός των ασθενών με οστεοσάρκωμα είναι μικρός, βρέθηκε η παρουσία και υποδοχέων αυξητικής ορμόνης στους όγκους αυτούς.

Από όσο γνωρίζουμε, υπάρχουν ελάχιστες ανα-

φορές και πειραματικές μελέτες στη διεθνή βιβλιογραφία σχετικά με τη βελτίωση της έκβασης της καρκινικής νόσου μετά από χορήγηση αντι-ορμόνης, στην προκειμένη περίπτωση σωματοστατίνης [9-11]. Η σωματοστατίνη φαίνεται ότι αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων με τη διέγερση μέσω ειδικών υποδοχέων της φωσφατάσης της τυροσίνης και την αναστολή της δράσης ενδογενών αυξητικών παραγόντων όπως του ινσουλινοειδούς αυξητικού παράγοντα 1 και της αυξητικής ορμόνης [12,13].

Παρά το θετικό αποτέλεσμα από την παρούσα μελέτη, υπάρχει ανάγκη μελέτης περισσοτέρων περιστατικών ώστε να διευκρινιστεί το ποσοστό και η βιολογική συμπεριφορά των οστεοσαρκωμάτων που φέρουν υποδοχείς αυξητικής ορμόνης. Πιθανώς στο μέλλον να παρέμβουμε στο θεραπευτικό πρωτόκολλο του οστεοσαρκώματος με τη χορήγηση αντι-ορμόνης και να τροποποιήσουμε με τον τρόπο αυτό την πρόγνωση και την έκβαση της νόσου.

Correspondence
P.J. Papagelopoulos,
4 Christobasili str.
N. Psychikon, Athens, Greece
E-mail: pjp@hol.gr

Αλληλογραφία:
Π.Ι. Παπαγγελόπουλος
Χρηστοβασίλη 4,
Νέο Ψυχικό, Αθήνα
E-mail: pjp@hol.gr

Βιβλιογραφία

1. Trapeznikov NN, et al (2001). Treatment of limb osteosarcoma at the turn of the century. Vestn Ross Akad Med Nauk (9):46-9.
2. Skralovic G, Cai RZ, Schally AV (1990). Evaluation of receptors for somatostatin in various tumors using different analogs. J Clin Endocr Metab 70:661-9.
3. Foekens JA, Portengen H, Putten WLJ, van Mac Trapman A, Reubi JC, Alexieva-Figush J, Klijn JGM (1989). Prognostic value of receptors for insuline-like growth factor 1, somatostatin and epidermal growth factor in human breast cancer. Cancer Res 49:7002-9.
4. Reubi JC, Laissue J, Krenning E, Lamberts SWJ (1992) Somatostatin receptors in human cancer: incidence, characteristics, functional correlates and clinical implications. J Steroid Biochem Mol Biol 43:27-35.
5. Li CI, Daling JR, Malone KE (2003). Incidence of invasive breast cancer on hormone receptor status from 1992 to 1998. J Clin Oncol 21(1):28-34.
6. Ariazi EA, Clark GM, Mertz JE (2002). Estrogen-related receptor alpha and estrogen-related receptor gamma associate with unfavorable and favorable biomarkers, respectively, in human breast cancer. Cancer Res 62(22):6510-18.
7. Duncan LM, Travers RL, Koerner FC, Mihm MC Jr, Sober AJ (1994). Estrogen and progesterone receptor analysis in pregnancy-associated melanoma:absence of immunohistochemically detectable hormone receptors. Hum Pathol 25(1):36-41.
8. Aung L, Gorlick R, Healey JH, Shi W, Thaler Ht, Shorter NA, Huvos AG, Meys PA (2003). Metachronous skeletal osteosarcoma in patients treated with adjuvant and neoadjuvant chemotherapy for nonmetastatic osteosarcoma. J Clin Oncol 21(2):342-8.
9. Pinski J, Schally AV, Halmos G, Szepeshazi K, Groot K (1996). Somatostatin analog RC-160 inhibits the growth of human osteosarcomas in nude mice. Int J Cancer 65(6):870-4.
10. Conzemius MG, Graham JC, Haynes JS, Graham CA (2000). Effects of treatment with growth hormone and somatostatin on efficacy of diammine [1,1-cyclobutane dicaboxylato (2-)-0,0']-(SP-4-2) in athymic rats with osteosarcoma. Am J Vet Res 61(6):646-50.
11. Mansky PJ, Liewehr DJ, Steinberg SM, Chroussos GP, Avila NA, Long L, Bernstein D, Mackall CL, Hawkins DS, Helman LJ (2002). Treatment of metastatic osteosarcoma with somatostatin analog Oncolar: signifant reduction of insulin-like growth factor-1 serum levels. J Pediatr Hematol Oncol 24(6):440-6.
12. Koper JW, Markstein R, Kohler C, Kwekkeboom DJ, Avezaat CJJ, Lamberts SWJ, Reubi JC (1992). Somatostatin inhibits activity of adenylate cyclase in cultured human meningioma cells and stimulates their growth. J Clin Endocr Metab 74:543-7.
13. Ganz MB, Pachter JA, Barber DL (1990). Multiple receptors coupled to adenylate cyclase regulate Na-H exchange independent of c-AMP. J Biol Chem 265(16):8989-92.

ΟΣΤΟΥΝ (2004) 15 (4): 244-249 Ανασκόπηση

Χορήγηση φαρμάκων σε ηλικιωμένους ασθενείς για μυοσκελετικές παθήσεις

Γ.Δ. ΧΛΩΡΟΣ[1], Π. ΚΑΡΑΜΠΙΝΑΣ[2], Α.Φ. ΜΑΥΡΟΓΕΝΗΣ[1], Ε.Α. ΜΗΤΣΙΟΚΑΠΑ[3], Α. ΤΣΑΚΑΝΙΚΑΣ[3], Π.Ι. ΠΑΠΑΓΓΕΛΟΠΟΥΛΟΣ[1]

[1]Α' Ορθοπαιδική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, ΑΤΤΙΚΟΝ Νοσοκομείο
[2]Χειρουργική Κλινική, Νοσοκομείο Ναυπλίου
[3]Ορθοπαιδική Κλινική, Νοσοκομείο Καρπενησίου

Περίληψη

Η θεραπεία των παθήσεων του μυοσκελετικού συστήματος στα ηλικιωμένα άτομα διαφέρει κατά πολύ από την αντίστοιχη σε νεότερους ασθενείς. Η ανάγκη ρύθμισης της δοσολογίας του φαρμάκου είναι συχνά απαραίτητη. Πολλά φάρμακα μεταβολίζονται κυρίως στους νεφρούς, οπότε απαιτείται αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας πριν από την έναρξη της θεραπείας. Η παρακεταμόλη συνίσταται ως θεραπεία πρώτης εκλογής για αναλγησία σε ασθενείς που πάσχουν από εκφυλιστικές αρθροπάθειες (οστεοαρθρίτιδα). Η χορήγηση ΜΣΑΦ σε ηλικιωμένους ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση σημαντικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Συνήθεις παρενέργειες της θεραπείας με κορτικοστεροειδή αποτελούν η αρτηριακή υπέρταση και οι επιπλοκές απο το γαστρεντερικό σύστημα. Η κολχικίνη ενδείκνυται στη θεραπεία της οξείας ουρικής αρθρίτιδας. Οι οξείες παρενέργειες από τη χορήγηση των βιολογικών παραγόντων είναι ελάχιστες και οι παρενέργειες της μεθοτρεξάτης μπορεί να ελαττωθούν.

Λέξεις κλειδιά: Μυοσκελετικές Παθήσεις, Ηλικιωμένος, Φαρμακευτική Αγωγή

Administration of medications for musculoskeletal diseases in the elderly

G.D. CHLOROS[1], P. KARABINAS[2], A.F. MAVROGENIS[1], E.A. MITSIOKAPA[3], A. TSAKANIKAS[3], P.J. PAPAGELOPOULOS[1]

[1]1st Department of Orthopaedics, Athens University Medical School, ATTIKON Hospital
[2]Department of Surgery, Hospital of Nafplion
[3]Department of Orthopaedics, Karpenissi Hospital

Summary

Treatment of musculoskeletal disorders in the elderly is in many ways significantly different when compared to that of younger patients. Adjustment in drug use and dosage is usually necessary. Many drugs are cleared by the kidneys; assessment of renal function prior to initiation of treatment is recommended. Paracetamol is considered first choice treatment for pain relief in degenerative arthritis. The administration of NSAIDs in older patients may result in adverse effects. Common adverse effects of corticosteroid administration are hypertension and gastrointestinal complications. Colchicine is administered in the treatment of gout. The acute reactions, when biological factors are administered, are minor and the adverse effects of methotrexate can be minimized.

Keywords: Musculoskeletal Diseases, Elderly, Medications

Εισαγωγή

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς οι οποίοι πάσχουν από μυοσκελετικές παθήσεις καλύπτουν ένα μεγάλο ποσοστό των εθνικών δαπανών σε φάρμακα και υγειονομική περίθαλψη. Η γνώση της σωστής χρήσης των φαρμακευτικών σκευασμάτων είναι ιδιαίτερα πολύτιμη στους παθολόγους και γενικούς ιατρούς, οι οποίοι συχνά καλούνται να αντιμετωπίσουν αυτή την ομάδα ασθενών. Πολλοί παθολογικοί παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών στα ηλικιωμένα άτομα, καθιστούν επιτακτική την ανάγκη ορθολογιστικής χρήσης και σωστής δοσολο-

γίας των χορηγούμενων φαρμάκων. Ο βραδύς μεταβολισμός, τα συνοδά νοσήματα υγείας που οδηγούν τον άρρωστο στην πολυφαρμακία, η οποία συμβάλλει στην εμφάνιση αυξημένων αλληλεπιδράσεων, η δυσλειτουργία πολλών οργάνων συμπεριλαμβανομένων αυτών της ακοής και της όρασης αποτελούν κάποιους από αυτούς τους κύριους παράγοντες που πρέπει να λάβει υπόψη του ο ιατρός [1,2]. Στους παράγοντες αυτούς θα πρέπει επιπλέον να προστεθεί και η ενδεχόμενη μείωση της αντίληψης, της κρίσης και των νοητικών λειτουργιών που συναντώνται συχνά στα ηλικιωμένα άτομα και αυξάνουν σημαντικά την πιθανότητα εμφάνισης παρενεργειών.

Ο σκοπός του παρόντος άρθρου είναι να γίνει μία ανασκόπηση των συχνοτέρων μυοσκελετικών νοσημάτων που παρουσιάζονται στους ηλικιωμένους ασθενείς όπως η οστεοαρθρίτιδα, η οστεοπόρωση, η ρευματική πολυμυαλγία, η ουρική αρθρίτιδα, η γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα, οι παθήσεις των μαλακών μορίων, καθώς και των φαρμάκων που χρησιμοποιούνται πιο συχνά στην αντιμετώπιση των παθήσεων αυτών, όπως τα μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), τα οπιοειδή αναλγητικά, τα κορτικοστεροειδή, οι βιολογικοί παράγοντες και άλλα.

Φυσιολογικές μεταβολές λόγω της ηλικίας

Τα ηλικιωμένα άτομα εμφανίζουν μειωμένη κινητικότητα του γαστρεντερικού σωλήνα και μειωμένη εντερική επιφάνεια απορρόφησης. Επιπλέον, η υπολευκωματιναιμία που συχνά συναντάται προδιαθέτει σε αυξημένη διαθεσιμότητα της ελεύθερης (δραστικής) μορφής του φαρμάκου στο πλάσμα. Επίσης, οι πιθανές διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας, σε συνδυασμό με τη σταδιακή έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας [3] αποτελούν επιπρόσθετους παράγοντες μείωσης του μεταβολισμού των φαρμάκων.

Η ενδομυϊκή χορήγηση των φαρμάκων οδηγεί συχνά σε παρατεταμένα συστηματικά αποτελέσματα. Ο μεταβολισμός των φαρμάκων εξαρτάται από την αιμάτωση του ήπατος και από παράγοντες επαγωγής ή αναστολής της ενζυμικής δραστηριότητας [4]. Οι χημικές αντιδράσεις οξείδωσης (φάση Ι) και σύζευξης (φάση ΙΙ) είναι υπεύθυνες για την ενεργοποίηση, την αδρανοποίηση και τη βιολογική μετατροπή του προφαρμάκου στη δραστική του μορφή. Οι κύριες οξειδωτικές αντιδράσεις της φάσης Ι αφορούν το κυτόχρωμα Ρ-450, το οποίο προάγει ή αναστέλλει το μεταβολισμό των φαρμάκων. Ουσίες, οι οποίες προάγουν την ενζυμική δράση του κυτοχρώματος Ρ-450 όπως για παράδειγμα τα βαρβιτουρικά και οι σουλφονυλουρίες, οδηγούν σε αυξημένη κάθαρση (clearance) του φαρμάκου. Από την άλλη, αναστολείς όπως η σιμετιδίνη, η προποξυφένη και η βεραπαμίλη οδηγούν σε ελάττωση του μεταβολισμού και συνεπώς σε αύξηση της βιοδιαθεσιμότητας των φαρμάκων, γεγονός το οποίο έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη συχνότητα εμφάνισης συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών.

Ένας σημαντικός αριθμός φαρμάκων που χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση των ρευματικών παθήσεων όπως η μεθοτρεξάτη και τα ΜΣΑΦ καταβολίζονται κυρίως στους νεφρούς. Ο δείκτης κρεατινίνης ορού είναι λιγότερο αξιόπιστος στους ηλικιωμένους λόγω της μειωμένης μυϊκής μάζας. Η κάθαρση της κρεατινίνης (creatinine clearance) αποτελεί πολύ αξιόπιστο δείκτη για την αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας στους ηλικιωμένους ασθενείς. Ο τύπος των Cockroft-Gault [5] παρέχει μία σχεδόν ακριβή εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας σε σχέση με την ηλικία και το φύλο των ασθενών (άνδρες = 0, γυναίκες = 1):

Κάθαρση κρεατινίνης (mL/min) =
(140 – ηλικία) x ΣΒ (kg) x [1- (0.15 x φύλο)] / 0.814 x κρεατινίνη ορού (μmol/l)

Εντούτοις, παρά το γεγονός ότι τέτοιοι τύποι δεν έχουν αξιολογηθεί ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους ασθενείς, εφαρμόζονται ευρέως. Σε ασθενείς στους οποίους δεν είναι δυνατόν να υπολογιστεί η νεφρική κάθαρση της κρεατινίνης θεωρείται ότι υπάρχει περίπου 40% μείωση της νεφρικής λειτουργίας όταν η κρεατινίνη ορού είναι φυσιολογική.

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη

Το κυριότερο κλινικό σύμπτωμα των μυοσκελετικών παθήσεων στους ηλικιωμένους ασθενείς είναι ο πόνος και η συνεπεία του πόνου έκπτωση των καθημερινών συνήθων δραστηριοτήτων ή/και η αδυναμία αυτοεξυπηρέτησης των ασθενών.

Στα συνήθη χορηγούμενα αναλγητικά φάρμακα στις εκφυλιστικές παθήσεις του σκελετού περιλαμβάνονται η παρακεταμόλη, τα ΜΣΑΦ, η γλυκοζαμίνη, καθώς και συνδυασμοί σκευασμάτων με μικρή ποσότητα κωδεΐνης. Οι συστάσεις-οδηγίες του Αμερικανικού Κολλεγίου Ρευματολογίας (American College of Rheumatology) στην αντιμετώπιση των εκφυλιστικών αρθροπαθειών δίνουν ιδιαίτερη σημασία στα «φυσικά» μέτρα αγωγής ως αρχική θεραπεία, στα οποία συμπεριλαμβάνονται η άσκηση και η απώλεια σωματικού βάρους [6].

Η παρακεταμόλη σε δόση 4 g/ημέρα συνιστάται ως αναλγητικό φάρμακο πρώτης εκλογής. Έχει δοθεί μεγάλη έμφαση στο θέμα της τοξικότητος συνεπεία χρόνιας χρήσης παρακεταμόλης. Στο Ηνωμένο Βασίλειο, η παρακεταμόλη συχνά χορηγείται χρονίως σε δόσεις μεγαλύτερες από εκείνες που συνιστώνται για τις ίδιες παθήσεις στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής. Η εμφάνιση ηπατικών ανεπιθύμητων ενεργειών ή ηπατοτο-

ξικότητας με τις συνήθεις θεραπευτικές δόσεις παρακεταμόλης είναι σπάνια σε ασθενείς οι οποίοι δεν πάσχουν από ηπατική νόσο ή αλκοολισμό [7]. Εντούτοις, συνιστάται έλεγχος της ηπατικής λειτουργίας σε ηλικιωμένους ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν ημερήσια δόση παρακεταμόλης 3g ή μεγαλύτερη. Η εγκυρότητα της σύστασης-οδηγίας της χορήγησης παρακεταμόλης ως θεραπεία πρώτης επιλογής της οστεοαρθρίτιδας ελέγχθηκε σε μία συγκριτική μελέτη της παρακεταμόλης συγκριτικά με την ιβουπροφαίνη σε ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα γόνατος [8]. Όταν η ίδια μελέτη επαναλήφθηκε συγκριτικά με τη χορήγηση της ναπροξένης ευρέθησαν τα ίδια αποτελέσματα [9]. Εντούτοις, πρόσφατα η παρακεταμόλη βρέθηκε να έχει μειωμένη αποτελεσματικότητα στη θεραπεία των ασθενών με συμπτωματική οστεοαρθρίτιδα γόνατος [10].

Τα ΜΣΑΦ ως θεραπεία πρώτης επιλογής στους ηλικιωμένους ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα δεν είναι άμοιρα ανεπιθύμητων ενεργειών. Η ηλικία αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση παρενεργειών από το γαστρεντερικό σύστημα σε ασθενείς υπό θεραπεία με ΜΣΑΦ [11]. Εισαγωγή στο νοσοκομείο λόγω αιμορραγίας από το ανώτερο πεπτικό συμβαίνει πολύ συχνότερα σε ηλικιωμένα άτομα που λαμβάνουν ΜΣΑΦ συγκριτικά με εκείνα που δεν λαμβάνουν. Παρ' όλα αυτά, πολλοί ασθενείς οι οποίοι εμφανίζουν μία σημαντική παρενέργεια από το γαστρεντερικό όπως αιμορραγία ή διάτρηση είναι συχνά ασυμπτωματικοί. Οι παράγοντες κινδύνου εμφάνισης τέτοιων επιπλοκών είναι η προχωρημένη ηλικία, το ιστορικό παθήσεων από το γαστρεντερικό σύστημα (π.χ., έλκος του πεπτικού ή αιμορραγία), η χρήση κορτικοστεροειδών και αντιπηκτικών, το κάπνισμα και η κατάχρηση αλκοόλ.

Με την εμφάνιση των εκλεκτικών αναστολέων της κυκλο-οξυγενάσης 2 (COX-2) μειώθηκε σημαντικά ο προβληματισμός σχετικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες από το γαστρεντερικό σύστημα των ΜΣΑΦ. Παρ'όλα αυτά χρειάζεται ακόμα προσοχή σε ηλικιωμένους ασθενείς με ιστορικό έλκους του πεπτικού και πολλοί ιατροί συνιστούν την ταυτόχρονη χορήγηση γαστροπροστατευτικών φαρμάκων σε ασθενείς υψηλού κινδύνου οι οποίοι λαμβάνουν φάρμακα της κατηγορίας αυτής. Οι εκλεκτικοί αναστολείς της COX-2 όπως και τα παραδοσιακά ΜΣΑΦ μπορεί να ελαττώσουν την νεφρική αιμάτωση (RBF) προκαλώντας με τον τρόπο αυτό κατακράτηση υγρών, διαταραχή του ισοζυγίου άλατος και ύδατος και μειωμένη απέκκριση των φαρμάκων [12]. Σε ηλικιωμένα άτομα τα οποία λαμβάνουν αναστολείς της COX-2 θεωρείται επιβεβλημένη η αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας με τη βοήθεια του δείκτη νεφρικής κάθαρσης της κρεατινίνης.

Οι εκλεκτικοί αναστολείς της COX-2 σελεκοξίμπη, ροφεκοξίμπη και βαλντεκοξίμπη εμφανίζουν επιπρόσθετα πλεονεκτήματα πέραν της μειωμένης δυσανεξίας από το γαστρεντερικό. Κλινικές μελέτες σε υγιή άτομα έχουν δείξει ότι η σελεκοξίμπη σε θεραπευτικές δόσεις δεν επηρεάζει τη συγκόλληση των αιμοπεταλίων και το χρόνο προθρομβίνης και δεν μεταβάλλει την αντιπηκτική δράση των κουμαρινικών αντιπηκτικών (βαρφαρίνη) [12]. Παρόμοια αποτελέσματα έχουν διαπιστωθεί και για τη ρεφεκοξίμπη. Εντούτοις, για τα παραπάνω ευρήματα δεν υπάρχει ομοφωνία ανάμεσα στους συγγραφείς και ο θεράπων ιατρός δε θα πρέπει να παραβλέπει τις πιθανές παρενέργειες σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή. Από τις μελέτες αποτελεσματικότητας των COX-2 αναστολέων τέθηκαν ερωτήματα σχετικά με την αλληλεπίδραση των αναστολέων της COX-2 στην αντιθρομβωτική δράση της ασπιρίνης όταν τα δύο φάρμακα χορηγούνται ταυτόχρονα. Βρέθηκε ότι η χορήγηση ασπιρίνης πριν από την ιβουπροφαίνη ή τη ροφεκοξίμπη μειώνει τα επίπεδα της θρομβοξάνης Β2 και αναστέλλει τη συγκόλληση των αιμοπεταλίων. Σε μία μελέτη οι Mamdani και συν. [13] συνέκριναν τα ποσοστά εμφάνισης του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου (ΟΕΜ) σε ηλικιωμένους ασθενείς οι οποίοι ελάμβαναν αναστολείς της COX-2, ναπροξένη και κλασσικά ΜΣΑΦ (εκτός ναπροξένης) και κατέληξαν στο ότι, βραχυπρόθεσμα, δεν υπάρχει αύξηση του κινδύνου για ΟΕΜ στους ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς της COX-2. Επιπλέον, δε βρέθηκε ότι η ναπροξένη μειώνει βραχυπρόθεσμα τον κίνδυνο εμφάνισης ΟΕΜ. Από τα μέχρι τώρα στοιχεία προκύπτει ότι οι ασθενείς υψηλού κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο, οι οποίοι λαμβάνουν ΜΣΑΦ ή COX-2 αναστολείς, θα πρέπει, όταν δεν υπάρχει αντένδειξη, να λαμβάνουν και αντιαιμοπεταλιακή αγωγή [13,14]. Οι COX-2 αναστολείς πιθανώς δεν αναστέλλουν σημαντικά, ώστε να προδιαθέτουν σε ΟΕΜ, την παραγωγή προστακυκλίνης του ενδοθηλίου. Σε υψηλότερες δόσεις, μπορεί να προκαλέσουν αρτηριακή υπέρταση και οιδήματα. Δεν παρατηρείται μεγαλύτερη προδιάθεση για αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια και ΟΕΜ από τη χορήγηση των COX-2 αναστολέων συγκριτικά με τα ΜΣΑΦ [12].

