οστούν

Έκδοση της Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης Μεταβολισμού των Οστών (ΕΕΜΜΟ)

Αφιέρωμα:
Αιματολογικές Παθήσεις του Μυοσκελετικού Συστήματος

Τόμος 17
Τεύχος 3
Ιούλιος-Αύγουστος-Σεπτέμβριος 2006

Κωδικός 4099

ΠΛΗΡΩΜΕΝΟ ΤΕΛΟΣ
Ταχ. Γραφείο
ΚΕΜΠΑ
Αριθμός Αδείας 341

ΕΛΤΑ
Hellenic Post

ΕΝΤΥΠΟ ΚΛΕΙΣΤΟ ΑΡ. ΑΔΕΙΑΣ 341/90 ΚΕΜΠΑ
Θράκης 2, 151 24 Μαρούσι

ISSN 1106-109X

EVISTA®
raloxifene HCl

Στοχεύει

Διατηρεί

Προστατεύει

1 δισκίο μία φορά την ημέρα
για την πρόληψη και θεραπεία της οστεοπόρωσης

ΣΥΝΤΕΤΜΗΜΕΝΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΗΣΗΣ EVISTA

ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ: Ελλειψοειδούς σχήματος, λευκά δισκία, με εντυπωμένο τον κωδικό 4165 στη μία επιφάνεια. **ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ:** Θεραπευτικές ενδείξεις: Το EVISTA ενδείκνυται για τη θεραπεία και την πρόληψη της οστεοπόρωσης σε μεταμηνοπαυσιακές γυναίκες. Σημαντική μείωση στον κίνδυνο εμφάνισης σπονδυλικών, αλλά όχι ισχιακών, καταγμάτων έχει αποδειχθεί. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης: Η συνιστώμενη δοσολογία είναι ένα δισκίο ημερησίως από του στόματος, το οποίο μπορεί να λαμβάνεται οποιαδήποτε ώρα της ημέρας ανεξάρτητα από τα γεύματα. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας στις ηλικιωμένες γυναίκες. Λόγω της φύσης της εξέλιξης της νόσου αυτής, το EVISTA προορίζεται για μακροχρόνια χορήγηση. Γενικά, συμπληρώματα ασβεστίου και βιταμίνης D συνιστάται να λαμβάνονται από γυναίκες με διατροφή χαμηλής περιεκτικότητας στα ανωτέρω. **Αντενδείξεις:** Δεν πρέπει να λαμβάνεται από γυναίκες που μπορούν να τεκνοποιήσουν. Ενεργό ή προηγούμενο ιστορικό φλεβικών θρομβοεμβολικών επεισοδίων (VTE), συμπεριλαμβανομένων των εν τω βάθει φλεβικών θρομβώσεων, πνευμονικής εμβολής και θρόμβωσης των αμφιβληστροειδικών φλεβών. Υπερευαισθησία στη ραλοξιφαίνη ή σε κάποιο από τα έκδοχα του δισκίου. Ηπατική ανεπάρκεια συμπεριλαμβανομένης της χολόστασης. Σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια. Ανεξήγητη αιμορραγία από τη μήτρα. Το EVISTA δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με σημεία ή συμπτώματα καρκίνου ενδομητρίου, καθώς η ασφάλεια σ' αυτή την ομάδα των ασθενών δεν έχει επαρκώς μελετηθεί. Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση: Η ασφάλεια χορήγησης EVISTA σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού, δεν έχει επαρκώς μελετηθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη ταυτόχρονη χορήγηση EVISTA και φαρμάκων για τη θεραπεία του πρώιμου ή προχωρημένου καρκίνου του μαστού. Επομένως, το EVISTA θα πρέπει να χορηγείται, για την πρόληψη και τη θεραπεία της οστεοπόρωσης, μόνο μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας του καρκίνου του μαστού, περιλαμβανομένης και της επικουρικής θεραπείας. **Ανεπιθύμητες ενέργειες:** Συγκριτικά με ασθενείς οι οποίες έλαβαν εικονικό φάρμακο (placebo), η συχνότητα εμφάνισης της αγγειοδιαστολής (εξάψεις) παρουσιάστηκε ελάχιστα αυξημένη στις ασθενείς οι οποίες έλαβαν EVISTA (στις κλινικές μελέτες της πρόληψης της οστεοπόρωσης, 2 έως 8 έτη μετά την εμμηνόπαυση: ποσοστό 24,3 % στην ομάδα-EVISTA και 18,2 % στην ομάδα εικονικού φαρμάκου (placebo), ενώ στις κλινικές μελέτες για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης, με μέση ηλικία ασθενών -66 έτη: ποσοστό 10,6 % στην ομάδα-EVISTA και 7,1 % στην ομάδα εικονικού φαρμάκου (placebo)). Η ανεπιθύμητη αυτή ενέργεια ήταν περισσότερο συχνή κατά τους αρχικούς 6 μήνες της θεραπείας και σπάνια παρατηρήθηκε de novo μετά τη χρονική αυτή περίοδο. Σε όλες τις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο (placebo) κλινικές μελέτες φλεβικά θρομβοεμβολικά επεισόδια, συμπεριλαμβανομένων των εν τω βάθει φλεβικών θρομβώσεων, πνευμονικής εμβολής και θρόμβωσης των αμφιβληστροειδικών φλεβών, εμφανίσθηκαν με συχνότητα περίπου 0,8 % ή 3,22 περιπτώσεις ανά 1.000 ασθενείς-έτη. Σχετικός κίνδυνος του 1,60 (CI 0,95, 2,71) παρατηρήθηκε στις ασθενείς οι οποίες ελάμβαναν EVISTA συγκριτικά με εικονικό φάρμακο (placebo). Ο κίνδυνος εμφάνισης θρομβοεμβολικού επεισοδίου ήταν μεγαλύτερος κατά τους πρώτους τέσσερις μήνες της θεραπείας. Επιπολής φλεβική θρομβοφλεβίτις αναφέρθηκε με συχνότητα λιγότερο από 1 %. Άλλη ανεπιθύμητη ενέργεια η οποία έχει εμφανισθεί ήταν κράμπες κάτω άκρων (5,5 % για την ομάδα -EVISTA και 1,9 % για την ομάδα εικονικού φαρμάκου στον πληθυσμό των ασθενών κατά τη μελέτη της πρόληψης, και 9,2 % για την ομάδα -EVISTA και 6,0 % για την ομάδα εικονικού φαρμάκου στον πληθυσμό των ασθενών κατά τη μελέτη της θεραπείας). **ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ:** Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες: Φαρμακο-θεραπευτική ομάδα: Εκλεκτικός Ρυθμιστής των Οιστρογονικών Υποδοχέων (SERM). ATC κωδικός: G03X C01. α)Επιδράσεις στο Σκελετό: Στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση, το EVISTA μειώνει την συχνότητα των σπονδυλικών καταγμάτων, διατηρεί την οστική μάζα και αυξάνει την οστική πυκνότητα (BMD). Σε μελέτη συγκριτική του EVISTA με τα οιστρογόνα, οστό από ασθενείς στους οποίους είχαν χορηγηθεί τα φαρμακευτικά αυτά προϊόντα ήταν ιστολογικά φυσιολογικό, χωρίς ενδείξεις διαταραχών οστεοποίησης, οστικής σπογγοποίησης ή μυελικής ίνωσης. Η ραλοξιφαίνη μειώνει την οστική απορρόφηση. β)Επιδράσεις στο μεταβολισμό των λιπιδίων και κίνδυνοι καρδιαγγειακού συστήματος: Κλινικές μελέτες έδειξαν ότι η δόση των 60 mg/ημερησίως EVISTA ελάττωσε σημαντικά την ολική χοληστερόλη (3-6 %), και τη LDL- χοληστερόλη (4-10 %). γ)Επιδράσεις στο ενδομήτριο: Σε κλινικές μελέτες, το EVISTA δεν διέγειρε το μετεμμηνοπαυσιακό ενδομήτριο. Συγκριτικά με εικονικό φάρμακο (placebo), η ραλοξιφαίνη δεν σχετιζόταν με μικροαιώλειες αίματος ή αιμορραγίες ή υπερπλασία του ενδομητρίου. Σε λιγότερες γυναίκες οι οποίες έλαβαν EVISTA συγκριτικά με γυναίκες οι οποίες έλαβαν εικονικό φάρμακο (placebo) απαιτήθηκε χειρουργική επέμβαση για πρόπτωση μήτρας. Τα δεδομένα ασφάλειας χορήγησης ραλοξιφαίνης για 3 έτη, έδειξαν ότι η θεραπεία με ραλοξιφαίνη δεν αυξάνει τη χαλάρωση του πυελικού εδάφους και την πυελική χειρουργική επέμβαση. δ)Επιδράσεις στο μαστικό ιστό: Το EVISTA δεν διεγείρει τον μαστικό ιστό. Μετά από 4 χρόνια στη μελέτη θεραπείας της οστεοπόρωσης (όπου περιελάμβανε 7.705 ασθενείς), η αγωγή με EVISTA μείωσε τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνων μαστού συνολικά σε ποσοστό 62% (RR 0,38, CI 0,21, 0,69), τον κίνδυνο εμφάνισης διηθητικού καρκίνου μαστού σε ποσοστό 71% (RR 0,29, CI 0,13, 0,58) και τον κίνδυνο εμφάνισης διηθητικού καρκίνου μαστού με ενεργοποιημένους οιστρογονικούς υποδοχείς σε ποσοστό 79% (RR 0,21, CI 0,07, 0,50). ε)Επιδράσεις στην λειτουργία συνείδησης: Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητα συμβάντα στην λειτουργία συνείδησης. **ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5 NL-3991 RA Houten, Ολλανδία. **ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** EU/1/98/073/001-004 - EVISTA - Υδροχλωρική ραλοξιφαίνη. Χορηγείται με απλή ιατρική συνταγή. Ταμπλέτες των 60mg σε κουτί των 28. Λ.Τ.: 37,66 €. **Ποσοστό επιχορήγησης από τα ταμεία:** 75%-90% ανάλογα με τη διάγνωση.