Τα σαλικυλικά επισκιάστηκαν από τα νεότερα ΜΣΑΦ, αλλά η αναλγητική και αντιφλεγμονώδης δράση τους παραμένει. Τα μη-ακετυλιωμένα σαλικυλικά είναι σχετικά φτηνά και ασφαλή ακόμη και στους ηλικιωμένους ασθενείς. Παρ'όλα αυτά, χρειάζεται προσοχή στη χορήγησή τους. Η εμφάνιση εμβοών και η μείωση της ακουστικής οξύτητας μπορεί να αποτελούν πρόδρομα κλινικά συμπτώματα και σημεία επερχόμενης δηλητηρίασης από μη-ακετυλιωμένα σαλικυλικά [2]. Η αντίληψη των αισθήσεων μπορεί να μειωθεί σημαντικά με την ταυτόχρονη λήψη ψυχοτρόπων φαρμάκων και ορισμένων αντιβιοτικών. Η μέτρηση των επιπέδων των σαλικυλικών στο πλάσμα βοηθά στην

αξιολόγηση της καταστάσεως του ασθενούς. Η λήψη ΜΣΑΦ όπως της ινδομεθακίνης μπορεί να προκαλέσει διαταραχή των γνωστικών λειτουργιών.

Κορτικοστεροειδή

Τα κορτικοστεροειδή έχουν αντιφλεγμονώδη δράση. Όταν πρωτοεμφανίστηκε το 1950 η κορτιζόνη θεωρήθηκε θαυματουργό φάρμακο λόγω της θεαματικής επίδρασης στην αντιμετώπιση των κλινικών συμπτωμάτων των ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα, πολλοί από τους οποίους τότε μπόρεσαν και άφησαν τις βακτηρίες τους. Εντούτοις, μετά από μερικά χρόνια εμφανίσθηκαν οι σοβαρές παρενέργειες από την παρατεταμένη χορήγησή της όπως η οστεοπόρωση και η ευθραυστότητα των οστών, ο σακχαρώδης διαβήτης, η αυξημένη ευαισθησία στις λοιμώξεις, ο καταρράκτης, η αρτηριακή υπέρταση και άλλες.

Σήμερα, η παρατεταμένη χορήγηση των κορτικοστεροειδών γίνεται με προσοχή, συνήθως μετά τη χορήγηση των ΜΣΑΦ και πριν τη χορήγηση ενός νοσοτροποποιητικού αντιρρευματικού φαρμάκου. Τα κορτικοστεροειδή μπορεί να χορηγηθούν από του στόματος σε χαμηλές δόσεις ή σε ενδαρθρικές εγχύσεις στις προσβεβλημένες αρθρώσεις. Η χορήγηση των κορτικοστεροειδών σε υψηλές δόσεις επιφυλάσσεται για σπάνιες, επικίνδυνες για τη ζωή εξάρσεις της νόσου.

Η χορήγηση κορτικοστεροειδών σε μεγάλες δόσεις συνιστάται στην αντιμετώπιση της ρευματικής πολυμυαλγίας και της γιγαντοκυτταρικής κροταφικής αρτηρίτιδας. Όταν τεθεί με βιοψία η διάγνωση της γιγαντοκυτταρικής αρτηρίτιδας, η νόσος θα πρέπει να αντιμετωπίζεται επιθετικά με μεγάλες δόσεις κορτικοστεροειδών. Η διάρκεια της θεραπείας είναι αμφιλεγόμενη, συχνά όμως τουλάχιστον δύο χρόνια απαιτούνται για τον κλινικό έλεγχο και την ύφεση της νόσου. Από την άλλη, ασθενείς με ρευματική πολυμυαλγία θα πρέπει να ανταποκρίνονται στη θεραπεία με πρεδνιζολόνη, σε δόση 10 mg/ημέρα ή μικρότερη. Στις συνήθεις παρενέργειες από τη χορήγηση κορτικοστεροειδών περιλαμβάνονται η αρτηριακή υπέρταση, η κατακράτηση υγρών, τα συμπτώματα από το γαστρεντερικό όπως γαστρορραγία, έλκος, η εμφάνιση λοιμώξεων, σακχαρώδους διαβήτη και νευροψυχιατρικών διαταραχών όπως η κυκλοθυμία. Οι σημαντικότερες επιπλοκές από τη χορήγηση κορτικοστεροειδών είναι η επιδείνωση της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης με συνέπεια τη δημιουργία παθολογικών συμπιεστικών καταγμάτων των σπονδυλικών σωμάτων και η εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών από το γαστρεντερικό. Για τους λόγους αυτούς, συνίσταται η σταδιακή μείωση των δόσεων κορτικοστεροειδών και η ταυτόχρονη χορήγηση γαστροπροστατευτικών φαρμάκων, ασβεστίου, βιταμίνης D και διφωσφονικών ή άλλων αντι-οστεοπενικών φαρμάκων [15]. Αρχική δόση 30 mg/ημέρα αρκεί για την αντιμετώπιση των κρίσεων ουρικής αρθρίτιδας και των φλεγμονωδών νόσων των μαλακών μορίων. Σε χρόνιες φλεγμονώδεις παθήσεις η συνιστώμενη δόση πρεδνιζολόνης είναι 10 mg/ημέρα ή χαμηλότερη.

Φάρμακα κατά της ουρικής αρθρίτιδας

Η κολχικίνη χρησιμοποιείται στην αντιμετώπιση των κρίσεων ουρικής αρθρίτιδας. Οι δόσεις είναι πλέον χαμηλότερες από ότι στο παρελθόν και δεν προκαλούν τοξικότητα. Η κολχικίνη χορηγείται σε δόσεις 0.6 έως 1.2 mg ημερησίως σε συνάρτηση πάντα με τη νεφρική λειτουργία του ασθενούς. Συνίσταται μείωση των δόσεων στο ήμισυ σε ασθενείς άνω των 70 ετών. Η μέγιστη παρεντερική χορήγηση κολχικίνης στην οξεία κρίση ουρικής αρθρίτιδας δε θα πρέπει να ξεπερνά το 1mg ημερησίως. Σε ασθενείς που έχουν υποστεί μεταμόσχευση έχει βρεθεί ότι η χρήση κολχικίνης οδηγεί συχνά στην εμφάνιση νευρομυοπαθειών [16]. Γενικά, η εμφάνιση παρενεργειών κατά τη θεραπεία της οξείας ουρικής αρθρίτιδας με κολχικίνη αποτελεί ένδειξη διακοπής της θεραπείας.

Η αρχική δόση της αλοπουρινόλης, ενός ουρικο-απεκκριτικού φαρμάκου στη θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας, θα πρέπει να είναι 100 mg/ημέρα, με σταδιακή αύξηση μέσα σε 4-6 εβδομάδες στα 300 mg/ημέρα εφόσον δεν υπάρχει ανταπόκριση του ασθενούς στη θεραπεία. Με τη χορήγηση των νεότερων αναστολέων της οξειδάσης της ξανθίνης έχει μειωθεί σημαντικά ο κίνδυνος εμφάνισης παρενεργειών [17]. Δεδομένου ότι η αλοπουρινόλη αναστέλλει τη δράση της οξειδάσης της ξανθίνης μπορεί να εμφανισθεί συνεργική δράση με φάρμακα όπως η αζαθειοπρίνη, η 6-μερκαπτοπουρίνη και άλλους κυτταροτοξικούς παράγοντες και η ταυτόχρονη χορήγηση θα πρέπει να εφαρμόζεται με μεγάλη προσοχή. Επιπλέον, θα πρέπει να τονιστεί ότι υπερουριχαιμία δεν σημαίνει πάντοτε ουρική αρθρίτιδα και στις περισσότερες περιπτώσεις δε χρειάζεται φαρμακευτική αντιμετώπιση. Η υπερουριχαιμία μπορεί να σχετίζεται με θεραπεία με διουρητικά ή με σαλικυλικά και, γενικά, θεραπεία θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με συχνά επεισόδια ουρικής αρθρίτιδας (3 ή περισσότερα το χρόνο), στη χρονία τοφώδη ουρική αρθρίτιδα και στις περιπτώσεις όπου έχει τεκμηριωθεί υψηλή παραγωγή ουρικού οξέως. Ανεξαρτήτως αιτιολογίας, η αλοπουρινόλη είναι το συχνότερα χορηγούμενο φάρμακο. Για τη χορήγησή της όμως σε ηλικιωμένους ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η νεφρική λειτουργία (κάθαρση της κρεατινίνης) και η δόση εκκίνησης να είναι μικρή, 10 έως 25 mg ημερησίως. Στις κρίσεις ουρικής αρθρίτιδας μπορούν να χορηγηθούν εναλλακτικά ΜΣΑΦ ή κορτικοστεροειδή.

Στατίνες

Η ευρεία χρήση των στατινών στην αντιμετώπιση της υπερλιπιδαιμίας αποκάλυψε μία παρενέργεια (κεντρομελική μυοπάθεια), η οποία μπορεί σε σπάνιες περιπτώσεις να εμφανισθεί σε ηλικιωμένους ασθενείς [18]. Η μυοπάθεια των κεντρομελικών μυών έχει παρόμοια κλινικά χαρακτηριστικά με την πολυμυοσίτιδα και έχει παρατηρηθεί μετά από χορήγηση λοβαστατίνης και άλλων στατινών. Η θεραπεία συνίσταται στη διακοπή του φαρμάκου.

Σύγχρονα και παλαιότερα φάρμακα κατά της ρευματοειδούς αρθρίτιδας

Η αντιμετώπιση των ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα περιλαμβάνει μία μεγάλη ποικιλία παλαιών (*νοσο-τροποποιητικά αντιρρευματικά φάρμακα*) και σύγχρονων φαρμάκων (*βιολογικοί παράγοντες*).

Νοσο-τροποποιητικά αντιρρευματικά φάρμακα. Ορισμένα φάρμακα όπως η υδροξυχλωροκίνη, τα άλατα χρυσού και η σουλφασαλαζίνη έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικά στη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Τα φάρμακα αυτά σε συνδυασμό με μία άλλη κατηγορία φαρμάκων, τα οποία καταστέλλουν την ανοσολογική απάντηση του οργανισμού στη ρευματοειδή αρθρίτιδα, ονομάζονται «νοσο-τροποποιητικά αντιρρευματικά φάρμακα».

Τα νοσο-τροποποιητικά αντιρρευματικά φάρμακα μπορεί να χορηγηθούν αμιγώς ή σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα της ίδιας ή άλλης κατηγορίας. Στην κατηγορία των νοσο-τροποποιητικών αντιρρευματικών φαρμάκων περιλαμβάνονται η κυκλοσπορίνη, η αζαθειοπρίνη, η μεθοτρεξάτη και άλλα, τα οποία είναι τοξικά για τα λεμφοκύτταρα τα οποία σχετίζονται με τη φλεγμονώδη αντίδραση στη ρευματοειδή αρθρίτιδα. Εντούτοις, έχουν το μειονέκτημα ότι είναι τοξικά και για άλλα φυσιολογικά κύτταρα του οργανισμού όπως κύτταρα του μυελού των οστών, του βλεννογόνου της ουροδόχου κύστεως, των πνευμόνων, του ήπατος, του εντέρου και των γεννητικών οργάνων στα οποία μπορεί να προκαλέσουν σοβαρές βλάβες. Επίσης, έχουν τον κίνδυνο πρόκλησης διαταραχών της κύησης και της εμβρυογένεσης εφόσον χορηγηθούν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Οι ασθενείς υπό θεραπεία με νοσο-τροποποιητικά αντιρρευματικά φάρμακα θα πρέπει να παρακολουθούνται συστηματικά κλινικά και με εργαστηριακές εξετάσεις αίματος, στις οποίες περιλαμβάνονται η γενική εξέταση αίματος, ούρων και ο έλεγχος της ηπατικής και της νεφρικής λειτουργίας.

Η μεθοτρεξάτη είναι το περισσότερο αποτελεσματικό και με τις λιγότερες παρενέργειες φάρμακο της κατηγορίας των νοσο-τροποποιητικών αντιρρευματικών φαρμάκων και εξακολουθεί να είναι το φάρμακο εκλογής στη ρευματοειδή αρθρίτιδα [19]. Οι παρενέργειές της μπορούν να ελαττωθούν μετά από προσεκτική επιλογή των ασθενών στους οποίους πρόκειται να χορηγηθεί. Ο έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας είναι απαραίτητος, δεδομένου ότι το φάρμακο μεταβολίζεται στους νεφρούς. Οι δόσεις εκκίνησης και συντήρησης στους ηλικιωμένους ασθενείς θα πρέπει να είναι οι μικρότερες δυνατές και υπολογίζονται περίπου στο 40% των δόσεων που χορηγούνται σε νεαρά, υγιή άτομα. Ένα νεότερο φάρμακο της κατηγορίας των νοσο-τροποποιητικών αντιρρευματικών φαρμάκων, η λεφλουνομίδη (Arava) θεωρείται το ίδιο αποτελεσματικό και ασφαλές με τη μεθοτρεξάτη. Επιπλέον, η λεφλουνομίδη όπως και η μεθοτρεξάτη είναι ηπατοτοξικό φάρμακο και αντενδείκνυται σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια.

Η αζαθειοπρίνη χορηγείται στην αντιμετώπιση του συστηματικού ερυθηματώδους λύκου και περιστασιακά στη ρευματοειδή αρθρίτιδα. Είναι δυνατόν πλέον να εκτιμηθεί η πιθανότητα εμφάνισης παρενεργειών με τον έλεγχο του ενζύμου S-μεθυλοτρανσφεράση της θειοπουρίνης, το οποίο και είναι υπεύθυνο για την αδρανοποίηση του φαρμάκου [20]. Η παρουσία του συγκεκριμένου ενζύμου σχετίζεται με χαμηλό κίνδυνο εμφάνισης μυελοτοξικότητας και ηπατοτοξικότητας κατά τη θεραπεία με αζαθειοπρίνη. Επίσης, είναι δυνατόν να μετρηθούν οι ενδοκυτταρικές συγκεντρώσεις των κυριοτέρων μεταβολιτών της αζαθειοπρίνης ώστε να βελτιστοποιηθεί η θεραπεία [21].

Βιολογικοί παράγοντες (αντι-TNF παράγοντες). Τα φάρμακα της κατηγορίας αυτής αναστέλλουν τη δράση των κυττοκινών όπως ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων (TNF) και η ιντερλευκίνη-1, οι οποίες προάγουν τη φλεγμονώδη αντίδραση. Η κατηγορία αυτή είναι πολλά υποσχόμενη στην αντιμετώπιση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, δεδομένου ότι έχουν επιτύχει αυτό το οποίο άλλα φάρμακα δεν έχουν πετύχει: την επιβράδυνση της καταστροφής των αρθρώσεων [21].

Οι δύο βιολογικοί παράγοντες οι οποίοι έχουν χρησιμοποιηθεί είναι η *etanercept* (Enbrel) και η *infliximab* (Remicade), τα οποία ανήκουν στην κατηγορία των φαρμάκων κατά του παράγοντα νέκρωσης των όγκων (αντι-TNF). Αναστέλλουν τη δράση του παράγοντα νέκρωσης των όγκων (TNF), ο οποίος φαίνεται ότι είναι ο κυριότερος μεσολαβητής της φλεγμονής των αρθρώσεων. Σε ποσοστό περίπου 60 με 70% οι ασθενείς εμφανίζουν ανταπόκριση στη θεραπεία με αντι-TNF φάρμακα. Οι νεότεροι βιολογικοί παράγοντες που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία των αυτοάνοσων νοσημάτων είναι η *anakinra* και η *adalimumab*. Οι οξείες ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων αυτών είναι λίγες και περιλαμβάνουν κυρίως αντιδράσεις υπερευαισθησίας, οι οποίες αντιμετωπίζονται εύκολα με αντι-ισταμινικά φάρμακα. Ευκαιριακές λοιμώξεις μπορεί σπανίως να παρατηρηθούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας [21].

Correspondence
P.J. Papagelopoulos,
4 Christobasili str.
N. Psychikon, Athens, Greece
E-mail: pjp@hol.gr

Αλληλογραφία:
Π.Ι. Παπαγγελόπουλος
Χρηστοβασίλη 4,
Νέο Ψυχικό, Αθήνα
E-mail: pjp@hol.gr

Βιβλιογραφία

1. Montamat SC, Cusack B (1992). Overcoming problems with polypharmacy and drug misuse in the elderly. Clin.Geriatr.Med 8:43-58.
2. Mongan E, Kelly P, Nies K, Porter WW, Paulus HE (1973). Tinnitus as an indication of therapeutic serum salicylate levels. JAMA 226:142-45.
3. Hammerlein A, Derendorf H, Lowenthal DT (1998). Pharmacokinetic and pharmacodynamic changes in the elderly. Clinical implications. Clin.Pharmacokinet 35:49-64.
4. Schmucker DL, Woodhouse KW, Wang RK, Wynne H, James OF, McManus M, et al (1990).Effects of age and gender on in vitro properties of human liver microsomal monooxygenases. Clin Pharmacol Ther 48:365-74.
5. Marx GM, Blake GM, Galani E, Steer CB, Harper SE, Adamson KL, et al (2004). Evaluation of the Cockroft-Gault, Jelliffe and Wright formulae in estimating renal function in elderly cancer patients. Ann Oncol 15:291-95.
6. Hochberg MC, Altman RD, Brandt KD, Clark BM, Dieppe PA, Griffin MR, et al (1995). Guidelines for the medical management of osteoarthritis. Part II. Osteoarthritis of the knee. American College of Rheumatology. Arthritis Rheum 38:1541-46.
7. Zimmerman HJ (1981). Effects of aspirin and acetaminophen on the liver. Arch Intern Med 141:333-42.
8. Bradley JD, Brandt KD, Katz BP, Kalasinski LA, Ryan SI (1991). Comparison of an antiinflammatory dose of ibuprofen, an analgesic dose of ibuprofen, and acetaminophen in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee. N Engl J Med 325:87-91.
9. Williams HJ, Ward JR, Egger MJ, Neuner R, Brooks RH, Clegg DO, et al (1993). Comparison of naproxen and acetaminophen in a two-year study of treatment of osteoarthritis of the knee. Arthritis Rheum 36:1196-206.
10. Case JP, Baliunas AJ, Block JA (2003). Lack of efficacy of acetaminophen in treating symptomatic knee osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled comparison trial with diclofenac sodium. Arch Intern Med 163:169-78.
11. Singh G, Rosen RD (1998). NSAID induced gastrointestinal complications: the ARAMIS perspective-1997. Arthritis, Rheumatism, and Aging Medical Information System. J Rheumatol Suppl 51:8-16.
12. Fitzgerald GA, Patrono C (2001). The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. N Engl J Med 345:433-42.
13. Mamdani M, Rochon P, Juurlink DN, Anderson GM, Kopp A, Naglie G, et al (2003). Effect of selective cyclooxygenase 2 inhibitors and naproxen on short-term risk of acute myocardial infarction in the elderly. Arch Intern Med 163:481-86.
14. Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, et al (2000). Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. N Engl J Med 343:1520-8.
15. Myklebust G, Gran JT (2001). Prednisolone maintenance dose in relation to starting dose in the treatment of polymyalgia rheumatica and temporal arteritis. A prospective two-year study in 273 patients. Scand J Rheumatol 30:260-67.
16. Kuncl RW, Duncan G, Watson D, Alderson K, Rogawski MA, Peper M (1987). Colchicine myopathy and neuropathy. N Engl J Med 316:1562-68.
17. Elasy T, Kaminsky D, Tracy M, Mehler PS (1995). Allopurinol hypersensitivity syndrome revisited. West J Med 162:360-61.
18. Omar MA, Wilson JP, Cox TS (2001). Rhabdomyolysis and HMG-CoA reductase inhibitors. Ann Pharmacother 35:1096-107.
19. O'Dell JR (1997). Methotrexate use in rheumatoid arthritis. Rheum Dis Clin North Am 23:779-96.
20. Marra CA, Esdaile JM, Anis AH (2002). Practical pharmacogenetics: the cost effectiveness of screening for thiopurine s-methyltransferase polymorphisms in patients with rheumatological conditions treated with azathioprine. J Rheumatol 29:2507-12.
21. Sundy JS, St Clair EW (2002). Early DMARD therapy for RA. J Musculoskel Med 19:395-403.

ΟΣΤΟΥΝ (2004) 15 (4): 250-256 Ανασκόπηση

Οι εκλεκτικοί αναστολείς της κυκλο-οξυγενάσης ΙΙ στην ορθοπαιδική χειρουργική

ΧΡ. ΚΥΡΙΑΚΟΠΟΥΛΟΣ[1], Α.Φ. ΜΑΥΡΟΓΕΝΗΣ[1], Γ.Δ. ΧΛΩΡΟΣ[1], Ε.Α. ΜΗΤΣΙΟΚΑΠΑ[3], Π. ΓΙΑΝΝΙΚΟΥ[2], Π.Ι. ΠΑΠΑΓΓΕΛΟΠΟΥΛΟΣ[1]

[1]Α' Ορθοπαιδική Κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών,ΑΤΤΙΚΟΝ Νοσοκομείο
[2]ΣΤ' Ορθοπαιδική Κλινική, Νοσοκομείο ΚΑΤ
[3]Ορθοπαιδική Κλινική, Νοσοκομείο Καρπενησίου

Περίληψη

Τα μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα αποτελούν σήμερα τη συχνότερη συνταγογραφόμενη κατηγορία φαρμάκων. Τα φάρμακα της κατηγορίας αυτής έχουν αντιφλεγμονώδη και αντιπυρετική δραστικότητα και χορηγούνται για την αντιμετώπιση μεγάλου εύρους παθήσεων. Οι εκλεκτικοί αναστολείς της COX-2 εμφανίζουν λιγότερες από τις παρατηρούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες, ενώ παράλληλα διατηρούν κλινική αποτελεσματικότητα συγκρίσιμη των παραδοσιακών ΜΣΑΦ. Ο σκοπός του άρθρου αυτού είναι η παρουσίαση των ενδείξεων, των αντενδείξεων, των ανεπιθύμητων ενεργειών, των δοσολογικών σχημάτων και του κόστους των διαθέσιμων σήμερα ειδικών αναστολέων της COX-2.

Λέξεις κλειδιά: Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη, Εκλεκτικοί Αναστολείς της COX-2

Selective COX-2 inhibitors in orthopaedic surgery

CH. KYRIAKOPOULOS[1], A.F. MAVROGENIS[1], G.D. CHLOROS[1], E.A. MITSIOKAPA[3], P. GIANNIKOU[2], P.J. PAPAGELOPOULOS[1]

[1]1st Department of Orthopaedics, Athens University, ATTIKON Hospital
[2]6th Department of Orthopaedics, KAT Hospital
[3]Orthopaedic Department, Karpenissi Hospital

Summary

Non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs) represent today the most frequently prescribed medications. They have anti-inflammatory and antipyretic efficacy and are administered in the treatment of many diseases. Selective COX-2 inhibitors show less adverse effects while maintaining clinical results comparable to the traditional NSAIDs. The purpose of this article is to present the indications, contra-indications, adverse effects, dosage and cost of the currently available selective COX-2 inhibitors.

Keywords: NSAIDs, Selective COX-2 Inhibitors

Εισαγωγή

Τα μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) αποτελούν σήμερα τη συχνότερα χορηγούμενη κατηγορία φαρμάκων με περισσότερες των 70 εκατομμυρίων συνταγογραφήσεις και πωλήσεις άνω των 30 δις δισκίων ετησίως στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής [8]. Τα ΜΣΑΦ εμφανίζουν αντιφλεγμονώδη και αντιπυρετική δραστικότητα, η οποία τα καθιστά αποτελεσματικά σε μεγάλο εύρος παθολογικών καταστάσεων του μυοσκελετικού συστήματος. Χορηγούνται για την αντιμετώπιση εκφυλιστικών αρθρίτιδων όπως της οστεοαρθρίτιδας και φλεγμονωδών αρθρίτιδων όπως της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, καθώς επίσης και για την αντιμετώπιση φλεγμονωδών παθήσεων των μαλακών μορίων όπως σε θυλακίτιδες, τενοντίτιδες και φλεγμονές των περιτονιών. Επίσης, τα ΜΣΑΦ χρησιμοποιούνται ευρέως στην μετατραυματική ή μετεγχειρητική αναλγησία, στην οποία, συχνά, είναι το ίδιο ή και καλύτερα ανεκτά συγκριτικά με τα οπιοειδή αναλγητικά σκευάσματα.

Τοξικότητα

Από την εμφάνιση του πρώτου ΜΣΑΦ (ακετυλ-σαλικυλικό οξύ), μέχρι σήμερα, έχει γίνει γνωστό ότι η

Οι κυριότερες ενδείξεις των COX-II αναστολέων
• Ιστορικό αιμορραγίας από το γαστρεντερικό
• Χρονία δυσπεψία ή γαστρο-οισοφαγική παλινδρόμηση
• Δυσανεξία σε άλλα ΜΣΑΦ
• Ταυτόχρονη λήψη κορτικοστεροειδών
• Helicobacter pylori (+) γαστροπάθεια
• Ταυτόχρονη λήψη αντιπηκτικής αγωγής ή πρωτοπαθής διαταραχή της πηκτικότητας
Σχετικές αντενδείξεις
• Σακχαρώδης διαβήτης
• Νεφρική ανεπάρκεια
• Ηλικία άνω των 70 ετών
• Κάπνισμα
Ειδικές ενδείξεις των COX-2 αναστολέων
• Οικογενής αδενωματώδης πολυποειδίαση
• Εκφυλιστικά νοσήματα του ΚΝΣ, συμπεριλαμβανομένης της νόσου Alzheimer

Πίν. 1. Οι κυριότερες ενδείξεις και αντενδείξεις των αναστολέων της κυκλο-οξυγενάσης ΙΙ.

κατηγορία των φαρμάκων αυτών έχει αυξημένο κίνδυνο γαστρο- και νεφρο-τοξικότητας [1-5]. Υπολογίζεται ότι ποσοστό περίπου 10% με 20% των ασθενών οι οποίοι λαμβάνουν μακροχρόνια αγωγή με ΜΣΑΦ τελικά θα εμφανίσουν δυσπεψία και ένα μικρότερο ποσοστό σοβαρότερες ανεπιθύμητες αντιδράσεις από το γαστρεντερικό σύστημα. Σύμφωνα με τελευταία στατιστικά δεδομένα από το ARAMIS (Arthritis, Rheumatism and Aging Medical Information Systems) [3,5], οι 13 από τους 1000 ασθενείς, οι οποίοι λαμβάνουν ΜΣΑΦ για θεραπεία ρευματοειδούς αρθρίτιδας, θα εμφανίσουν τουλάχιστον μία σοβαρή επιπλοκή από το γαστρεντερικό ανά έτος. Στους ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα, ο κίνδυνος είναι μικρότερος και περιορίζεται στους 7.3 στους 1000 ασθενείς ετησίως [4,6,7]. Η θνητότητα των ασθενών, οι οποίοι νοσηλεύονται για αιμορραγία του ανωτέρου γαστρεντερικού συστήματος ως επιπλοκή της χρήσης ΜΣΑΦ, είναι 5% έως 10%. Εκτιμάται ότι οι σχετιζόμενοι με τη χρήση ΜΣΑΦ θάνατοι ασθενών με διαφόρων μορφών αρθρίτιδα, είναι περίπου 16500 ετησίως και το κόστος των γαστρεντερικών επιπλοκών από τη χρήση ΜΣΑΦ μπορεί να υπερβαίνει τα 2 δις δολάρια ετησίως στις ΗΠΑ [3,5,8].

Εκλεκτική/Ειδική αναστολή της κυκλο-οξυγενάσης ΙΙ

Τόσο η θεραπευτική δράση, όσο και η πιθανότητα ανεπιθύμητων ενεργειών των ΜΣΑΦ πιθανώς σχετίζεται άμεσα με την ανασταλτική τους δράση στη σύνθεση των προσταγλανδινών μέσω αναστολής του ενζύμου κυκλο-οξυγενάση (COX). Το ένζυμο αυτό, έχει τουλάχιστον δύο ισοένζυμα, την COX-1 και την COX-2 [1-3,5,9].

Το ισοένζυμο COX-1 εντοπίζεται σε πολλούς ιστούς, συμπεριλαμβανομένου του γαστρεντερικού συστήματος, των νεφρών, των αιμοπεταλίων και του εγκεφαλικού ιστού, συμμετέχοντας σε φυσιολογικές λειτουργίες [9,10]. Στο γαστρεντερικό σύστημα, οι προσταγλανδίνες σχετίζονται με την ομοιόσταση του γαστρικού βλεννογόνου, μέσω της ρύθμισης της σύνθεσης της προστατευτικής γαστρικής βλέννης και των διττανθρακικών, της διατήρησης της βλεννογονικής αιματικής ροής, της σταθεροποίησης της κυτταρικής μεμβράνης των ηωσινόφιλων μαστοκυττάρων και της προαγωγής του πολλαπλασιασμού των επιθηλιακών κυττάρων του γαστρικού βλεννογόνου. Με ανάλογους μηχανισμούς, η COX-1 συμμετέχει στη διατήρηση της νεφρικής αιματικής ροής και της συγκόλλησης των αιμοπεταλίων. Συνεπώς, η αναστολή της COX-1 θα επιφέρει αντίστροφα αποτελέσματα στη νεφρική και στην αιμοπεταλιακή λειτουργία [1,9-11].

Το ισοένζυμο COX-2, υπό φυσιολογικές συνθήκες, δεν ανευρίσκεται στους περισσότερους ιστούς, αλλά εκφράζεται σε πολλούς τύπους κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των μακροφάγων, των ινοβλαστών, των χονδροκυττάρων, των επιθηλιακών και ενδοθηλιακών κυττάρων αποτελώντας με τον τρόπο αυτό ενεργό παράγοντα της φλεγμονώδους αντίδρασης [9,10].

Πλεονεκτήματα των COX-2 αναστολέων στην Ορθοπαιδική χειρουργική

- Αναλγησία χωρίς καταστολή
- Μείωση των απαιτούμενων δόσεων οπιοειδών αναλγητικών
- Ταχύτερη μετεγχειρητική κινητοποίηση του ασθενούς
- Ταυτόχρονη αντιφλεγμονώδης δράση και σε άλλες αρθρώσεις με πιθανή αρθροπάθεια, ειδικά σε ασθενείς με φλεγμονώδεις αρθρίτιδες
- Συνεχής κινητοποίηση του ασθενούς έως το χρόνο της χειρουργικής επεμβάσεως και πρόληψη της μυϊκής ατροφίας
- Μείωση της μετεγχειρητικής φλεγμονώδους αντίδρασης
- Μείωση της εμφάνισης έκτοπης οστεοποιήσεως

Πίν. 2. Τα κυριότερα πλεονεκτήματα των αναστολέων της κυκλο-οξυγενάσης ΙΙ στην Ορθοπαιδική.

Η αναστολή της COX-2 είναι ο κύριος παράγοντας της αντιφλεγμονώδους δράσης των ΜΣΑΦ, ενώ οι περισσότερες από τις ανεπιθύμητες ενέργειες συνδέονται με την αναστολή του ισοενζύμου COX-1 [5,9,10]. Με τον τρόπο αυτό, φάρμακα τα οποία δρουν ως εκλεκτικοί αναστολείς της COX-2 αναμένεται να εμφανίζουν λιγότερες από τις παρατηρούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες των ΜΣΑΦ, ενώ παράλληλα να διατηρούν κλινική αποτελεσματικότητα συγκρίσιμη των υπολοίπων, γνωστών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων [5,8,12]. Σήμερα, υπάρχουν διαθέσιμοι ειδικοί (σελεκοξίμπη και βαλντεκοξίμπη) και εκλεκτικοί αναστολείς της COX-2 (μελοξικάμη), ενώ στο σύντομο μέλλον αναμένονται και νέες μορφές (παρεκοξίμπη) [4,8,11-13]. Η μέχρι σήμερα εμπειρία με την κατηγορία αυτή των φαρμάκων έχει αποδείξει συγκρίσιμη, αν όχι μεγαλύτερη, αποτελεσματικότητα σε συνδυασμό με λιγότερες παρενέργειες από το γαστρεντερικό σύστημα [1,2,5,6]. Εντούτοις, πρόσφατα δεδομένα ενισχύουν την πιθανότητα οι ειδικοί COX-2 αναστολείς να σχετίζονται με αυξημένη πιθανότητα επιπλοκών από το καρδιαγγειακό σύστημα και τους νεφρούς [4,11,14,15].

Ενδείξεις των ειδικών αναστολέων της COX-2

Το κόστος των ειδικών αναστολέων της COX-II είναι συνήθως λίγο μεγαλύτερο των υπολοίπων γνωστών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων και δεδομένου ότι συγκριτικά δεν υπερέχουν σε θεραπευτική αποτελεσματικότητα, θα πρέπει να συνταγογραφούνται μόνο στις περιπτώσεις εκείνες όπου υπάρχει αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών από τη λήψη των κλασσικών ΜΣΑΦ [6-8,10,15]. Οι ενδείξεις και αντενδείξεις των αναστολέων της COX-2 αναφέρονται στον Πίνακα 1 [3,5,8,10]. Σε αυτές, περιλαμβάνονται η αποδεδειγμένη γαστρο-τοξικότητα των διαφόρων ΜΣΑΦ, το ιστορικό παλαιότερης γαστρορραγίας, χρονίας δυσπεψίας ή γαστρο-οισοφαγικής παλινδρόμησης, η αποδεδειγμένη ελκοπάθεια από H. pylori και η ταυτόχρονη λήψη αντιπηκτικών φαρμάκων ή οι διαταραχές της πηκτικότητας. Σχετικές, αλλά όχι απόλυτες αντενδείξεις, είναι η ηλικία του ασθενούς (άνω των 70 ετών), ο σακχαρώδης διαβήτης και η νεφρική ανεπάρκεια. Στις περιπτώσεις αυτές, οι αναστολείς της COX-2, θα πρέπει επίσης να χορηγούνται με προσοχή, διότι ο κίνδυνος νεφρικής δυσλειτουργίας δεν είναι ιδιαίτερα μικρότερος συγκριτικά με τα υπόλοιπα γνωστά ΜΣΑΦ φάρμακα [11,14,15].

Τα παραδοσιακά ΜΣΑΦ έχουν αποδειχθεί πολύ αποτελεσματικά στην αντιμετώπιση των ορθοπαιδικών χειρουργικών αρρώστων, παρέχοντας αναλγησία χωρίς καταστολή, μειώνοντας το μετεγχειρητικό οίδημα και ελέγχοντας τις οστεοαρθριτικές αλλοιώσεις σε άλλες αρθρώσεις, επιτρέποντας με τον τρόπο αυτό την πρώιμη κινητοποίηση του αρρώστου και την αποτελεσματική φυσικοθεραπεία (Πίνακας 2) [1,4,5,7]. Δυστυχώς, οι αλληλεπιδράσεις τους με τον μηχανισμό πήξης του αίματος συνεπάγεται αυξημένους κινδύνους για τον ορθοπαιδικό χειρουργικό άρρωστο (Πίνακας 3) [1,5,11]. Συνεπώς, οι αναστολείς της COX-2 θεωρούνται ιδανικοί για την ανακούφιση από τον πόνο και την υποχώρηση του μετεγχειρητικού οιδήματος των ορθοπαιδικών αρρώστων, χωρίς να αυξάνεται σημαντικά ο κίνδυνος αιμορραγικών επιπλοκών. Η χορήγησή τους μπορεί να ξεκινά προεγχειρητικά και να συνεχίζεται καθόλη την περιεγχειρητική περίοδο του ασθενούς χωρίς αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Ασθενείς, οι οποίοι ελάμβαναν κάποιο από τα παραδοσιακά ΜΣΑΦ, μπορούν μία εβδομάδα πριν τη χειρουργική επέμβαση να τροποποιούν την αγωγή τους με κάποιον

Προβλήματα από τη χρήση ΜΣΑΦ στην Ορθοπαιδική χειρουργική

- Αιμορραγίες, ειδικά κατά την περιεγχειρητική περίοδο όταν συνδυάζονται με τη χορήγηση κουμαρινικών αντιπηκτικών ή χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνες
- Κίνδυνος σχηματισμού επισκληριδίου αιματώματος κατά τη ραχιαία αναισθησία
- Αθροιστικές επιπτώσεις στο γαστρεντερικό, όταν συνδυάζεται με άλλα φάρμακα
- Αυξημένος κίνδυνος νεφροτοξικότητας, ιδιαίτερα σε συνέργεια με την συχνά παρατηρούμενη μετεγχειρητική αφυδάτωση

Πίν. 3. Τα κυριότερα μειονεκτήματα των αναστολέων της κυκλο-οξυγενάσης ΙΙ στην Ορθοπαιδική.

από τους COX-2 αναστολείς, τον οποίο συνεχίζουν να λαμβάνουν έως ότου διακοπεί η θεραπευτική χορήγηση αντιπηκτικών φαρμάκων, οπότε μπορούν να επανέλθουν στην αρχική τους αγωγή [3,5,6,8].

Διαθέσιμοι αναστολείς της COX-2

Οι διαθέσιμοι αναστολείς της COX-2 εμφανίζουν συγκρίσιμη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια χορήγησης, αλλά διαφέρουν στις εγκεκριμένες κλινικές τους ενδείξεις και δοσολογικά σχήματα (Πίνακας 4) [4,6-8,10,13]. Η χορήγηση της σελεκοξίμπης και της βαλντεκοξίμπης ενδείκνυται στην οστεοαρθρίτιδα, στη ρευματοειδή αρθρίτιδα και στην πρωτοπαθή δυσμηνόρροια. Η σελεκοξίμπη ενδείκνυται επίσης στην αντιμετώπιση ασθενών με χρόνιο πόνο. Η μελοξικάμη ενδείκνυται μόνο στη θεραπεία της οστεοαρθρίτιδας.

Η ροφεκοξίμπη [6,7] αποσύρθηκε τον Σεπτέμβριο του 2004, μετά από απόφαση της παρασκευάστριας εταιρείας, την οποία ενέκρινε ο ΕΟΦ (Αρ. Πρωτ. 53665/1-10-04). Η παρασκευάστρια φαρμακευτική εταιρεία έλαβε την απόφαση αυτή μετά από τη λεπτομερή ανάλυση ευρημάτων των τριών τελευταίων ετών από την κλινική μελέτη APPROVE, στην οποία παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος σοβαρών θρομβωτικών καρδιαγγειακών επεισοδίων όπως έμφραγμα του μυοκαρδίου και αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια στους ασθενείς οι οποίοι ελάμβαναν ροφεκοξίμπη. Η διαφορά αυτή ήταν σαφής μετά από τουλάχιστον 18 μήνες συνεχούς αγωγής με 25 mgr ροφεκοξίμπη ημερησίως. Παράλληλα, η παρασκευάστρια φαρμακευτική εταιρεία ανακοίνωσε την παραγωγή και σύντομη διάθεση ενός εκλεκτικού COX-2 αναστολέα νεότερης γενιάς.

Προς το παρόν, η επιλογή του εκάστοτε αντιφλεγμονώδους παράγοντα βασίζεται στην αναγραφόμενη διάγνωση, καθόσον, λόγω κόστους τα περισσότερα ασφαλιστικά ταμεία δε θα εγκρίνουν τη χορήγηση των φαρμάκων της κατηγορίας αυτής εκτός επί των εγκεκριμένων ενδείξεών τους.

Η σελεκοξίμπη, είναι σουλφαμιδικό παράγωγο και δε θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με γνωστή αλλεργία στις σουλφοναμίδες. Τα υπόλοιπα φάρμακα της κατηγορίας, δεν περιέχουν σουλφαμιδικό δακτύλιο και, συνεπώς, μπορούν να χορηγηθούν ανεπιφύλακτα σε ασθενείς με ανάλογο ιστορικό [8,10,13].

Δοσολογία

Η σελεκοξίμπη είναι διαθέσιμη σε δισκία των 100 και 200 mgr, μπορεί να χορηγηθεί σε δόσεις των 200 mgr/day στην οστεοαρθρίτιδα και έως 400 mgr/day στην ρευματοειδή αρθρίτιδα. Στη θεραπεία της οικογενούς αδενωματώδους πολυποδιάσεως η δόση είναι 800 mgr ημερησίως, η οποία έχει μελετηθεί και θεωρείται καλώς ανεκτή. Από μελέτες σε ηλικιωμένους ασθενείς με νόσο Alzheimer προκύπτει ότι δόσεις έως 800 mgr/day είναι επίσης καλά ανεκτές, με χαμηλό κίνδυνο παρενεργειών [8,13].

Η μελοξικάμη είναι διαθέσιμη σε δισκία των 7.5 και 15 mgr. Η μέγιστη ημερήσια δόση είναι 15 mgr, ενώ συχνά συνταγογραφούνται δόσεις και έως 30 mgr ημερησίως (15mgr x 2) [10,12].

Η βαλντεκοξίμπη είναι διαθέσιμη σε δισκία των 10 και 20 mgr.Οι δόσεις για οστεοαρθρίτιδα, ρευματοειδή αρθρίτιδα και δυσμηνόρροια είναι 10, 20 και έως 40 mgr ημερησίως, αντίστοιχα [10,12].

Οι αναστολείς της COX-2 μπορούν να χορηγηθούν εφάπαξ ή σε δύο έως τέσσερις διαιρεμένες δόσεις ημερησίως έως την προαναφερθείσα μέγιστη αντίστοιχη ημερήσια δοσολογία [5,10].

Επιπλοκές από το καρδιαγγειακό σύστημα και τους νεφρούς από τη χρήση των COX-2 αναστολέων

Οι επιπλοκές αυτές μπορεί να είναι αποτέλεσμα της αναστολής είτε του COX-1 είτε του COX-2 ισοενζύμου και εμφανίζονται κυρίως σε ασθενείς με αρ-

Ουσία	σελεκοξίμπη	ροφεκοκοξίμπη	βαλντεκοξίμπη	μελοξικάμη
Ειδικότητα COX-2 αναστολέα	ναι	ναι	όχι	μερική δράση COX-1 αναστολέα
Λόγος COX-2/COX-1 αναστολής	0,007	0,004	0,00004	0,08-0,09
Δόση οστεοαρθρίτιδας	200 mgr x 4	12,5-25 mgr x 4	10 mgr x 4	7,5-15 mgr x 2
Δόση αναλγησίας	400 mgr ως δόση εφόδου, 200 mgr x 2 στη συνέχεια	50 mgr x 4 για 5 ημέρες μέγιστο χρονικό διάστημα	δεν έχει εγκριθεί	δεν έχει εγκριθεί
Δόση ρευματοειδούς αρθρίτιδας	200-400 mgr x 4	25 mgr x 4	20 mgr x 4	δεν έχει εγκριθεί
Δόση πρωτοπαθούς δυσμηνόρροιας	400 mgr ως δόση εφόδου, 200 mgr x 2 στη συνέχεια	50 mgr x 4 για 5 ημέρες μέγιστο χρονικό διάστημα	20 mgr x 2	δεν έχει εγκριθεί
Αντένδειξη σε αλλεργία σε σουλφαμιδικά παράγωγα	ναι	όχι	όχι	όχι
Διαταραχή αιμοπεταλιακής λειτουργίας	όχι	όχι	όχι	όχι
Μέγιστη δοσολογία η οποία έχει ελεγχθεί	800 mgr x 4	50 mgr x 4	40 mgr x 4	30 mgr x 4
Χορήγηση σε παιδιά, εγκυμοσύνη, θηλασμό	αντενδείκνυται	αντενδείκνυται	αντενδείκνυται	αντενδείκνυται

Πίν. 4. Κλινικές ενδείξεις και δοσολογικά σχήματα τεσσάρων αναστολέων της κυκλο-οξυγενάσης ΙΙ.

τηριακή υπέρταση, υπο-ογκαιμία, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, ενδογενή νεφρική νόσο ή αυξημένη ηλικία [9,10,14,15]. Από δεδομένα δύο μελετών του ιδρύματος New Drug Applications (NDA) για την σελεκοξίμπη (Celecoxib Long-Term Arthritis Safety Study [CLASS]) και τη ροφεκοξίμπη (Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research Trial [VIGOR]) [4,7,8], δεν προκύπτουν στοιχεία αύξησης της αρ-

τηριακής πιέσεως με κανένα από τα δύο φάρμακα, συγκριτικά με άλλα ΜΣΑΦ. Εντούτοις, στη μελέτη VIGOR [4,7] ασθενείς οι οποίοι ελάμβαναν ημερήσια δόση 50mgr ροφεκοξίμπης εμφάνισαν υψηλότερες τιμές αρτηριακής πιέσεως συγκριτικά με την ομάδα των ασθενών που ελάμβαναν ιβουπροφένη ή δικλοφενάκη και η παρενέργεια αυτή φάνηκε να είναι δοσο-εξαρτώμενη. Γι' αυτόν ακριβώς τον λόγο, το δοσολογικό σχήμα των 50 mgr δε συνιστάται να χορηγείται για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των 5 ημερών. Σε υπερτασικούς ασθενείς οι οποίοι ελάμβαναν μακροχρόνια αγωγή με β-αναστολείς (b-blockers) ή αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (α-ΜΕΑ), παρατηρήθηκε αύξηση της αρτηριακής πιέσεως κατά 5 mmHg άνω των φυσιολογικών τιμών με τη χορήγηση ροφεκοξίμπης σε ημερήσια δόση 25 mgr, γεγονός το οποίο δεν σημειώθηκε με τη χορήγηση σελεκοξίμπης σε δόση 200 mgr. Τα δεδομένα αυτά, συνιστούν συνεχή παρακολούθηση της αρτηριακής πιέσεως σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα οποιασδήποτε κατηγορίας.

Τόσο η μελέτη VIGOR όσο και η CLASS σχεδιάστηκαν με πρωταρχικό σκοπό την εκτίμηση των δυσμενών επιπτώσεων της χορήγησης των αντίστοιχων COX-2 αναστολέων από το γαστρεντερικό σύστημα και όχι από το καρδιαγγειακό. Και οι δύο μελέτες αναθεωρήθηκαν πρόσφατα, λόγω των ανησυχιών ότι η εκλεκτική αναστολή της ενδοθηλιακής σύνθεσης προστακυκλίνης, χωρίς αντίστοιχη αναστολή της ενδοθηλιακής θρομβοξάνης, μπορεί να προδιαθέτει για την εμφάνιση θρομβωτικών επεισοδίων. Στη μελέτη VIGOR διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντικός υψηλότερος δείκτης επιπτώσεως οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου σε ασθενείς οι οποίοι ελάμβαναν ροφεκοξίμπη, συγκριτικά με εκείνους που ελάμβαναν ναπροξένη. Εντούτοις, από τη μελέτη είχαν αποκλειστεί όλοι οι ασθενείς οι οποίοι ελάμβαναν ασπιρίνη, συνεπώς και εκείνοι οι οποίοι ελάμβαναν ασπιρίνη ως καρδιοπροστατευτικό παράγοντα έναντι των θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Στην αντίστοιχη μελέτη της σελεκοξίμπης (CLASS) [5,8] στην οποία δεν αποκλείστηκαν οι ασθενείς οι οποίοι ελάμβαναν προστατευτικά χαμηλές δόσεις ασπιρίνης, δε διαπιστώθηκε διαφορά στην επίπτωση των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων μεταξύ των δύο ομάδων, της σελεκοξίμπης και της ναπροξένης. Συνεπώς, βάση αυτών των δεδομένων, φαίνεται σωστή η χορήγηση χαμηλών, προστατευτικών δόσεων ακετυλ-σαλικυλικού οξέος σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο, ακόμα και εάν το γεγονός αυτό αναστέλλει ορισμένες από τις προστατευτικές επιδράσεις των COX-2 αναστολέων στο γαστρεντερικό σύστημα [3,4,6-8,11].

Σημαντικές αλληλεπιδράσεις φαρμάκων

Η σελεκοξίμπη μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν ταυτοχρόνως και κουμαρινικά αντιπηκτικά (βαρφαρίνη) [7,8,13]. Η μελοξικάμη διατηρεί μικρή δραστικότητα COX-1 αναστολέα και, συνεπώς, μπορεί επίσης να χορηγηθεί στους ασθενείς αυτούς, αλλά υπό στενή παρακολούθηση [10]. Οι COX-2 αναστολείς μπορεί να αναστείλουν τη δράση των α-ΜΕΑ φαρμάκων, ενώ μπορούν να χορηγηθούν με ασφάλεια σε ασθενείς υπό αγωγή με μεθοτρεξάτη, δίχως να επηρεάζεται το χημειοθεραπευτικό και αιματολογικό πρόγραμμα παρακολούθησης των ασθενών αυτών. Η χρήση των COX-2 αναστολέων μπορεί να συνδυαστεί με χαμηλές δόσεις ασπιρίνης για προστασία από καρδιαγγειακά επεισόδια, με πιθανή μικρή αύξηση του κινδύνου αιμορραγίας από το γαστρεντερικό, χωρίς όμως να επηρεάζεται η καρδιοπροστατευτική δράση της ασπιρίνης. Οι COX-2 αναστολείς αντενδείκνυνται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και του θηλασμού και σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών [6-8,10,11,13].

Συμπεράσματα

Οι COX-2 αναστολείς έχουν συγκρίσιμη αποτελεσματικότητα και σημαντικά μικρότερο κίνδυνο σοβαρών γαστρεντερικών επιπλοκών σε σχέση με τα παραδοσιακά χρησιμοποιούμενα ΜΣΑΦ, γεγονός το οποίο τα καθιστά ιδανικά φάρμακα για ασθενείς υψηλού κινδύνου εμφάνισης των επιπλοκών αυτών. Εντούτοις, το κόστος τους είναι μεγαλύτερο και δεδομένου ότι δεν έχουν σημαντικά μεγαλύτερο θεραπευτικό πλεονέκτημα σε σχέση με τα υπόλοιπα αντιφλεγμονώδη φάρμακα, δε θα πρέπει να χορηγούνται σε καθημερινή βάση και στους ασθενείς χαμηλού κινδύνου για εμφάνιση επιπλοκών από το γαστρεντερικό σωλήνα. Δεν αναστέλλουν τη συγκόλληση των αιμοπεταλίων και δεν επηρεάζουν τους χρόνους πήξεως του αίματος, με αποτέλεσμα να μπορούν να χορηγηθούν με ασφάλεια στην ορθοπαιδική χειρουργική κατά τη διάρκεια της περιεγχειρητικής περιόδου, καθώς επίσης και στους ασθενείς εκείνους οι οποίοι υποβάλλονται σε επεμβάσεις ολικής αρθροπλαστικής στους οποίους απαιτείται ταυτόχρονη χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής. Όπως και τα υπόλοιπα ΜΣΑΦ, τα φάρμακα της κατηγορίας των COX-2 αναστολέων μπορεί να έχουν καταστροφικές επιπτώσεις στη νεφρική λειτουργία και δε θα πρέπει να θεωρούνται άμοιρα επιπλοκών σε μακροχρόνια χορήγηση.

Correspondence
P.J. Papagelopoulos,
4 Christobasili str.
N. Psychikon, Athens, Greece
E-mail: pjp@hol.gr

Αλληλογραφία:
Π.Ι. Παπαγγελόπουλος
Χρηστοβασίλη 4,
Νέο Ψυχικό, Αθήνα
E-mail: pjp@hol.gr

Βιβλιογραφία

1. Green GA.Understanding NSAIDs: From Aspirin to COX-2 (2001). Clin Cornerstone 3(5):50-9.
2. Wolfe MM, Lichtenstein DR, Signh G (2000). Gastrointestinal toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs. N Engl J Med 1999; 340:1888-99.
3. Singh G. Gastrointestinal complications of prescription and OTC non-steroidal anti-inflammatory drugs: a view from the ARAMIS database. Am J Ther 7:115-21.
4. Day R, Morrison B, Luza A, et al (2000). A Randomized Trial of the Efficacy and Tolerability of the COX-2 Inhibitor Rofecoxib vs Ibuprofen in Patients with Osteoarthritis. Arch Intern Med 160(12):1781-7.
5. Barclay L (2002). Risk of GI Bleed Lower with Selective COX-2 Inhibitors than with other NSAIDs. BMJ 325:607-8 και 619-27.
6. Ehrich EW, Schnitzer TJ, McIlwain H, et al (1999). Effect of Specific COX-2 Inhibition in Osteoarthritis of the Knee: A 6 Week Double Blind, Placebo Controlled Pilot Study of Rofecoxib. Rofecoxib Osteoarthritis Pilot Study Group. J Rheumatol 26(11):2438-47.
7. Cannon GW, Caldwell JR, Holt P, et al (2000). Rofecoxib, a Specific Inhibitor of Cyclooxygenase 2, with Clinical Efficacy Comparable with that of Diclofenac Sodium: Results of a One-Year, Randomized, Clinical Trial in Patients with Osteoarthritis of the Knee and Hip. Rofecoxib Phase III Protocol 035 Study Group. Arthritis Rheum 43(5):978-87.
8. Bensen WG, Fiechtner JJ, Mcmillen JI, et al (1999). Treatment of Osteoarthritis with Celecoxib, a Cyclooxygenase-2 Inhibitor: A Randomized Controlled Trial. Mayo Clin Proc 74(11):1095-105.
9. Dubois RN, Abramson SB, Crofford L, et al (1998). Cyclooxygenase in biology and disease. FASEB J 12:1063-73.
10. Golden BG, Abramson SB (1999). Selective cyclooxygenase inhibitors. Rheum Dis Clin of North Am 5:359-78.
11. Noveck RJ, Laurent A, Kuss M, Talwalker S, Hubbard RC (2001). Parecoxib Sodium Does Not Impair Platelet Function in Healthy Elderly and Non-Elderly Individuals: Two Randomised, Controlled Trials. Clin Drug Invest 21(7):465-76.
12. Erickson AK (2002). New medication added to the COX-2 family. Pharmacy Today 8(1):6.
13. Simon LS, Weaver AL, Graham DY, et al (1999). Anti-inflammatory and upper gastrointestinal effects of celecoxib in rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. JAMA 282:1921-8.
14. Graves JW (2000). Worsening of Hypertension by Cyclo-oxygenase-2 Inhibitors. J Clin Hypertens 2(6):396-8.
15. Morales E, Jeffrey J (2002). Cyclooxygenase-2 Inhibitor-Associated Acute Renal Failure: Case Report with Rofecoxib and Review of the Literature. Pharmacotherapy 22(10):1317-21.

ΟΣΤΟΥΝ (2004) 15 (4): 257-265 Ανασκόπηση

Οίδημα του μυελού των οστών

Η.Χ. ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΣ[1], Α.Φ. ΜΑΥΡΟΓΕΝΗΣ[1], Γ.Δ. ΧΛΩΡΟΣ[1], Γ.Σ. ΘΕΜΙΣΤΟΚΛΕΟΥΣ[1], Γ. ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΗΣ[2], Π.Ι. ΠΑΠΑΓΓΕΛΟΠΟΥΛΟΣ[1]

[1]Α'Ορθοπαιδική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, ΑΤΤΙΚΟΝ Νοσοκομείο

[2]Ε' Ορθοπαιδική Κλινική, Νοσοκομείο ΚΑΤ

Περίληψη

Το οίδημα του μυελού των οστών ή παροδική οστεοπόρωση είναι μία σπάνια κατάσταση, η οποία μπορεί να είναι εντοπισμένη ή μεταναστευτική. Συχνότερα προσβάλλονται οι αρθρώσεις του ισχίου και του γόνατος. Το σπινθηρογράφημμα των οστών είναι θετικό από τις πρώτες ημέρες μετά την έναρξη των κλινικών συμπτωμάτων. Η μαγνητική τομογραφία είναι η μέθοδος εκλογής για τη διάγνωση του οιδήματος του μυελού των οστών σε αρχικά στάδια της νόσου. Παρά το γεγονός ότι στις περισσότερες περιπτώσεις η νόσος είναι αυτοπεριοριζόμενη, η χρονική διάρκεια των συμπτωμάτων μπορεί να μειωθεί με τη χειρουργική αποσυμπίεση του μυελού των οστών με τρυπανισμούς.

Λέξεις κλειδιά: Οίδημα Μυελού Οστών, Παροδική Οστεοπόρωση

Bone marrow edema syndrome

E.CH. PAPADOPOULOS[1],A.F. MAVROGENIS[1], G.D. CHLOROS[1], G.S. THEMISTOCLEOUS[1], G. PAPADOPOULIS[2], P.J. PAPAGELOPOULOS[1]

[1]1st Department of Orthopaedics, Athens University Medical School, ATTIKON Hospital

[2]5th Department of Orthopaedics, KAT Hospital

Summary

Bone marrow edema syndrome or transient osteoporosis is a rare syndrome that can be localized or migratory. The syndrome most often affects the hip and knee joints. Bone scan is positive in the first days after the onset of the clinical symptoms. MRI is the modality of choice for early diagnosis of bone marrow edema syndrome. Although in most patients the syndrome is self-limited, surgical decompression can decrease the duration of clinical symptoms.

Keywords: Bone Marrow Edema, Transient Osteoporosis

Εισαγωγή

Η παροδική οστεοπόρωση είναι μία σπάνια κλινική συνδρομή με μεγάλη διαγνωστική πρόκληση [1]. Σύμφωνα με τη σύγχρονη βιβλιογραφία ο καταλληλότερος όρος για το σύνδρομο της παροδικής οστεοπόρωσης είναι ο όρος «οίδημα του μυελού των οστών» («bone marrow edema syndrome», BMES) [2-6], ο οποίος βασίζεται στα πρώιμα απεικονιστικά ευρήματα της νόσου στη μαγνητική τομογραφία. Οστεοπενία συνήθως διαπιστώνεται όψιμα περίπου στις 4 με 6 εβδομάδες μετά την εμφάνιση των κλινικών συμπτωμάτων [3,7]. Η τεκμηρίωση της διάγνωσης του οιδήματος του μυελού των οστών θα γίνει με τη βιοψία του μυελού των οστών, η οποία δείχνει το οίδημα του μυελού, χωρίς εμφανείς οστικές αλλοιώσεις οστεοπενίας ή οστεοπόρωσης [4].

Το σύνδρομο μπορεί να προσβάλλει μεμονωμένα την άρθρωση του ισχίου [1-6], την άρθρωση του γόνατος [7-16] ή και τις δύο αρθρώσεις στα πλαίσια της μεταναστευτικής μορφής της νόσου (μεταναστευτική παροδική οστεοπόρωση ή οίδημα του μυελού των οστών [11,16-21]. Η κλινική εικόνα του μεταναστευτικού οιδήματος του μυελού των οστών χαρακτηρίζεται από συμπτώματα τα οποία μεταναστεύουν από τη μία άρθρωση στην ετερόπλευρη. Μία παραλλαγή του συνδρόμου αυτού είναι η μερική παροδική οστεοπόρωση, η οποία προσβάλλει τμήμα μόνο της προσβεβλημένης άρθρωσης [22].

Παθοφυσιολογία

Η παθοφυσιολογία του οιδήματος του μυελού των οστών δεν είναι σαφής. Τόσο το εντοπισμένο όσο και το μεταναστευτικό σύνδρομο εμφανίζουν παρόμοια κλινικά, ακτινολογικά και ιστολογικά χαρακτηριστικά

όταν προσβάλλουν την άρθρωση του ισχίου [23,24]. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις εντοπισμένου οιδήματος του μυελού των οστών, οι οποίες έχουν εμφανίσει στη συνέχεια χαρακτηριστικά μεταναστευτικής νόσου [19,25]. Επιπλέον, τα κλινικά και ιστολογικά χαρακτηριστικά ασθενών με εντοπισμένη νόσο στην άρθρωση του γόνατος δε διαφέρουν από εκείνα της μεταναστευτικής νόσου. Για τους λόγους αυτούς, τόσο το εντοπισμένο όσο και το μεταναστευτικό οίδημα του μυελού των οστών αναφέρονται υπό το γενικό όρο «παροδική περιοχική οστεοπόρωση» [24].

Δεν έχει διευκρινιστεί η σχέση της παροδικής οστεοπόρωσης με άλλες επώδυνες καταστάσεις, όπως η αντανακλαστική συμπαθητική δυστροφία και η ισχαιμική νέκρωση των οστών, οι οποίες επίσης προκαλούν οίδημα του μυελού των οστών [5,23].

Μερικοί συγγραφείς, λόγω των παρόμοιων κλινικών και ακτινολογικών χαρακτηριστικών θεωρούν ότι το μεταναστευτικό οίδημα του μυελού των οστών σχετίζεται στενά με την αντανακλαστική συμπαθητική δυστροφία [5,18,24,26]. Εντούτοις, άλλοι διαφωνούν, κυρίως λόγω της απουσίας αλλοιώσεων από το δέρμα σε ασθενείς με οίδημα του μυελού των οστών [7,12].

Υπάρχει αμφισβήτηση σχετικά με τη σχέση μεταξύ παροδικής οστεοπορώσεως και ισχαιμικής νέκρωσης των οστών. Παρά το γεγονός ότι σε αρχικά στάδια η κλινική εικόνα και των δύο αυτών καταστάσεων μοιάζει σημαντικά, οι δύο αυτές καταστάσεις φαίνεται να διακρίνονται από την τελική τους έκβαση [27]. Εντούτοις, πολλοί ερευνητές πιστεύουν ότι το οίδημα του μυελού των οστών είναι ένα πρώιμο, αναστρέψιμο στάδιο της ισχαιμικής νέκρωσης των οστών [6,23,28,29] αλλά με διάχυτη εντόπιση, σε αντίθεση με την περισσότερο εστιακή της ισχαιμικής νέκρωσης [30]. Σύμφωνα με τη θεωρία αυτή, το οίδημα του μυελού των οστών αντιστοιχεί στις οστικές μεταβολές της ισχαιμικής οστικής νέκρωσης σταδίου 1 και 2 κατά Arlet και Ficat [31,32], σε συνδυασμό με την άφθονη παραγωγή οστού. Η νεο-οστεογένεση στο οίδημα του μυελού των οστών έχει ως αποτέλεσμα την επιδιόρθωση της οστικής βλάβης και την αναστολή της εξέλιξης προς ισχαιμική νέκρωση [4]. Σύμφωνα με τη θεωρία των Koo και συν. [33] ο κύριος παράγοντας ο οποίος καθορίζει τη δυνατότητα επισκευής είναι το μέγεθος του ισχαιμικού ερεθίσματος. Η αντίδραση του οστού στην ισχαιμία εξαρτάται από την ευαισθησία των οστεοκυττάρων στα διάφορα υποξικά ερεθίσματα. Στα δύο άκρα του φάσματος της οστικής ισχαιμίας βρίσκεται η ισχαιμική νέκρωση και το οίδημα του μυελού των οστών, ενώ στο ενδιάμεσο η οριακή νέκρωση. Η οριακή νέκρωση χαρακτηρίζεται από ισχαιμική νέκρωση σταδίου 2 και 3 κατά Arlet και Ficat [31,32], με αυξημένη ενδομυελική πίεση, αλλά χωρίς αρχικά ευρήματα στη μαγνητική τομογραφία [33]. Σύμφωνα με την ίδια θεωρία των Koo και συν. [33] υπάρχει ένας ουδός ισχαιμίας ο οποίος καθορίζει αν η βλάβη θα εξελιχθεί από αναστρέψιμη ενδοστική υποξία (οίδημα του μυελού των οστών) σε μη αναστρέψιμη ανοξία (νέκρωση). Η οριακή νέκρωση εντοπίζεται στη ζώνη μεταπτώσεως αυτού του ουδού ισχαιμίας και δεν εξελίσσεται. Το ισχαιμικό ερέθισμα μπορεί να είναι η διαταραχή της αιμάτωσης των ιστών [33], η μειωμένη φλεβική παροχέτευση των ιστών [4] και η ανεπαρκής ινωδόλυση [33,34]. Γενικά, φαίνεται στην αιτιοπαθογένεια του συνδρόμου εμπλέκονται διάφοροι παθολογικοί μηχανισμοί, οι οποίοι ακολουθούν μία κοινή οδό και η σοβαρότητά τους καθορίζει την οστική βλάβη.

Διάγνωση

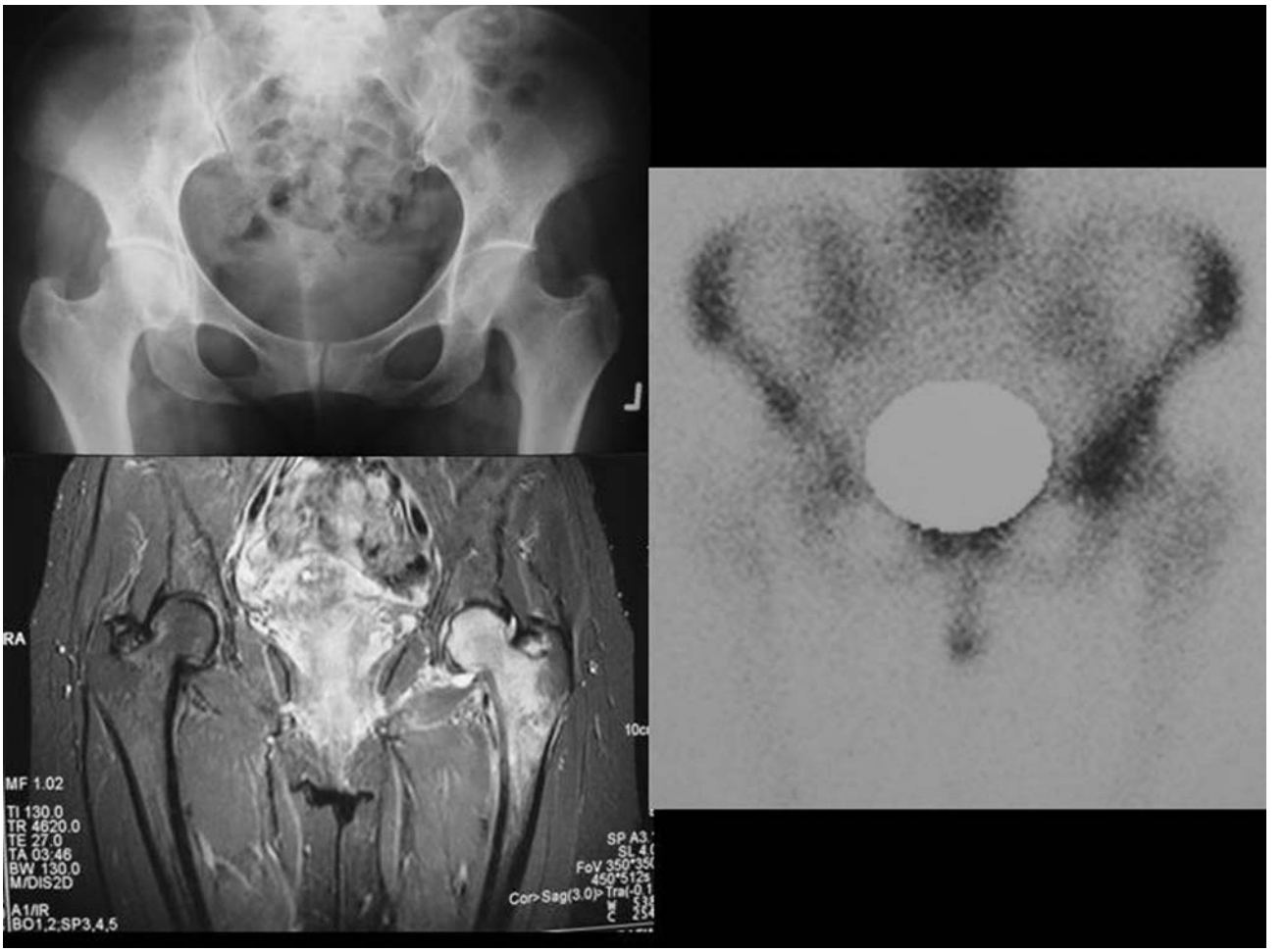
Επιδημιολογικά δεδομένα

Το οίδημα του μυελού των οστών συνήθως προσβάλλει άνδρες και γυναίκες μέσης ηλικίας [1,17,25-27] σε αναλογία περίπου 3:1. Η εγκυμοσύνη αποτελεί γνωστό παράγοντα κινδύνου για τη νόσο [35,36,37,38]. Εντούτοις, η πλειονότητα των ασθενών με οίδημα του μυελού των οστών εμφανίζουν παρόμοιους παράγοντες κινδύνου με εκείνους της ισχαιμικής νέκρωσης [5]. Η νόσος είναι σπάνια στα παιδιά [39,40,41].

Το σύνδρομο προσβάλλει συχνότερα την άρθρωση του ισχίου [1,25]. Λίγες μόνο αναφορές υπάρχουν για εντόπιση στην άρθρωση του γόνατος [7-16]. Στις υπόλοιπες περιπτώσεις, η άρθρωση του ισχίου ή του γόνατος μπορεί να προσβληθεί στα πλαίσια του μεταναστευτικού οιδήματος του μυελού των οστών, με απρόβλεπτη ακολουθία έναρξης των συμπτωμάτων ή υποτροπής της νόσου. Σε μία σειρά 56 ασθενών, η επίπτωση πολλαπλών εντοπίσεων οιδήματος του μυελού των οστών σε διάφορες περιοχές του σκελετού ήταν 41% [17]. Πέραν της κλασσικής περιγραφής του συνδρόμου μεταναστευτικού οιδήματος του μυελού των οστών στις αρθρώσεις των άκρων, ορισμένοι συγγραφείς έχουν αναφέρει παρόμοιες περιπτώσεις του συνδρόμου στη σπονδυλική στήλη [17,19,42,43].

Κλινική εικόνα

Η κλινική εικόνα χαρακτηρίζεται από οξεία εμφάνιση πόνου σε μία άρθρωση. Συχνά, οι ασθενείς μπορούν και θυμούνται την ακριβή ημέρα έναρξης των συμπτωμάτων τους. Ο πόνος επιδεινώνεται με τη φόρτιση της άρθρωσης και υφίεται με την ανάπαυση.Ο πόνος στην άρθρωση του ισχίου μπορεί να αντανακλά στους γλουτούς, στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης ή στην πρόσθια επιφάνεια του



Εικ. 1. *Επάνω*. Απλή ακτινογραφία λεκάνης-ισχίων στην οποία δεν απεικονίζονται οστικές ανωμαλίες. *Κάτω*. Η μαγνητική τομογραφία σε μετωπιαία διατομή απεικονίζει αυξημένης έντασης σήμα στο άνω πέρας του αριστερού μηριαίου οστού. *Δεξιά*. Στο σπινθηρογράφημα των οστών διαπιστώνεται αυξημένη δραστηριότητα στην περιοχή της αριστερής άρθρωσης του ισχίου.

μηρού. Ο πόνος στην άρθρωση του γόνατος μπορεί να μιμείται πρόσθιο επιγονατιδομηριαίο πόνο [44] ή κάκωση μηνίσκου. Περίπου στο 30% των περιπτώσεων, από το ιστορικό αναφέρεται μία χρονική περίοδος αυξημένης ή ασυνήθιστης σωματικής δραστηριότητας [5]. Οι περισσότεροι ασθενείς με μεταναστευτική παροδική οστεοπόρωση αναφέρουν παλαιότερη κάκωση της άρθρωσης [18,19].

Τρία στάδια έχουν αναφερθεί για το σύνδρομο αυτό, τα οποία αρχικά περιγράφηκαν για την άρθρωση του ισχίου [1]. Το πρώτο στάδιο, χαρακτηρίζεται από ταχεία επιδείνωση του πόνου και περιορισμό της λειτουργικότητας και διαρκεί περίπου 1 μήνα. Το δεύτερο στάδιο χαρακτηρίζεται από πόνο, ο οποίος είναι σταθερός και διαρκεί περίπου 1 με 2 μήνες. Στο στάδιο αυτό, στις απλές ακτινογραφίες διαπιστώνεται οστεοπενία. Στο τρίτο στάδιο, τα συμπτώματα σταδιακά υποχωρούν και οι απλές ακτινογραφίες δείχνουν αποκατάσταση της οστικής πυκνότητας. Το στάδιο αυτό διαρκεί περίπου 4 μήνες. Στο σύνδρομο οιδήματος του μυελού των οστών, το χρονικό διάστημα μεταξύ της έναρξης και της πλήρους υποχώρησης των συμπτωμάτων κυμαίνεται από 4 μέχρι 24 μήνες, με μέσο όρο τους 6 μήνες. Η μεταναστευτική μορφή του συνδρόμου μπορεί να υποτροπιάσει αρκετές φορές κατά τη διάρκεια των 2 πρώτων ετών ή και περισσότερο [45].

Η αντικειμενική εξέταση αποκαλύπτει ευαισθησία και επώδυνο περιορισμό του εύρους κίνησης της προσβεβλημένης άρθρωσης. Συχνά διαπιστώνεται χωλότητα και ανταλγικό βάδισμα. Όταν προσβάλλεται η άρθρωση του γόνατος συχνά διαπιστώνεται διόγκωση της άρθρωσης, ενώ σε σπάνιες περιπτωσεις,

Εικ. 2. *Επάνω*. Απλή ακτινογραφία γόνατος στην οποία δεν απεικονίζονται οστικές ανωμαλίες. Στο σπινθηρογράφημα των οστών διαπιστώνεται αυξημένη τοπικά καθήλωση του ραδιοϊσοτόπου στον έσω μηριαίο κόνδυλο του δεξιού γόνατος. *Κάτω*. Η μαγνητική τομογραφία απεικονίζει μειωμένης έντασης σήμα στον έσω μηριαίο κόνδυλο στην Τ1 ακολουθία και αυξημένη ένταση σήματος στον έσω μηριαίο κόνδυλο στην Τ2 ακολουθία.

η άρθρωση μπορεί να είναι θερμή, οπότε απαιτείται διαφορική διάγνωση από σηπτική αρθρίτιδα [14]. Εκτός από την ισχαιμική νέκρωση και την αντανακλαστική συμπαθητική δυστροφία, στη διαφορική διάγνωση θα πρέπει να συμπεριληφθούν τα κατάγματα, οι όγκοι οστών, η οστεομυελίτιδα, η οστεοαρθρίτιδα και, ιδιαίτερα στην περίπτωση της άρθρωσης του γόνατος, οι κακώσεις των μηνίσκων και ο επιγονατιδομηριαίος πόνος [5,15,44].

Εργαστηριακά ευρήματα

Δεν έχουν αναφερθεί ειδικά εργαστηριακά ευρήματα του οιδήματος του μυελού των οστών. Μόνο για το μεταναστευτικό σύνδρομο έχει αναφερθεί μικρή αύξηση της ταχύτητας καθίζησης των ερυθρών αιμοσφαιρίων [18,19], αύξηση της απέκκρισης στα ούρα του ασβεστίου [19,46], της υδροξυπρολίνης [46] και του φθορίου [46], υποφωσφαταιμία και αυξημένη αλκαλική φωσφατάση στον ορό του αίματος [47].

Απεικονιστικές εξετάσεις

Απλές ακτινογραφίες. Στα αρχικά στάδια οι απλές ακτινογραφίες δεν απεικονίζουν σημαντικές μεταβολές (Εικόνα 1 και 2). Συνήθως, μεταξύ της έναρξης των κλινικών συμπτωμάτων και της εμφάνισης ακτινολογικά οστεοπενίας μεσολαβεί ένα χρονικό διά-

στημα. Ακτινολογικές μεταβολές διαπιστώνονται κατά το δεύτερο στάδιο της νόσου, συνήθως μεταξύ της 4ης και 8ης εβδομάδας από την έναρξη των συμπτωμάτων. Οι απλές ακτινογραφίες δείχνουν ποικίλου βαθμού οστική απώλεια και αραίωση των οστικών δοκίδων, με ασαφή όρια του φλοιού και μερικές φορές πλήρη εξαφάνιση του υποχόνδριου οστού. Σε ασθενείς με βαριά νόσο οι οστικές αλλοιώσεις δημιουργούν ένα «κενό σήματος» [27]. Στις περιπτώσεις προσβολής της άρθρωσης του γόνατος, σχεδόν πάντοτε προσβάλλεται ο έσω και σπανιότερα ο έξω μηριαίος κόνδυλος [13], ενώ δεν αποκλείεται η προσβολή των κνημιαίων κονδύλων [7] ή της επιγονατίδας [9,19,25]. Στην περίπτωση εντόπισης του συνδρόμου στην άρθρωση του ισχίου (Εικόνα 1), ο αυχένας και η κεφαλή του μηριαίου οστού και συχνά η περιτροχαντήριος χώρα και η κοτύλη μπορεί να εμφανίσουν αλλοιώσεις [27]. Σε καμία περίπτωση δεν επηρεάζεται το μεσάρθριο διάστημα και ουδέποτε διαπιστώνονται οστικές διαβρώσεις ή καθίζηση του υποχόνδριου οστού [1].

Σπινθηρογράφημα οστών. Το σπινθηρογράφημα των οστών είναι θετικό από τις πρώτες ημέρες μετά την έναρξη των κλινικών συμπτωμάτων (Εικόνα 1 και 2). Διαπιστώνεται ομοιογενώς αυξημένη καθήλωση του ραδιοϊσοτόπου, σε ολόκληρη την κεφαλή και τον αυχένα του μηριαίου οστού, η οποία επεκτείνεται προς την περιτροχαντήρια χώρα [1,5,27]. Τα ευρήματα αυτά στο σπινθηρογράφημα των οστών σταδιακά μειώνονται, ταυτόχρονα και παράλληλα με τη βελτίωση των κλινικών συμπτωμάτων του ασθενούς [5]. Το σπινθηρογράφημα των οστών είναι εξαιρετικά χρήσιμο για τον έλεγχο ολόκληρου του σώματος και την ανίχνευση συγχρόνων ασυμπτωματικών εστιών της νόσου σε ασθενείς με μεταναστευτικό σύνδρομο οιδήματος του μυελού των οστών [19].

Αξονική τομογραφία. Η αξονική τομογραφία μπορεί να αναδείξει παρόμοια ευρήματα με τις απλές ακτινογραφίες [27]. Στα αρχικά στάδια είναι συνήθως αρνητική (Εικόνα 2), ενώ κατά το δεύτερο στάδιο της νόσου μπορεί να διαπιστωθεί ποικίλου βαθμού εστιακή μείωση της οστικής πυκνότητας.

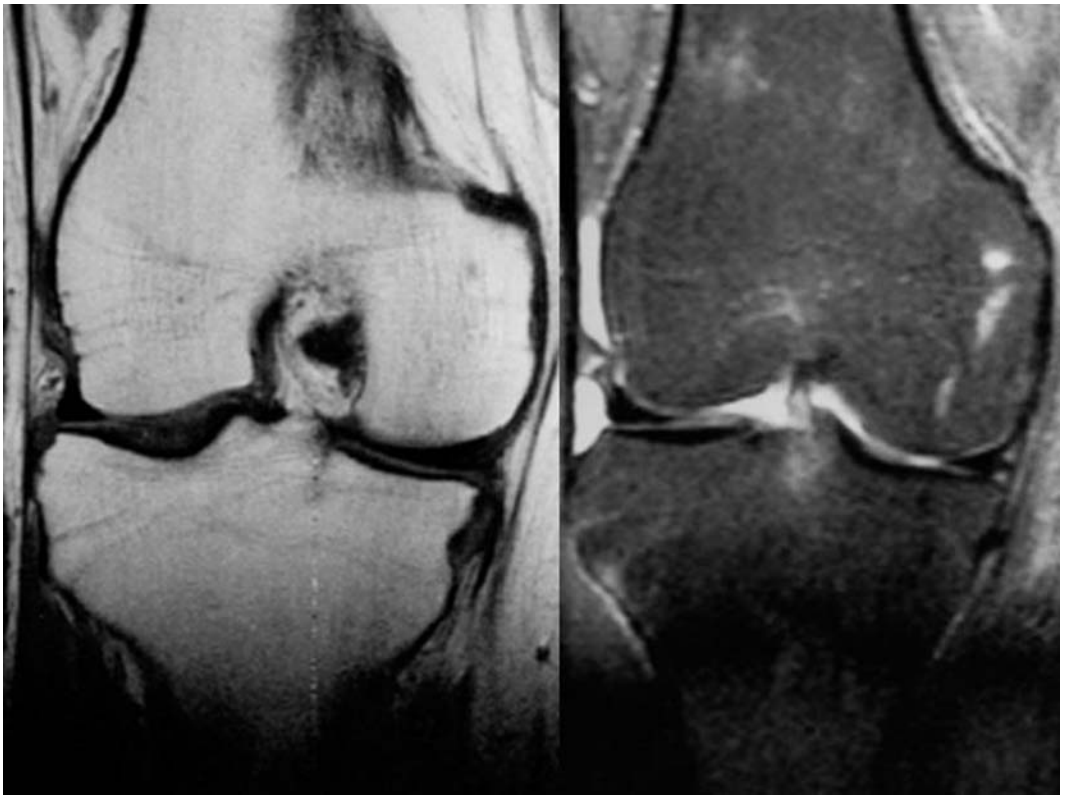
Μαγνητική τομογραφία. Η μαγνητική τομογραφία είναι η μέθοδος εκλογής για τη διάγνωση του οιδήματος του μυελού των οστών σε αρχικά στάδια της νόσου [5,6]. Στις Τ1 ακολουθίες απεικονίζεται χαμηλής εντάσεως σήμα και στις Τ2 υψηλής εντάσεως σήμα (Εικόνα 1 και 2). Ο Bloem [2] περιέγραψε πρώτος τα χαρακτηριστικά στη μαγνητική τομογραφία του οιδήματος του μυελού των οστών στην άρθρωση του ισχίου. Στους ασθενείς αυτούς, οι μεταβολές στη μαγνητική τομογραφία εκτείνονται από τη μηριαία κεφαλή μέχρι την περιτροχαντήριο χώρα, αντίστοιχα με τις θέσεις αυξημένης καθήλωσης του ραδιοϊσοτόπου που διαπιστώνονται στο σπινθηρογράφημα των οστών. Ο Wilson [3] απέδωσε τις μεταβολές αυτές στη μαγνητική τομογραφία στο οίδημα του μυελού των οστών, το οποίο εντούτοις, μετά την ευρεία διάδοση της μαγνητικής τομογραφίας ανιχνεύεται σε μεγάλη ποικιλία νοσημάτων των οστών. Τα ευρήματα στη μαγνητική τομογραφία ποικίλλουν από διάχυτη μέχρι μεμονωμένη εστιακή μεταβολή της εντάσεως του σήματος. Συχνά μπορεί να διαπιστωθεί συλλογή υγρού εντός της άρθρωσης [5,27]. Η ενδοφλέβια χορήγηση σκιαγραφικού μέσου (gadolinium) παράγει αυξημένη ενίσχυση του σήματος το οποίο συνηγορεί υπέρ αυξημένης αγγείωσης [48]. Τα ευρήματα στη μαγνητική τομογραφία διαπιστώνονται 48 ώρες μετά την εμφάνιση των συμπτωμάτων και υποχωρούν περίπου 6 με 8 μήνες μετά [48]. Έχει αναφερθεί μία ταξινόμηση τριών σταδίων βάσει των απεικονιστικών ευρημάτων στη μαγνητική τομογραφία (διάχυτη, εστιακή και υπολειπόμενη), η οποία αντιστοιχεί στα τρία κλινικά στάδια του συνδρόμου τα οποία έχουν αναφερθεί [7].

Παρά το γεγονός ότι η μαγνητική τομογραφία έχει υψηλή ευαισθησία (100%) στη διάγνωση του οιδήματος του μυελού των οστών, η ειδικότητά της είναι χαμηλή [5,6]. Είναι απαραίτητη η διάκριση του συνδρόμου οιδήματος του μυελού των οστών από την ισχαιμική νέκρωση και το σύνδρομο αντανακλαστικής συμπαθητικής δυστροφίας. Στην ακτινολογική διαφορική διάγνωση θα πρέπει επίσης να συμπεριληφθούν τα κατάγματα εκ κοπώσεως και οι οστικές θλάσεις, η οστεομυελίτιδα, η οστεοαρθρίτιδα και οι όγκοι των οστών [5].

Ιστολογία

Οι περισσότερες περιπτώσεις στη βιβλιογραφία αφορούν ιστολογικά δείγματα μετά από αποσυμπίεση δια τρυπανισμού ή μακροσκοπικά παρασκευάσματα μηριαίας κεφαλής μετά από επεμβάσεις ολικής αρθροπλαστικής του ισχίου. Στις επεμβάσεις αποσυμπίεσης του μυελού των οστών διαπιστώθηκαν παθολογικά υψηλές ενδομυελικές πιέσεις (συνήθως της τάξης των 50 έως 90 mmHg), καθώς επίσης και παθολογικά ευρήματα από την ενδοστική φλεβογραφία [4].

Σε αφαλατωμένες τομές διαπιστώνονται παθολογικές περιοχές, οι οποίες αντιστοιχούν στις περιοχές του μυελού στις οποίες απεικονίζεται παθολογικής έντασης σήμα στη μαγνητική τομογραφία [4]. Οι ιστολογικές αλλοιώσεις συνίστανται σε διάχυτες ή στικτές αθροίσεις ενός ομοιογενούς, σκοτεινόχρωμου υγρού, το οποίο περιορίζεται στους διάμεσους ή μεσοκολπικούς χώρους του μυελού. Οι μικρές και μεγαλύτερες αρτηρίες του μυελού του οστού δεν εμφανίζουν παθολογικές αλλοιώσεις ή σχηματισμό θρόμβων [4]. Ο λιπώδης μυελός των οστών εμφανίζει κατακερματισμό



Εικ. 3. Μαγνητική τομογραφία του δεξιού γόνατος ένα χρόνο μετά την αποσυμπίεση του έσω μηριαίου κονδύλου. Στην T1 (*δεξιά*) και την T2-ακολουθία (*αριστερά*) απεικονίζεται φυσιολογικής έντασης σήμα εντός του έσω μηριαίου κονδύλου. Επιπλέον, παρατηρούνται αλλοιώσεις συνεπεία της χειρουργικής αποσυμπίεσης.

των λιποκυττάρων και συγκέντρωση μεγάλων λιπιδιακών κύστεων εντός μίας οιδηματώδους περιοχής [4]. Εντούτοις, άλλοι συγγραφείς δεν έχουν διαπιστώσει εστίες λιπώδους νέκρωσης [49]. Παρατηρείται αντιδραστική ινο-αγγειογένεση, με ινοβλάστες και φλεγμονώδη κύτταρα. Οι οστικές αλλοιώσεις χαρακτηρίζονται από σχεδόν συνεχή νήματα μη ασβεστοποιημένου οστεοειδούς, το οποίο περικλείεται από επενδυματικά κύτταρα ή από ενεργείς οστεοβλάστες. Ενεργής οστεοκλαστική απορρόφηση παρατηρείται σε ποικίλο βαθμό [4,49]. Τα χαρακτηριστικά των πυρηνών των οστεοκυττάρων αποδεικνύουν ότι το οστούν είναι ζωντανό [4]. Εντούτοις, με ιστοχημικές τεχνικές ανίχνευσης της δραστικότητας της γαλακτικής δεϋδρογενάσης (LDH) για τον έλεγχο της ζωτικότητας των οστεοκυττάρων, οι Dunstan και συν. έδειξαν νέκρωση του οστού σε περιπτώσεις οιδήματος του μυελού των οστών [21]. Επίσης, παρατηρείται σύνθεση ανώμαλου δοκιδώδους οστού σε διάφορα στάδια ωρίμανσης και αποτιτάνωσης, το οποίο αντιστοιχεί σε περιοχές αυξημένης οστικής δραστηριότητας. Μικροκατάγματα δε διαπιστώνονται, εντούτοις έχει διαπιστωθεί η παρουσία μικροσκοπικού πώρου ενταφιασμένου σε ακέραιες πυκνές σπογγώδεις οστικές περιοχές [4].

Οι Plenk και συν. [4] με τη χρήση ηλεκτρονικής οστικής ιστομορφομετρίας διαπίστωσαν φυσιολογική ή αυξημένη σχετιζόμενη με την ηλικία οστική πυκνότητα (μεγαλύτερη του 20% οστικό όγκο σε σχέση με τον όγκο του ιστού). Το εύρημα αυτό αποδεικνύει ότι η οστική πυκνότητα είναι φυσιολογική σε ασθενείς με οίδημα του μυελού των οστών. Στην ίδια μελέτη [4] η οστική πυκνομετρία έδειξε μειωμένη μέγιστη συγκέντρωση υδροξυαπατίτη και στροφή προς υπόασβεστοποιημένο οστούν. Οι αλλοιώσεις αυτές μπορεί να είναι η εξήγηση των ακτινοδιαυγάσεων που διαπιστώνονται στις απλές ακτινογραφίες.

Θεραπεία - Πρόγνωση

Οι περισσότεροι συγγραφείς θεωρούν ότι το οίδημα του μυελού των οστών είναι μία αυτο-περιοριζόμενη νόσος, η οποία δε χρειάζεται θεραπευτική

παρέμβαση. Ως εκ τούτου η συνιστώμενη θεραπεία είναι συντηρητική και περιλαμβάνει τον περιορισμό της φόρτισης ή αποφόρτιση και τη χορήγηση αναλγητικών φαρμάκων. Αρκετά φάρμακα και μη χειρουργικές μέθοδοι αντιμετώπισης έχουν αναφερθεί στην προσπάθεια αναστολής της εξέλιξης της νόσου. Αντι-οστεοκλαστικά διφωσφονικά όπως η αλενδρονάτη έχουν χρησιμοποιηθεί με ενθαρρυντικά αποτελέσματα στη θεραπεία του μεταναστευτικού οιδήματος του μυελού των οστών, παρέχοντας σημαντική ανακούφιση από τον πόνο και επιταχύνοντας τη φόρτιση του σκέλους και τη βάδιση [50]. Διάφορες προσπάθειες θεραπείας με αγγειορυθμιστικά φάρμακα, ενδαρθρική έγχυση ή συστηματική χορήγηση κορτικοστεροειδών, καλσιτονίνη [15] ή αναστολέων του συμπαθητικού δεν έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικά [5,17]. Η χειρουργική συμπαθεκτομή και ο νευρικός αποκλεισμός της συμπαθητικής οδού έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί στη θεραπεία του τοπικού και του μεταναστευτικού οιδήματος του μυελού των οστών [7,18,21,26] και, παρά το γεγονός ότι ανακουφίζουν από τον πόνο, δεν επιταχύνουν την ανάνηψη των ασθενών [7].

Παρά το γεγονός ότι οι περισσότεροι ασθενείς με οιδημα του μυελού των οστών έχουν μία αυτοπεριοριζόμενη κλινική πορεία, η διάρκεια των συμπτωμάτων μπορεί να περιορισθεί με χειρουργική αποσυμπίεση δια τρυπανισμών του οστού (Εικόνα 3). Η αποσυμπίεση με τρυπανισμούς είναι μία εναλλακτική θεραπεία, η οποία πραγματοποιείται για την αντιμετώπιση του οιδήματος του μυελού του άνω πέρατος του μηριαίου οστού, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις έντονου πόνου, οι οποίες δεν ανταποκρίνονται στη συντηρητική αγωγή. Ορισμένοι συγγραφείς πιστεύουν ότι η αποσυμπίεση θα πρέπει να γίνεται μόνο σε αρχικά στάδια ισχαιμικής νέκρωσης των οστών [27]. Εντούτοις, άλλοι συνιστούν αποσυμπίεση σε ασθενείς με σύνδρομο οιδήματος του μυελού των οστών, θεωρώντας ότι ο κίνδυνος εξέλιξης σε ισχαιμική νέκρωση μετά από μη χειρουργική θεραπεία είναι σημαντικά μεγαλύτερος από τον κίνδυνο της χειρουργικής αποσυμπίεσης δια τρυπανισμών του οστού. Σε μία απεικονιστική μελέτη με μαγνητική τομογραφία, οι Hofmann και συν. [6] ανέφεραν 9 ασθενείς με μητραυματικό οίδημα του μυελού των οστών σε 10 αρθρώσεις του ισχίου, οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν με αποσυμπίεση δια τρυπανισμών. Όλοι οι ασθενείς εμφάνισαν άμεση υποχώρηση του πόνου και αποκατάσταση της εικόνας στη μαγνητική τομογραφία μετά από 3 μήνες από τη χειρουργική επέμβαση. Με μέσο χρόνο παρακολούθησης 33 μήνες, κανένας ασθενής δεν αναφέρει πόνο, ενώ σε όλους διαπιστώνονται φυσιολογικά ευρήματα στις απλές ακτινογραφίες και στη μαγνητική τομογραφία. Επιπλέον, ο έλεγχος με μαγνητική τομογραφία μετά από την αποσυμπίεση δεν έδειξε υπολειπόμενη νόσο με υποχόνδρια ίνωση ή νεκρωτικές εστίες, όπως συχνά διαπιστώνεται μετά από τη συντηρητική αγωγή [51].

Συμπερασματικά, το οίδημα του μυελού των οστών ή παροδική οστεοπόρωση, είναι μία σπάνια κατάσταση η οποία μπορεί να είναι εντοπισμένη ή μεταναστευτική. Συχνότερα προσβάλλονται οι αρθρώσεις του ισχίου και του γόνατος. Το σύνδρομο αυτό θα πρέπει να διαφοροδιαγνωσθεί από την ισχαιμική οστεονέκρωση και το σύνδρομο αντανακλαστικής συμπαθητικής δυστροφίας. Παρά το γεγονός ότι στις περισσότερες περιπτώσεις η νόσος είναι αυτοπεριοριζόμενη, η χρονική διάρκεια των συμπτωμάτων μπορεί να μειωθεί με τη χειρουργική αποσυμπίεση του μυελού των οστών με τρυπανισμούς.

Correspondence
P.J. Papagelopoulos,
4 Christobasili str.
N. Psychikon, Athens, Greece
E-mail: pjp@hol.gr

Αλληλογραφία:
Π.Ι. Παπαγγελόπουλος
Χρηστοβασίλη 4,
Νέο Ψυχικό, Αθήνα
E-mail: pjp@hol.gr

Βιβλιογραφία

1. Schapira D (1992). Transient osteoporosis of the hip. Sem Arthrit and Rheumat, 22:98-105.
2. Bloem JL (1988). Transient osteoporosis of the hip: MR imaging. Radiology, 167: 753-755.
3. Wilson AJ, Murphy WA, Hardy DC, Totty WG (1988). Transient osteoporosis: transient bone marrow edema? Radiology, 167:757-760.
4. Plenk H Jr, Hofmann S, Eschberger J, Gstettner M, Kramer J, Schneider W, Engel A (1997). Histomorphology and bone morphometry of the bone marrow edema syndrome of the hip. Clin Orthop 334:73-84.
5. Hofmann S (1999). Bone marrow oedema in transient osteoporosis, reflex sympathetic dystrophy and osteonecrosis. In Jacob RP, Fulford P, Horan F, eds. European Instructional Course Lectures, London, The British Editorial Society of Bone and Joint Surgery, 138-151.
6. Hofmann S, Engel A, Neuhold A, et al (1993). Bone-marrow oedema syndrome and transient

osteoporosis of the hip: an MRI-controlled study of treatment by core decompression. J Bone Joint Surg Br 75-B:210-6.
7. Boos S, Sigmund G, Huhle P, Nurbakhsch I (1993). Magnetresonanztomographie der sogenannten transitorischen Osteoporose. Rofo Fortschr Röntgenstr 158(3):201-206.
8. Renier JC (1958). Les algodystrophies du membre inférieir et leur traitement. Rev practicien 8:3835.
9. Corbett M, Colston JR, Tucker AK (1977). Pain in the knee associated with osteoporosis of the patella. Ann Rheum Dis 36:188.
10. Lagier R (1983). Partial algodystrophy of the knee. An anatomico-radiological study of one case. J Rheumatol 10:255.
11. Lechevalier D, Eulry F, Crozes P, et al (1992). Les algodystrophies du genou migratrices in situ. Intérêt de l' imagerie moderne. Rev Rhum Mal Ostéoartic 59:29.
12. Festini V (1996). A case from practice. Transient regional osteoporosis of the right knee. Schweiz Rundsch Med Prax 16;85(3):68-9.
13. Parker RK, Ross GJ, Urso JA (1997). Transient osteoporosis of the knee. Skeletal Radiol 26(5):306-9.
14. McAlindon TE, Ward SA, MacFarlane D, Mathews JA (1993). Transient regional osteoporosis presenting as a septic arthritis. Postgrad Med 69(817):871-3.
15. Doury P, Delahaye RP, Pattin S, Metges PJ (1978). Highly localized transient osteoporosis of the knee. Arthritis Rheum 21(8):992-3.
16. Fertakos RJ, Swayne LC, Colston WC (1995). Three-phase bone imaging in bone marrow edema of the knee. Clin Nucl Med 20(7):587-90.
17. Lakhanpal S, Ginsburg WW, Luthra HS, Hunder GG (1987). Transient regional osteoporosis: a study of 56 cases and review of the literature. Ann Intern Med 106:444-50.
18. Mailis A, Inman R, Pham D (1992). Transient migratory osteoporosis: A variant of reflex sympathetic dystrophy? Report of three cases and literature review. J Rheumatol 19:758.
19. Banas MP, Kaplan FS, Fallon MD et al (1990). Regional migratory osteoporosis. A case report and review of the literature. Clin Orthop 250:303.
20. Glockner JF, Sundaram M, Pierron RL (1998). Radiologic case study. Transient migratory osteoporosis of the hip and knee. Orthopedics 21(5):594-6.
21. Dunstan CR, Evans RA, Somers NM (1992). Bone death in transient regional osteoporosis. Bone 13(2):161-5.
22. Lequesne M, Kerboull M, Bensasson M et al (1977). Partial transient osteoporosis. Skel Radiol 2:1.
23. Turner DA, Templeton AC, Selzer PM, Rosenberg AG, Petasnick JP (1989). Femoral capital osteonecrosis: MR finding of diffuse marrow abnormalities without focal lesions. Radiology 171:135-40.
24. Resniek D, Niwayama G. Osteororosis (1995). In Resniek D ed. Diagnosis of Bone and Joint Disorders. 3rd edition. Philadelphia, WB sauders, pp 1802-1812.
25. Pantazopoulos T, Exarchou E, Hartofilakidis-Garofalidis (1973). Idiopathic transient osteoporosis of the hip. J. Bone and Joint Surg., 55-A:315-321.
26. Lequesne M (1968). Transient osteoporosis of the hip. A nontraumatic variety of Sudeck' atrophy. Ann Rheumat Dis 27:463-471.
27. Guerra JJ, Steinberg ME (1995). Distinguishing transient osteoporosis from avascular necrosis of the hip. J Bone Joint Surg Am 77-A:616-24.
28. Jones JPJ (1997). Osteonecrosis and bone marrow edema syndrome: similar etiology but a different pathogenesis. In: Urbaniac JR, Jones JPJ, eds. Osteonecrosis: etiology, diagnosis and treatment. Rosemont, Illinois: American Academy of Orthopedic Surgeons, 181-9.
29. Dilhmann W, Delling G (1984). Ist die transitorische Hüftosteoporose eine transitorische Osteonecrose? Z Reumatol 44:82-6.
30. Hofmann S, Falka V, Kramer J, et al (1996). The bone marrow edema syndrome of the hip and its relationship to avascular necrosis and reflex sympathetic dystrophy of the hip. Baillieres Clin Orthop 2:291-315.
31. Arlet J, Ficat P (1964). Forage-biopsie de la tete femorale dans l' osteonecrose primitive. Observations histologiques portant sur huit forages. Rev Rhumat 31:257-264.
32. Ficat RP (1985). Idiopathic bone necrosis of the femoral head: Early diagnosis and treatment. J Bone Joint Surg 67B:3-9.
33. Koo KH, Jeong ST, Jones JP Jr (1999). Borderline necrosis of the femoral head. Clin Orthop 358:158-65.
34. Van Veldhuizen PJ, Neff J, Murphey MD, Bodensteiner D, Skikne BS (1993). Decreased fibrinolytic potential in patients with avascular necrosis and transient osteoporosis of the hip. Am J Hematol 44(4):243-8.
35. Beaulieu J, Razzano CD, Levine RB (1976). Transient osteoporosis of the hip in pregnancy. Review of the literature and a case report. Clin

Orthop 115:165-168.
36. Brodell JD, Burns JE Jr, Heiple KG (1989). Transient osteoporosis of the hip in pregnancy. Two cases complicated by pathological fracture. J. Bone and Joint Surg 71-A: 1252-1257.
37. Curtiss PH, Kincaid WE (1959). Transient demineralization of the hip in pregnancy. A report of three cases. J Bone Joint Surg 41A:1327-1333.
38. Longstreth PL, Malinak LR, Hill CS Jr (1973). Transient osteoporosis of the hip in pregnancy. Obstet And Gynec 41:563-569.
39. Nicol RO, Williams PF, Hill DJ (1984). Transient osteopenia of the hip in children. J. Pediat. Orthop. 4:590-592.
40. Nishiyama K, Sakamaki T (1992). Transient osteopenia of the hip joint in children. Clin Orthop 275:199-203.
41. Exner GU, Prader A, Elsasser U, Anliker M (1984). Idiopathic osteoporosis in a three-year-old girl. Follow-up over a period of 6 years by computed tomography bone densitometry (CT). Helv Paediatr Acta 39(5-6):517-28.
42. Mavihac V, Murray TM, Hodsman AB, Robert NJ, Sutton RAL (1986). Regional migratory osteoporosis of the lower extremities with vertebral osteoporosis. Bone 7:343.
43. Shifrin LZ, Reis ND, Zinman H, Besser MI (1987). Idiopathic transient osteoporosis of the hip. J. Bone and Joint Surg 69B:769.
44. Papagelopoulos PJ, Sim FH (1997). Patellofemoral pain syndrome. Diagnosis and Management. Orthopedics 20(2): 148-157.
45. Arnstein AR (1972). Regional osteoporosis. Orthop Clin North Am 3:585.
46. Jacox RF, Waterhouse C, Taves DR (1982). Transient painful osteolysis-a metabolic study. J Rheumatol 9:279.
47. Gerster JC, Jaeger P, Gobelet C, et al (1986). Adult sporadic hypophosphatemic osteomalacia presenting as regional migratory osteoporosis. Arthritis Rheum 29:688.
48. Hofmann S, Kramer J, Plenk H, Kneeland JB (1997). Imaging of osteoporosis. In: Urbanak JR, Jones JP, eds. Osteonecrosis: etiology, diagnosis and treatment. Rosemont, Illinois: American Academy of Orthopedic Surgeons, 213-14.
49. McCarthy EF. The pathology of transient regional osteoporosis. Iowa Orthop J 18:35-42.
50. Samdani A, Lachman E, Nagler W (1998). Transient osteoporosis of the hip during pregnancy: a case report. Am J Phys Med Rehabil 77(2):153-6.
51. Grimm J, Higer HP, Benning R, Meairs S (1991). MRI of transient osteoporosis of the hip. Arch Orthop Trauma Surg 110:98-102.

ΟΣΤΟΥΝ (2004) 15 (4): 266-272 Ανασκόπηση

Νόσος Erdheim-Chester. Μία σπάνια λιποκοκκιωμάτωση

Α.Φ. ΜΑΥΡΟΓΕΝΗΣ[1], Ε.Α. ΜΗΤΣΙΟΚΑΠΑ[2], Ο.Δ. ΣΑΒΒΙΔΟΥ[3], Π. ΛΙΑΝΤΗΣ[1], Κ. ΚΑΤΕΡΟΣ[4], Π.Ι. ΠΑΠΑΓΓΕΛΟΠΟΥΛΟΣ[1]

[1]Α' Ορθοπαιδική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, ΑΤΤΙΚΟΝ Νοσοκομείο
[2]Ορθοπαιδική Κλινική, Νοσοκομείο Καρπενησίου
[3]Ορθοπαιδική Κλινική, Θριάσσειον Νοσοκομείο
[4]Ορθοπαιδική Κλινική, Νοσοκομείο Λειβαδιάς

Περίληψη

Το 1930, ο William Chester περιέγραψε μία άτυπη, διάχυτη λιποκοκκιωμάτωση, αγνώστου αιτιολογίας, με χαρακτηριστικές σκελετικές και εξωσκελετικές εκδηλώσεις. Μέχρι σήμερα, η αιτιολογία της νόσου Erdheim-Chester παραμένει άγνωστη. Οι διαταραχές του μεταβολισμού των λιπιδίων φαίνεται ότι παίζουν σημαντικό ρόλο στην αιτιοπαθογένεια της νόσου. Τα απεικονιστικά και ιστολογικά ευρήματα της νόσου είναι χαρακτηριστικά. Ο σκοπός του άρθρου αυτού είναι η παρουσίαση της κλινικής εικόνας, των ακτινολογικών και ιστολογικών ευρημάτων της νόσου Erdheim-Chester και η συζήτηση της διαφορικής διάγνωσης, της θεραπείας και της πρόγνωσης των ασθενών.

Λέξεις κλειδιά: Νόσος Erdheim-Chester, Λιποκοκκιωμάτωση

Erdheim-Chester disease. A rare lipoid granulomatosis

A.F. MAVROGENIS[1], E.A. MITSIOKAPA[2], O.D. SAVVIDOU[3], P. LIANTIS[1], K. KATEROS[4], P.J. PAPAGELOPOULOS[1]

[1]1st Department of Orthopaedic Surgery, Athens University Medical School, ATTIKON Hospital,
[2]Orthopaedic Department, Karpenissi Hospital,
[3]Orthopaedic Department, Thriassion Hospital,
[4]Orthopaedic Department, Libadia Hospital

Summary

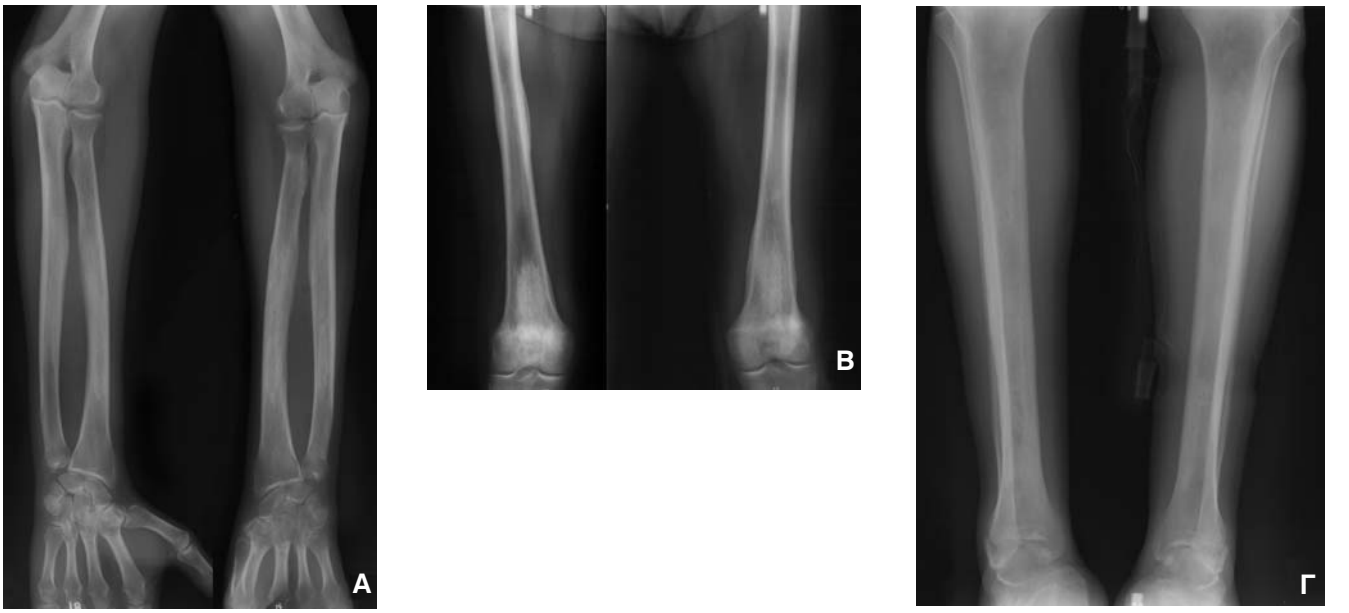
In 1930, William Chester first described an unusual diffuse "lipogranulomatosis" of unknown origin, associated with osseous and extra-osseous manifestations. The etiology of Erdheim-Chester disease still remains unknown, although a pathologically high turnover of low-density lipoproteins seems to play an important role in the pathogenesis of the disease. Imaging and histologic findings are characteristic. The purpose of this article is to outline the clinical, imaging and histologic features of this rare lipoid granulomatosis and to discuss the differential diagnosis, treatment and prognosis of patients with Erdheim-Chester disease. Recognition of this entity will allow better assessment of its true incidence, therapeutic options and prognosis.

Keywords: Erdheim-Chester Disease, Lipoid Granulomatosis

Εισαγωγή

Το 1930, ο William Chester περιέγραψε τις πρώτες δύο περιπτώσεις μίας άτυπης, διάχυτης λιποκοκκιωμάτωσης, η οποία χαρακτηριζόταν από προσβολή των οστών, ίνωση και κλινικά και παθολογοανατομικά ευρήματα διαφορετικά από εκείνα της νόσου των Hand-Christian και της συστηματικής λιπιδωμάτωσης [1]. Το 1972, ο Jaffe περιέγραψε μία τρίτη περίπτωση ασθενούς με τα ίδια κλινικά και ιστολογικά χαρακτηριστικά και αναφέρθηκε στο μοναδικό αυτό σύνδρομο με την ονομασία «Νόσος των Erdheim-Chester» προς τιμήν του Jakob Erdheim, δασκάλου του Chester [2].

Η νόσος Erdheim-Chester είναι μία σπάνια μορφή ιστιοκύττωσης, η οποία χαρακτηρίζεται από μη-Langerhans αφρώδη ιστιοκύτταρα και αμφοτερόπλευρες, συμμετρικές εστίες σκλήρυνσης στα μακρά οστά των άκρων [3,4]. Από την αρχική περιγραφή της νόσου από τον Chester, λιγότερες από 100 περιπτώ-



Εικ. 1Α-Γ. Άνδρας 51 ετών με νόσο Erdheim-Chester. **(Α)** Σε προσθιοπίσθια προβολή παρατηρούνται συμμετρικές ενδομυελικές σκληρύνσεις και πάχυνση του φλοιού στις διαφύσεις των οστών του αντιβραχίου αμφοτερόπλευρα. **(Β)** Πυκνή ενδομυελική σκλήρυνση στη διάφυση και τις μεταφύσεις και των δύο μηριαίων οστών, με έντονη δοκίδωση των οστών και πυκνή περιοστική αντίδραση. **(Γ)** Διάσπαρτες ενδομυελικές σκληρυντικές εστίες και στις δύο κνήμες.

σεις έχουν αναφερθεί στη διεθνή βιβλιογραφία [5].

Παρά το γεγονός ότι η αιτιολογία της νόσου Erdheim-Chester παραμένει άγνωστη, οι παθολογικά υψηλές συγκεντρώσεις των χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (LDL) του ορού φαίνεται ότι παίζουν σημαντικό ρόλο στην αιτιοπαθογένεια της νόσου [6]. Η νόσος Erdheim-Chester συνήθως προσβάλλει ενήλικες της λευκής φυλής, μέσης ηλικίας 54 ετών (εύρος 21-76 ετών) [7]. Η επίπτωση της νόσου είναι κατά 2.7 φορές μεγαλύτερη στους άνδρες συγκριτικά με τις γυναίκες [8].

Κλινική εικόνα

Η κλινική πορεία της νόσου ποικίλλει από 5 μήνες μέχρι 10 χρόνια από την έναρξη των συμπτωμάτων [9,10]. Τα χαρακτηριστικά κλινικά σημεία και συμπτώματα είναι αποτέλεσμα της διήθησης των ιστών από ιστιοκύτταρα. Η κλινική εικόνα δεν είναι ειδική, ενώ τα κλινικά σημεία και συμπτώματα μπορεί να οδηγήσουν σε εσφαλμένη διάγνωση ή στη διάγνωση άλλης ιστιοκυτταρικής διαταραχής. Σε μία σειρά 59 ασθενών [4] ο οστικός πόνος ήταν το συχνότερο σύμπτωμα της νόσου (28 ασθενείς), ενώ σε μερικούς (7 ασθενείς) ήταν το μοναδικό σύμπτωμα. Στην ίδια σειρά ασθενών [4] συστηματικά συμπτώματα όπως πυρετός, απώλεια σωματικού βάρους και μυϊκή αδυναμία παρατηρήθηκαν σε 11 ασθενείς. Ο οστικός πόνος εντοπίζεται στους περιαρθρικούς ιστούς και είναι ήπιος, αλλά συνεχής. Η συχνότερη εντόπιση του πόνου είναι η άρθρωση του γόνατος λόγω της προσβολής του μηριαίου οστού και της κνήμης.

Ο αιματολογικός έλεγχος των ασθενών με νόσο Erdheim-Chester σε ποσοστό περίπου 15% των περιπτώσεων αποκαλύπτει διαταραχή του μεταβολισμού των λιπιδίων και σε μερικές περιπτώσεις ήπια αναιμία, αύξηση της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) και της ταχύτητας καθίζησης των ερυθρών αιμοσφαιρίων (ΤΚΕ) [11].

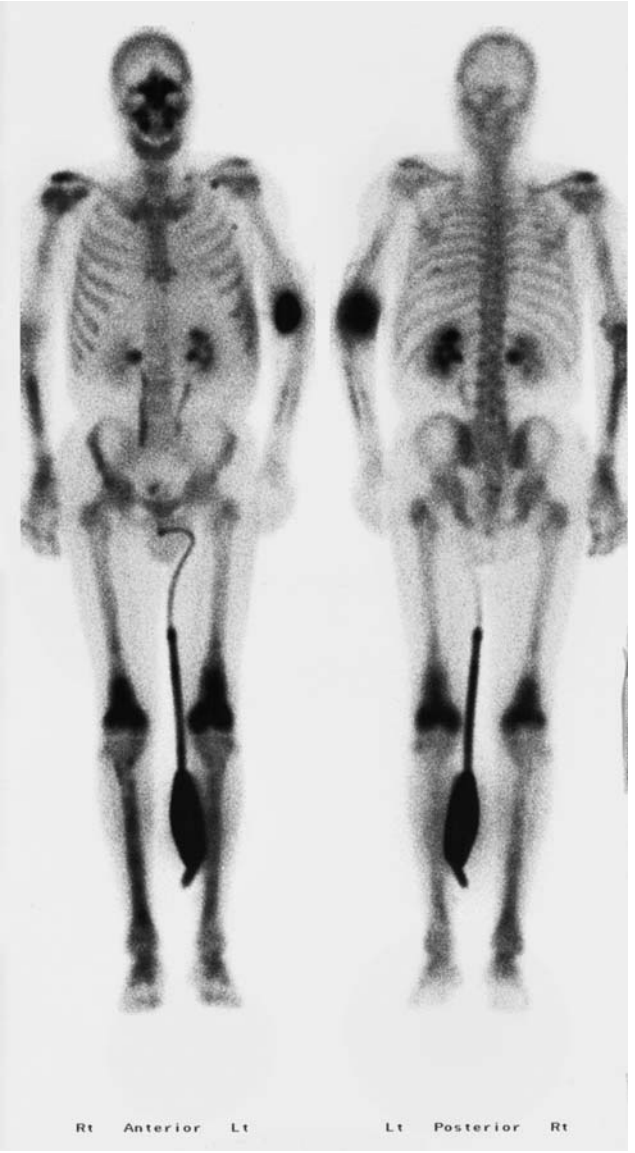
Σε ορισμένους ασθενείς οι εξωσκελετικές εκδηλώσεις της νόσου μπορεί να είναι περισσότερο έντονες από την προσβολή των οστών. Σε ποσοστό περίπου 40 με 50% των περιπτώσεων διαπιστώνεται προσβολή σχεδόν όλων των οργάνων, συμπεριλαμβανομένων των πνευμόνων, του περικαρδίου, του δέρματος, των οφθαλμικών κόγχων και του οπισθοπεριτοναϊκού χώρου [11]. Τα ενδομυϊκά λιποκοκκιώματα αποτελούν σπάνια εκδήλωση της νόσου Erdheim-Chester [11,12]. Αρτηριακή υπέρταση, εξόφθαλμος και άποιος διαβήτης λόγω διήθησης της υπόφυσης μπορεί επίσης να παρατηρηθούν. Χρόνια λιποκοκκιωματώδης πυελονε-

φρίτιδα, καρδιακή ανεπάρκεια λόγω διήθησης του μυοκαρδίου και του περικαρδίου από αφρώδη ιστιοκύτταρα, ιστιοκυτταρικές διηθήσεις του δέρματος, χρόνια οστικά συρίγγια, αρθροπάθειες, πολλαπλές εγκεφαλικές μάζες, περιοδοντίτιδα και ηπατοσπληνομεγαλία έχουν επίσης αναφερθεί. Σε σπανιότερες περιπτώσεις μπορεί επίσης να παρατηρηθούν πνευμονία, νυσταγμός, παραπάρεση, ακράτεια ούρων και διαταραχές ή απώλεια της όρασης [4,8,13].

Οι οπισθοπεριτοναϊκές ιστιοκυτταρικές διηθήσεις της νόσου Erdheim-Chester συνήθως εντοπίζονται στην ανώτερη μοίρα του οπισθίου περιτοναίου και στο περινεφρικό λίπος, ενώ σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να περικλείουν τα επινεφρίδια ή/και να επεκτείνονται προς το μεσοθωράκιο και τη θωρακική κοιλότητα [9,14]. Τα οπισθοπεριτοναϊκά ξανθοκοκκιώματα διακρίνονται από τα φλεγμονώδη ινοσαρκώματα από την ανίχνευση μεγάλου αριθμού αφρωδών ιστιοκυττάρων, τη σχετική απουσία πλασματοκυττάρων και την απουσία πυρηνικής ατυπίας. Η διάκριση από την ιδιοπαθή οπισθοπεριτοναϊκή ίνωση βασίζεται στην παρουσία άφθονων αφρωδών ιστιοκυττάρων και την απουσία πλασματοκυττάρων και αγγειΐτιδας [15]. Η ιδιοπαθής οπισθοπεριτοναϊκή ίνωση, ανεξαρτήτου αιτιολογίας, μπορεί να σχετίζεται με την εμφάνιση χαμηλής οσφυαλγίας ή, συχνότερα, κοιλιακού πόνου [16-18]. Εντούτοις, ακόμη και στις περιπτώσεις όπου το οπίσθιο περιτόναιο και οι νεφροί έχουν προσβληθεί από τη νόσο (17/59 ασθενείς) [4] σπανίως εκδηλώνονται κλινικά συμπτώματα όπως δυσουρία, κοιλιακός πόνος, αποφρακτική νεφρική νόσος και ψηλαφητή διόγκωση των νεφρών, ενώ η εμφάνιση οσφυαλγίας δεν αναφέρεται συχνά στην κλινική πορεία της νόσου. Μόνο 23 ασθενείς με οπισθοπεριτοναϊκή νόσο Erdheim-Chester, εκ των οποίων οι 13 είχαν μόνο εστιακή ξανθοκοκκιωμάτωση στο οπίσθιο περιτόναιο, έχουν αναφερθεί [4,15,19,20].

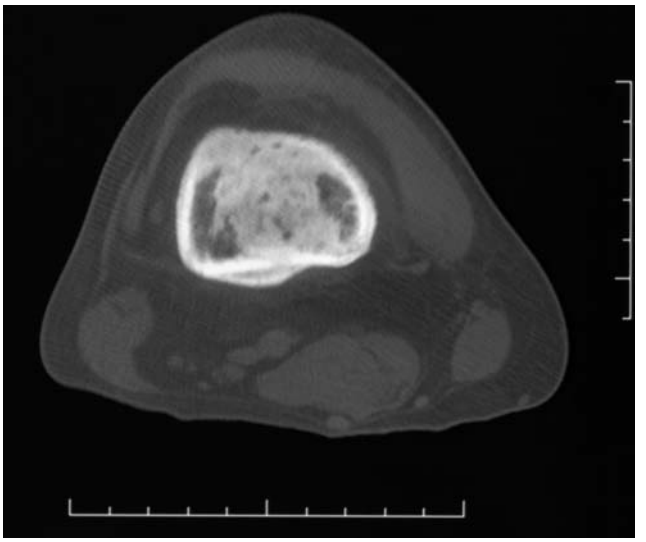
Ακτινολογικά χαρακτηριστικά

Τα ακτινολογικά ευρήματα της αμφοτερόπλευρης συμμετρικής μυελικής σκλήρυνσης και τα ιστολογικά χαρακτηριστικά της νόσου Erdheim-Chester είναι χαρακτηριστικά [4,7]. Σε τυπικές περιπτώσεις, η νόσος Erdheim-Chester προσβάλλει τα μακρά οστά των άκρων και χαρακτηρίζεται ακτινολογικά από αμφοτερόπλευρες συμμετρικές ενδομυελικές σκληρυντικές εστίες σε συνδυασμό με πάχυνση του φλοιού και τραχεία, ανώμαλη δοκίδωση των οστών. Οι οστικές αλλοιώσεις της νόσου χαρακτηριστικά εντοπίζονται στις διαφύσεις και τις μεταφύσεις των μακρών αυλοειδών οστών, με σχετική μη προσβολή των επιφύσεων (Εικόνα 1Α-Γ). Εντούτοις, οι Bancroft και Berquist πρόσφατα περιέγραψαν μία περίπτωση ασθενούς με μερική προσβολή και των επιφύσεων των μακρών οστών [21].



Εικ. 2. Στο σπινθηρογράφημα των οστών με ^{99m}Tc MDP παρατηρείται αυξημένη καθήλωση του ραδιοϊσοτόπου στα μακρά οστά των άνω και κάτω άκρων αμφοτερόπλευρα. Επιπλέον, παρατηρείται αυξημένη καθήλωση του ραδιοϊσοτόπου στα οστά του κρανίου, με εντονότερη πρόσληψη στην περιοχή των παραρρινίων κόλπων.

Τα κλινικά συμπτώματα από τα οστά είναι ήπια ή απουσιάζουν τελείως και το σπινθηρογράφημα των οστών είναι πολύ χρήσιμο στην ανίχνευση όλων των σκελετικών εντοπίσεων της νόσου [22]. Στο σπινθηρογράφημα των οστών διαπιστώνεται αυξημένη καθήλωση του ραδιοϊσοτόπου στις θέσεις αντίστοιχα με τις περιοχές ενδομυελικής σκλήρυνσης που διαπι-



Εικ. 3. Η αξονική τομογραφία απεικονίζει πυκνή ενδομυελική σκλήρυνση, έντονη και ανώμαλη μορφολογία των οστικών δοκίδων και διάχυτη πάχυνση του φλοιού της κάτω μεταφύσεως του δεξιού μηριαίου οστού, καθώς και πυκνή περιοστική αντίδραση στην οπίσθια επιφάνεια του οστού.

Εικ. 4. Στην αξονική τομογραφία κοιλίας παρατηρείται οπισθοπεριτοναϊκή μάζα μαλακών μορίων, η οποία περιβάλλει την αορτή και τους δύο νεφρούς όπως και μικρού βαθμού υδρονέφρωση.

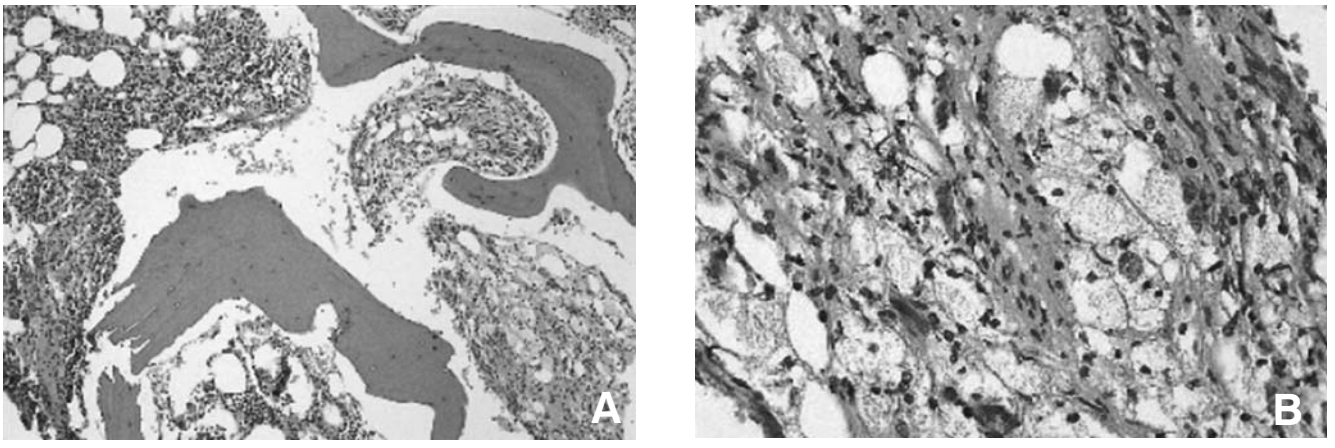
στώνονται ακτινολογικά (Εικόνα 2) [23,24]. Τα ραδιοϊσότοπα ^{99m}Tc και ^{67}Ga καθηλώνονται στις περιοχές των οστικών αλλοιώσεων, αλλά στο σπινθηρογράφημα του μυελού με χλωριούχο ^{111}In και ^{99m}Tc κολλοειδές του θείου, οι προσβεβλημένες περιοχές εμφανίζουν φωτοπενία [25].

Η αξονική τομογραφία συνήθως απεικονίζει πυκνές ενδομυελικές οστεοσκληρυντικές εστίες, τραχεία δοκίδωση, διάχυτη πάχυνση του φλοιού και έντονη περιοστική αντίδραση (Εικόνα 3). Εντούτοις, η μαγνητική τομογραφία είναι περισσότερο ευαίσθητη εξέταση συγκριτικά με την αξονική τομογραφία στην εκτίμηση των οστικών και των εξωσκελετικών εντοπίσεων της νόσου [26].

Στη μαγνητική τομογραφία, η νόσος Erdheim-Chester χαρακτηρίζεται από ανομοιογενή απεικόνιση σήματος στα μακρά οστά λόγω των ιστιοκυτταρικών διηθήσεων και της ίνωσης. Η εικόνα δεν είναι ειδική και χαρακτηρίζεται από χαμηλής εντάσεως σήμα στις T1 προβολές και ανομοιογενές σήμα χαμηλής και υψηλής εντάσεως στις T2 προβολές. Επιπλέον, στις T2 προβολές και με την τεχνική καταστολής του λίπους παρατηρείται μικτής εντάσεως σήμα, με απουσία των χαρακτηριστικών καταστολής του λίπους στο διηθημένο από ιστιοκύτταρα μυελό, και φυσιολογική καταστολή του λίπους στις περιοχές του υγιούς, μη διηθημένου ωχρού (λιπώδους) μυελού των οστών [27]. Η ένταση του σήματος στη μαγνητική τομογραφία δεν είναι παθογνωμονική και, συνεπώς, η συσχέτιση των ευρημάτων της μαγνητικής τομογραφίας με εκείνα των απλών ακτινογραφιών είναι απαραίτητη για τη σωστή διάγνωση. Παλαιότερες μελέτες [21-23,25] έχουν αναφέρει τοπική καθήλωση και απεικόνιση του σκιαγραφικού μέσου (gadolinium) για χρόνο έως και 2 εβδομάδες από τη χορήγηση και θεωρήθηκε ότι αυτό ήταν αποτέλεσμα της αυξημένης πρόσληψης και διατήρησης του φαρμάκου από τα ιστιοκύτταρα.

Η ακτινολογική διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει τη συστηματική μαστοκύττωση, τη φθορίωση, τη μεταπλασία του μυελού των οστών, τα κακοήθη λεμφώματα, τους μεταστατικούς όγκους των οστών, τις βλενοπολυσακχαριδώσεις, τη νόσο Paget, τις τοξικές οστεοαρθροπάθειες, τη νόσο Engelmann (προοδευτική διαφυσιακή δυσπλασία των ενηλίκων) και τις θησαυρισμώσεις όπως η νόσος Gaucher, η νόσος Niemann-Pick και το σύνδρομο Fabry [7,13].

Η αξονική τομογραφία κοιλίας μπορεί να αναδείξει υδρονέφρωση, διόγκωση των νεφρών, οπισθοπεριτοναϊκές και πυελικές διηθήσεις (Εικόνα 4). Η μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου σε ασθενείς με νευρολογική συμπτωματολογία, συνήθως απεικονίζει αλλοιώσεις αυξημένης έντασης σήματος στις T2 προβολές και συχνά διατήρηση του σκιαγραφικού μέσου (gadolinium) στις θέσεις αυξημένης καθήλωσης. Οι αλλοιώσεις αυτές εντοπίζονται συχνότερα στο ε-



Εικ. 5Α-Β. (Α) Σε χαμηλή μεγέθυνση, μικροφωτογραφία οστικής βιοψίας από βλάβη στο κάτω πέρας του μηριαίου οστού. Παρατηρείται σκληρυντικό οστούν, το οποίο περιβάλλεται από ερυθρό μυελό των οστών με αθροίσεις αφρωδών ιστιοκυττάρων και λεμφοκυττάρων. **(Β)** Σε υψηλή μεγέθυνση, παρατηρούνται τα αφρώδη ιστιοκύτταρα, ίνωση και αλλοιώσεις χρονίας φλεγμονής.

γκεφαλικό στέλεχος και τη γέφυρα. Τα ευρήματα μπορεί να μιμούνται απομυελινωτική νόσο του κεντρικού νευρικού συστήματος όπως η σκλήρυνση κατά πλάκας. Τα ευρήματα στη μαγνητική τομογραφία των ασθενών με άποιο διαβήτη ποικίλλουν. Στις περιπτώσεις αυτές, συνήθως δεν παρατηρούνται δομικές ανωμαλίες της υπόφυσης, ενώ έχουν αναφερθεί απουσία της φυσιολογικής αυξημένης έντασης σήματος στις Τ1 προβολές του οπισθίου λοβού της υπόφυσης και διόγκωση του μίσχου της [28].

Ιστολογικά χαρακτηριστικά

Η βιοψία και ιστολογική εξέταση θα επιβεβαιώσει την κλινική και ακτινολογική διάγνωση της νόσου Erdheim-Chester. Η πλέον διαγνωστική βιοψία είναι η οστική βιοψία από την περιοχή των οστικών αλλοιώσεων και η οπισθοβολβική βιοψία. Από την ιστολογική εξέταση του υλικού της βιοψίας διαπιστώνεται η παρουσία αθροίσεων αφρωδών ιστιοκυττάρων με λιπίδια στο κυτταρόπλασμά τους και ποικίλου βαθμού ίνωση και αλλοιώσεις χρόνιας φλεγμονής. Επιπλέον, στις οστικές βιοψίες διαπιστώνεται σκλήρυνση των οστών (Εικόνα 5Α και Β). Τα ιστιοκύτταρα της νόσου Erdheim-Chester εκφράζουν στην επιφάνεια της κυτταρικής τους μεμβράνης το αντιγόνο CD68, το οποίο συνηγορεί υπέρ του ιστιοκυτταρικού φαινοτύπου της νόσου, ενώ, σε αντίθεση με την ιστιοκύττωση Langerhans, στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο δεν ανιχνεύονται τα χαρακτηριστικά κοκκία του Birbeck και τα κύτταρα δεν εκφράζουν το αντιγόνο CD1a. Εντούτοις, σε ποικίλο βαθμό μπορεί να εκφράζουν την πρωτεΐνη S-100 [4,5,11,29].

Η περαιτέρω έρευνα και αναζήτηση άλλων ανοσοϊστοχημικών δεικτών, οι οποίοι χαρακτηρίζουν υποτύπους των ιστιοκυττάρων μπορεί να είναι χρήσιμη στη διάγνωση ειδικών συνδρόμων ιστιοκυττάρωσης όπως η ιστιοκύττωση του Langerhans και η νόσος Erdheim-Chester [5].

Διαφορική διάγνωση

Η σχέση μεταξύ της νόσου Erdheim-Chester με της ιστιοκύττωσης Langerhans (παλαιότερα γνωστή ως ιστιοκύττωση Χ, η οποία περιλαμβάνει τις νόσους Letterer-Siewe, Hand-Schuller-Christian και το ηωσινόφιλο κοκκίωμα) έχουν επαρκώς μελετηθεί κατά το παρελθόν [7]. Η ιστιοκύττωση Langerhans προσβάλλει κατεξοχήν παιδιά και νέους ενήλικες, ενώ η νόσος Erdheim-Chester ενήλικες, μέσου όρου ηλικίας 54 ετών κατά το χρόνο της διάγνωσης [10,21,30]. Οστική συμμετοχή παρατηρείται και στις δύο νόσους. Χαρακτηριστικά, η νόσος Erdheim-Chester προσβάλλει τα μακρά οστά των άκρων, με την εμφάνιση αμφοτερόπλευρων και συμμετρικών, κατεξοχήν οστεοσκληρυντικών αλλοιώσεων. Η ιστιοκύττωση Langerhans προσβάλλει επίσης τα μακρά οστά, αλλά μπορεί να προσβάλλει και τα πλατέα οστά και τα οστά του αξονικού σκελετού, ενώ οι βλάβες είναι κατεξοχήν οστεολυτικές και δεν εντοπίζονται συμμετρικά στο σκελετό.

Εντούτοις, φαίνεται ότι η ιστιοκύττωση Langerhans και η νόσος Erdheim-Chester έχουν παρόμοια ακτινολογικά χαρακτηριστικά. Έχει αναφερθεί, ότι η ιστιοκύττωση Langerhans, ενώ σε αρχικά στάδια χαρακτηρίζεται από οστεόλυση, σε μεταγενέστερα στάδια μπορεί ακτινολογικά να διαπιστώνεται σκλήρυνση των

οστών. Επίσης, σε μία περίπτωση ασθενούς με νόσο Erdheim-Chester διαπιστώθηκε ακτινολογικά οστική απορρόφηση, η οποία έδινε εικόνα οστεοσκλήρυνσης [31]. Οι Miller και συν. [14] ανέφεραν μία περίπτωση ασθενούς με νόσο Erdheim-Chester, ο οποίος αρχικά εμφάνισε οστεολυτικές αλλοιώσεις, ενώ περίπου 4 χρόνια αργότερα εμφάνισε σκληρυντικές οστικές αλλοιώσεις. Οι Dalinka και συν. [32] ανέφεραν τρεις περιπτώσεις ασθενών με νόσο Erdheim-Chester με μεμονωμένη εντόπιση της νόσου στις θωρακικές πλευρές, χωρίς ευρήματα από τα μακρά οστά. Οι Waite και συν. [24] παρουσίασαν απλές ακτινογραφίες με τυπική ακτινολογική εικόνα νόσου Erdheim-Chester, με αμφοτερόπλευρες οστεοσκληρυντικές εστίες στα μηριαία και κνημιαία οστά, σε ασθενείς στους οποίους η ιστολογική εξέταση (μετά οστική βιοψία) έδειξε ιστιοκύττωση Langerhans, ενώ στο ηλεκτρονικό διαπιστώθηκαν χαρακτηριστικά κοκκία του Langerhans και σε ανοσοϊστοχημικές μελέτες θετική πρωτεΐνη S-100. Από τα παραπάνω προκύπτει ότι πιθανώς τα διαγνωστικά κριτήρια της νόσου Erdheim-Chester χρήζουν περαιτέρω μελέτης και έρευνας [5].

Θεραπεία και πρόγνωση

Δεν υπάρχουν κλινικές μελέτες σχετικά με τη θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου Erdheim-Chester και, συνεπώς, οι σύγχρονες θεραπευτικές επιλογές βασίζονται σε μεμονωμένες εμπειρίες από τις περιπτώσεις που έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία. Επιπλέον, δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με την αποτελεσματικότητα της εκάστοτε εφαρμοζόμενης θεραπείας και την κλινική έκβαση των ασθενών και λόγω της σπανιότητας της νόσου η αποτελεσματικότητα των διαφόρων θεραπευτικών σχημάτων είναι πολύ δύσκολο να εκτιμηθεί. Η συστηματική χορήγηση κορτικοστεροειδών, η χημειοθεραπεία (με βιμπλαστίνη, βινκριστίνη, κυκλοφωσφαμίδη και δοξορουμπικίνη), η ανοσοθεραπεία (ιντερφερόνη-α) και η ακτινοθεραπεία έχουν κατά καιρούς χρησιμοποιηθεί [4,5]. Γενικά, καμία από τις θεραπείες αυτές δεν έχει εμφανίσει σημαντική αποτελεσματικότητα και η νόσος συνήθως χαρακτηρίζεται από προοδευτικά εξελισσόμενη και μη αναστρέψιμη κλινική πορεία [33].

Οι πληροφορίες σχετικά με τη φυσική πορεία και την πρόγνωση της νόσου Erdheim-Chester είναι επίσης περιορισμένες [5]. Γενικά, η κλινική έκβαση ποικίλλει και η πρόγνωση των ασθενών είναι πτωχή παρά τη χορήγηση θεραπείας και εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την έκταση και την εντόπιση των εξωσκελετικών εκδηλώσεων της νόσου [13]. Σε μία σειρά 59 ασθενών [4], οι Veyssier-Belot και συν. ανέφεραν 59% συνολική θνητότητα από τη νόσο, με 36% θνητότητα σε χρονικό διάστημα μικρότερο των 6 μηνών. Οι περισσότεροι ασθενείς με νόσο Erdheim-Chester συνήθως καταλήγουν εντός 2 έως 3 ετών από την έναρξη των συμπτωμάτων λόγω διάχυτης πνευμονικής ίνωσης, συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας ή νεφρικής ανεπάρκειας [13,28].

Μέχρι σήμερα δεν είναι σαφές αν τα ιστιοκύτταρα της νόσου Erdheim-Chester αποτελούν μονοκλωνική νεοπλασματική ή πολυκλωνική αντιδραστική εξεργασία. Σε μία πρόσφατη μελέτη ελέγχου του κλώνου των ιστιοκυττάρων της νόσου Erdheim-Chester με τη χρήση της μεθόδου ανάλυσης HUMARA, οι ερευνητές δεν ήταν δυνατόν να απομονώσουν έναν μονοκλωνικό κυτταρικό πληθυσμό ιστιοκυττάρων [34]. Περισσότερες κλινικές μελέτες είναι απαραίτητες για την κατανόηση της αιτιοπαθογένειας αυτής της σπάνιας πολυσυστηματικής ιστιοκυττάρωσης και την τεκμηρίωση αποτελεσματικών μορφών θεραπείας.

Correspondence
P.J. Papagelopoulos,
4 Christobasili str.
N. Psychikon, Athens, Greece
E-mail: pjp@hol.gr

Αλληλογραφία:
Π.Ι. Παπαγγελόπουλος
Χρηστοβασίλη 4,
Νέο Ψυχικό, Αθήνα
E-mail: pjp@hol.gr

Βιβλιογραφία

1. Chester W (1930). Uber lipoidgranulomatose. Virchows Arch Pathol Anat 279:561-602.
2. Jaffe HL (1972). Lipid (cholesterol) granulomatosis. In: Jaffe HL, ed. Metabolic, degenerative and inflammatory disease of bones and joints. Philadelphia & Febiger, p 535-41.
3. Pertuiset E, Laredo JD, Lioté F, Wassef M, Jagueux M, Kuntz D (1993). Erdheim-Chester disease: report of a case, review of the literature and discussion of relationships with Langerhans cell histiocytosis. Rev Rhum Engl Ed 60 (9):504–11.
4. Veyssier-Belot C, Cacoub P, Caparros-Lefebvre D, Wechsler J, Brun B, Remy M, et al (1996). Erdheim-Chester: clinical and radiological characteristics of 59 cases. Medicine (Baltimore), 75:157–69.

5. Shamburek R, Brewer B, Gochuico B (2001). Erdheim-Chester disease: a rare multisystem histiocytic disorder associated with interstitial lung disease. Am J Med Sci 321:66-75.
6. Schmidt HH, Gregg RE, Shamburek R, et al (1997). Erdheim-Chester disease: low low-density lipoprotein levels due to rapid catabolism. Metabolism 9:153-8.
7. Kenn W, Stäbler A, Zachoval R, Zietz C, Raum W (1999). Erdheim-Chester disease: a case report and literature overview. Eur Radiol 9:153-8.
8. Sistermann R, Katthagen D (2000). Erdheim-Chester disease: a rare cause of knee and leg pain. Arch Orthop Trauma Surg 120:112-3.
9. Simpson FG, Robinson PJ, Hardy GJ, Losowsky MS (1979). Erdheim-Chester disease associated with peritoneal xanthogranuloma. Br J Radiol 52:232-5.
10. Resnik D, Greenway G, Genant H, Brower A, Hahighi P, Emmett M (1982). Erdheim Chester disease. Radiology 142:289-95.
11. Yamamoto T, Mizuno K (2000). Erdheim Chester disease with intramuscular lipogranuloma. Skeletal Radiol 29:227-30.
12. Tan APA, Tan LKA, Choo IHF (1995). Erdheim Chester disease involving breast and muscle: imaging findings. AJR 164:1115-7.
13. Breuil V, Brocq O, Pellegrino C, Grimand A, Euller-Ziegler L (2002). Erdheim Chester disease: typical radiological bone features for a rare xanthogranulomatosis. Ann Rheum Dis 61:199-200.
14. Miller RL, Sheeler LR, Bauer TW, Bokowski RM (1986). Erdheim-Chester disease, case report and review of the literature. Am J Med 80:1230-6.
15. Eble J, Rosenberg A, Young R (1994). Retroperitoneal xanthogranuloma in a patient with Erdheim-Chester disease. Am J Surg Pathol 18:843–8.
16. Wicks IP, Robertson MR, Murnaghan GF, Bertouch JV (1988). Idiopathic retroperitoneal fibrosis presenting with back pain. J Rheumatol 15:1572-4.
17. Jaffer A, Calabrese L (1998). Severe back and abdominal pain in a 44-year-old woman. Cleve Clin J Med 65:515-18.
18. Bonnefoy-Cudraz M, Leroux JL, Herisson C, Chuong F, Mimran A, Blotman F, et al (1982). Lumbalgia caused by idiopathic retroperitoneal fibrosis (Ormond disease). Rev Rhum Mal Osteoartic 49:295-9.
19. Scheer M, Hon M, Fruauff AA, Blumenfeld W, Grossman ZD, Katz DS (2000). Perinephric xanthogranulomatosis: CT diagnosis and confirmation by CT-guided percutaneous biopsy. J Clin Imaging 24:64-7.
20. Fortman BJ, Beall DP (2001). Erdheim-Chester disease of the retroperitoneum: a rare cause of ureteral obstruction. Am J Roentgenol 176:1330-1.
21. Bancroft LW, Berquist TH (1998). Erdheim-Chester disease: radiographic findings in five patients. Skeletal Radiol 27:127-32.
22. Gotthardt M, Welcke U, Brandt D, Tontsch D, Barth PJ, Schaefer J, et al (2000). The role of bone scintigraphy in patients with Erdheim-Chester disease. Clin Nucl Med 25:414-20.
23. Kim EE, Romero JA (1997). Erdheim-Chester disease demonstrated by bone radiographs and scans. Clin Imaging 21:328-31.
24. Waite RJ, Doherty PW, Liepman M, et al (1988). Langerhans cell histiocytosis with the radiographic findings of Erdheim-Chester disease. (AJR) Am J Roentgenol 150:869-71.
25. Sandrock D, Merino MJ, Scheffknecht BH, Neumann RD (1990). Scintigraphic findings and follow up in Erdheim-Chester disease. Eur J Nucl Med 16:55-60.
26. Kujat C, Martin J, Puschel W (1991). Erdheim-Chester disease. Radiologe 31:297-306.
27. Gottlieb R, Chen A (2002). MR findings of Erdheim-Chester disease. J Comput Assist Tomogr 26(2):257-61.
28. Tritos NA, Weinrib S, Kaye TB (1998). Endocrine manifestations of Erdheim-Chester disease (a distinct form of histiocytosis). J Intern Med 244(6):529-35.
29. Kenn W, Eck M, Allolio B, Jakob F, Illg A, Marx A, Muller-Hermelink HK, Hahn D (2000). Erdheim-Chester disease: evidence of a disease entity different from Langerhans cell histiocytotsis? Three different cases with detailed radiological and immunohistochemical analysis. Hum Pathol 31(6):734-9.
30. Globerman H, Burstein S, Girardina PJ, Winchester P, Frankel S (1991). A xanthogranulomatous histiocytosis in a child presenting with short stature. Am J Pediatr Hematol Oncol 13:42-6.
31. Sartoris DJ, Parker BR (1984). Histiocytosis X: rate and pattern of resolution of osseous lesions. Radiology 152:679-84.
32. Dalinka MK, Turner ML, Thompson JJ, Lee RE (1982). Lipid granulomatosis of the ribs: focal Erdheim-Chester disease. Radiology 142:297-9.
33. Papagelopoulos PJ, Savvidou OD, Galanis EC, Wenger DE, Inwards CY, Sim FH (2003). Mayo Clinic Tumor Rounds. Erdheim-Chester Disease. Orthopedics 26(5):1-4
34. Al-Quran S, Reith J, Bradley J, Rimsza L (2002). Erdheim-Chester Disease: Case Report, PCR-Based Analysis of Clonality, and Review of Literature Mod Pathol 15(6):666-72.

ΚΥΡΙΑ ΘΕΜΑΤΑ ΣΥΝΕΔΡΙΟΥ

- Αντοχή Οστού
  - Ποσοτικές Παράμετροι
  - Γεωμετρικές Παράμετροι
  - Παράμετροι του Υλικού
  - Κυτταρική Λειτουργία
- Ιεραρχική Δομή του Οστού
- Οστεοπόρωση
- Θεραπευτική Μεταβολικών Νοσημάτων των Οστών
- Νεώτεροι Βιοχημικοί Οστικοί Δείκτες
- Οστική Πυκνομετρία
- Νεφρική Οστεοδυστροφία
- Αλγοδυστροφία
- Έκτοπη οστεοποίηση
- Επιφάνεια Επαφής Μετάλλου-Οστού
- Εμφυτεύματα
- Οστικές Κυτοκίνες
- Ανδρική Οστεοπόρωση
- Αντιφλεγμονώδη και Οστά
- Μυική Δύναμη και Οστά
- Παιδική και Εφηβική Οστική Ανάπτυξη

Διοργάνωση

ΕΕΜΜΟ

Ελληνική Εταιρεία Μελέτης Μεταβολισμού των Οστών
Θράκης 2, 151 24 Μαρούσι, Τηλ./Fax 210 6128606. E-mail: eemmo@otenet.gr
Γραμματεία ΕΕΜΜΟ: κα. Ρούλα Γουμένου, κα. Φωτεινή Παχούλα

Γραμματεία Συνεδρίου
Έκθεση-Χορηγίες-Τουριστικές Υπηρεσίες

CONVIN PR & MARKETING & PROMOTION CONVENTIONS & INCENTIVES BUREAU

Επιδαύρου 52, 152 33 Χαλάνδρι.
Καρατάσου 7, 546 26 Θεσσαλονίκη.
E-mail: info@convin.gr

Τηλ.:210 6853018/Fax: 210 6848755
Τηλ.: 2310 501320/Fax: 2310 501218
Web site: www.convin.gr

Θράκης 2, 151 24 Μαρούσι
Τηλ./FAX: 210-6128606
E-mail: eemmo@otenet.gr

Οδηγίες προς τους συγγραφείς

Το «ΟΣΤΟΥΝ», επιστημονικό όργανο της Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης Μεταβολισμού των Οστών, έχει σκοπό την ενημέρωση και επιμόρφωση των ιατρών πάνω στον τομέα της φυσιολογίας και παθολογίας του μυοσκελετικού συστήματος και ειδικότερα των Μεταβολικών Νοσημάτων των Οστών. Για την πραγμάτωση του σκοπού αυτού το περιοδικό δημοσιεύει:

- Άρθρα του εκδότη.
- Ξένες δημοσιεύσεις. Γράφονται από ξένο, διαπρεπή συγγραφέα κατόπιν συνεννοήσεως με τη συντακτική επιτροπή. Μεταφράζονται με ευθύνη της συντακτικής επιτροπής.
- Ανασκοπήσεις. Ολοκληρωμένες αναλύσεις ιατρικών θεμάτων στις οποίες θα υπογραμμίζονται ιδιαίτερα οι σύγχρονες απόψεις.
- Κλινικές και εργαστηριακές μελέτες.
- Ερευνητικές εργασίες.
- Ενδιαφέρουσες περιπτώσεις (Case Reports).
- Σεμινάρια, στρογγύλες τράπεζες, συμπόσια.
- Επίκαιρα θέματα. Σύντομη περιγραφή των τελευταίων απόψεων σε συγκεκριμένο θέμα.
- Γράμματα προς τον Εκδότη.

Έκταση άρθρων: Οι ανασκοπήσεις δεν πρέπει να ξεπερνούν τις 7.500 λέξεις (25 δακτυλογραφημένες σελίδες). Η σύνταξη διατηρεί το δικαίωμα να δημοσιεύει άρθρα ανασκόπησης με μεγαλύτερη έκταση. Οι ερευνητικές εργασίες, καθώς και οι κλινικές και εργαστηριακές μελέτες, δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 3.500 λέξεις. Οι ενδιαφέρουσες περιπτώσεις και τα επίκαιρα θέματα δεν πρέπει να ξεπερνούν τις 1.000 λέξεις και τα γράμματα προς τον Εκδότη τις 400 λέξεις.

Σύνταξη των κειμένων: Τα άρθρα πρέπει να είναι δακτυλογραφημένα με διπλό διάστημα, σε λευκό χαρτί, στη μία μόνο όψη, με περιθώρια τουλάχιστον 3.5 εκ. Σε ξεχωριστή σελίδα γράφονται ο τίτλος, η Ελληνική περίληψη με τους όρους ευρετηρίου, η Αγγλική περίληψη, το κείμενο, οι βιβλιογραφικές παραπομπές, οι πίνακες, οι εικόνες και οι λεζάντες των εικόνων. Η αρίθμηση των σελίδων αρχίζει από τη σελίδα με τον τίτλο. Οι αριθμοί αναγράφονται στο άνω δεξιό μέρος κάθε σελίδας.

Σελίδα με τον τίτλο: Περιλαμβάνει: 1) τον τίτλο του άρθρου, 2) το όνομα του (ων) συγγραφέα (ων), 3) το ίδρυμα από το οποίο προέρχεται η εργασία, 4) το όνομα, διεύθυνση και τηλέφωνο του συγγραφέα, 5) ενδεχόμενες πηγές που ενίσχυσαν και βοήθησαν στην πραγματοποίηση της εργασίας.

Ελληνική περίληψη και όροι ευρετηρίου: Η περίληψη πρέπει να είναι ουσιαστική και κατατοπιστική και να μην υπερβαίνει τις 200 λέξεις. Μετά την περίληψη παρατίθενται 3-10 λέξεις (όροι ή μικρές φράσεις) ευρετηριασμού, απαραίτητες για τη σύνταξη των ευρετηρίων του περιοδικού. Οι λέξεις αυτές πρέπει να αντιστοιχούν στους διεθνείς όρους λεξικογράφησης που χρησιμοποιεί το Index Medicus.

Αγγλική περίληψη (Summary): Στην Αγγλική περίληψη πρέπει να περιλαμβάνονται ο τίτλος και τα ονόματα των συγγραφέων. Η περίληψη πρέπει να είναι εκτεταμένη και να αποτελεί πραγματική σύνοψη του κειμένου. Την αγγλική περίληψη συνοδεύουν οι όροι ευρετηριασμού επίσης στα Αγγλικά.

Βιβλιογραφικές παραπομπές: Η βιβλιογραφία και οι βιβλιογραφικές παραπομπές στο κείμενο θα τοποθετούνται με αριθμητική σειρά. Πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο απαραίτητες βιβλιογραφικές παραπομπές που θα αναφέρονται στο κείμενο. Όταν σε ένα σημείο του κειμένου χρειάζονται πολλές παραπομπές, τότε αναφέρονται με χρονολογική σειρά. Αναγράφονται κατά σειρά τα επώνυμα, τα αρχικά των ονομάτων των συγγραφέων, το έτος δημοσιεύσεως (σε παρένθεση), ο τίτλος της εργασίας, το όνομα του περιοδικού, ο τόμος και η πρώτη σελίδα του άρθρου, με τις συντομεύσεις που αναφέρονται στο Index Medicus π.χ.

Handler NM (1985) Osteoarthritis as a public health problem.
Clin Rheum Dis 11:175

Προκειμένου για βιβλίο θα αναφέρεται το όνομα του συγγραφέα, η χρονολογία εκδόσεως, ο τίτλος, ο εκδοτικός οίκος και η πόλη που εκδόθηκε το βιβλίο π.χ.

Rasmussen H. Bordier PJ (1974). The Physiological and Cellular Basis of Metabolic Bone Disease. Williams and Wilkins. Baltimore.

Καλούνται οι συγγραφείς να ερευνούν την Ελληνική βιβλιογραφία και να αναφέρονται στους Έλληνες συγγραφείς.

Πίνακες: Δακτυλογραφούνται με διπλό διάστημα σε χωριστή σελίδα ο καθένας. Αναφέρονται στο κείμενο και αριθμούνται με αραβικούς αριθμούς. Πρέπει να συνοδεύονται από περιεκτική, σύντομη λεζάντα, ώστε για την κατανόησή τους να μην είναι απαραίτητη η αναφορά του αναγνώστη στο κείμενο.

Εικόνες (σχήματα, φωτογραφίες): Τα σχήματα (σχεδιαγράμματα) πρέπει να γίνονται σε ριζόχαρτο με σινική μελάνη ή ραπιντογράφο. Το ίδιο ισχύει και για τα στοιχεία που αναφέρονται σε αυτά. Οι φωτογραφίες πρέπει να είναι ασπρόμαυρες, τυπωμένες σε γυαλιστερό χαρτί, στο πίσω μέρος του οποίου να σημειώνεται με απλό μολύβι το όνομα του συγγραφέα και ο αριθμός της εικόνας όπως μπαίνει στο κείμενο. Ένα βέλος δείχνει το πάνω μέρος της φωτογραφίας. Εάν χρησιμοποιηθούν εικόνες ασθενών θα πρέπει τα πρόσωπά τους να μην διακρίνονται, αλλιώς θα πρέπει να υποβληθεί στη Σύνταξη έγγραφη συγκατάθεση του ασθενούς για τη δημοσίευση των φωτογραφιών. Εάν μία φωτογραφία έχει δημοσιευθεί αλλού πρέπει να συνοδεύεται από γραπτή άδεια του εκδότη που έχει το copyright αναδημοσίευσης της φωτογραφίας. Στη λεζάντα της φωτογραφίας θα πρέπει να αναφέρεται η πηγή προέλευσής της. Οι λεζάντες των σχημάτων και των φωτογραφιών δακτυλογραφούνται με διπλό διάστημα, σε ξεχωριστή σελίδα και αριθμούνται με αραβικούς αριθμούς.

Γλώσσα: Ως γλώσσα του περιοδικού θεωρείται η νεοελληνική και ως σύστημα γραφής το μονοτονικό. Ξένοι όροι πρέπει να αποφεύγονται, ιδίως όταν υπάρχουν αντίστοιχοι Ελληνικοί σε χρήση. Αν ο Ελληνικός όρος θεωρηθεί αδόκιμος μπορεί να χρησιμοποιηθεί και ο ξενικός σε παρένθεση.

Τα άρθρα που υποβάλλονται θα θεωρούνται για δημοσίευση με την προϋπόθεση ότι τα αποτελέσματα ή το ίδιο το κείμενο δεν έχουν δημοσιευθεί και δεν έχουν υποβληθεί για δημοσίευση σε άλλο περιοδικό. Ό,τι δημοσιεύεται στο «ΟΣΤΟΥΝ» δεν μπορεί να αναδημοσιευθεί χωρίς τη γραπτή έγκριση του Διευθυντή Σύνταξης.

Τα προς δημοσίευση άρθρα θα πρέπει να στέλνονται σε 3 πλήρη αντίγραφα, με συνοδευτική επιστολή, στη διεύθυνση: «ΟΣΤΟΥΝ», Διευθυντή Σύνταξης, Θράκης 2, 151 24 Μαρούσι.