1 EVI - 3/06

Lilly
ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ - ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ - ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.
15ο χλμ. ΕΘΝ. ΟΔΟΥ ΑΘΗΝΩΝ - ΛΑΜΙΑΣ 145 64 ΚΗΦΙΣΙΑ ΤΗΛ.: 210-6294600 FAX: 210-6294610 Τ.Θ. 51288
ΓΡΑΦΕΙΟ ΘΕΣ/ΝΙΚΗΣ: ΑΔΡΙΑΝΟΥΠΟΛΕΩΣ 24 - ΚΑΛΑΜΑΡΙΑ - Τ.Κ.: 551 33 ΘΕΣ/ΝΙΚΗ ΤΗΛ.: (2310) 480160

Ο Σ Τ Ε Ο Π Ο Ρ Ω Σ Η;

Περάστε στη σιγουριά

του Difonate

alendronate 70 mg

1 φορά την εβδομάδα

Για περισσότερες πληροφορίες απευθυνθείτε στα τηλέφωνα της εταιρείας.

PHARMANEL pharmaceuticals S.A.

ΕΔΡΑ: ΛΕΩΦ. ΜΑΡΑΘΩΝΟΣ 106, 153 44 ΓΕΡΑΚΑΣ ΑΤΤΙΚΗΣ • ΤΗΛ: 210 6048560, FAX: 210 6613013
ΥΠ/ΜΑ ΘΕΣ/ΝΙΚΗΣ: ΑΝΔΡΙΑΝΟΥΠΟΛΕΩΣ 14, 55 133 - ΚΑΛΑΜΑΡΙΑ ΘΕΣ/ΝΙΚΗΣ • ΤΗΛ: 2310 801836, FAX: 2310 425948
E-MAIL: info@pharmanel.gr WEB ADDRESS: http://www.pharmanel.gr

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 2846530, Παραγωγη: Press Line, Τηλ 210 5225479

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΕΕΜΜΟ 2005–2006

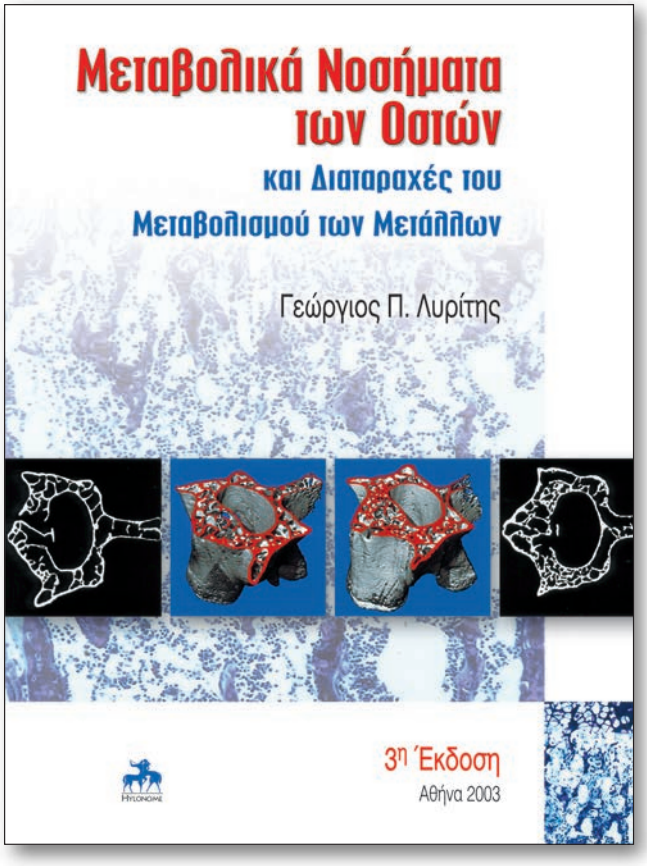
Προεδρος
Γρηγόριος Σκαραντάβος

Αντιπροεδρος
Γεώργιος Τροβάς

Γενικος Γραμματεας
Ιωάννης Κουλούρης

Ταμιας
Ευαγγελία Καταξάκη

Μελη
Γεώργιος Αντύπας
Μιχάλης Ποτούπνης
Αικατερίνη Σφυρόερα



Οστεοπόρωση:

Ποιές είναι οι προσδοκίες των ασθενών σας σήμερα;

Οστεοπόρωση

Αντενδείξεις: Γνωστή υπερευαισθησία στη ριζεδρονάτη ή σε κάποιο από τα έκδοχά του. Υπασβεστιαιμία. Κύηση και γαλουχία. Σοβαρή νεφρική βλάβη (κάθαρση κρεατινίνης <30 ml/λεπτό). Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση: Η αποτελεσματικότητα των διφωσφονικών στη θεραπεία της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης σχετίζεται με την παρουσία χαμηλής οστικής πυκνότητας σε άλατα (BMD) (βαθμολογία T <-2,5 SD στο ισχίο ή στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης) ή/και τα επικρατούντα κατάγματα. Σε υπερήλικες γυναίκες (ηλικίας μεγαλύτερης των 80 ετών) τα δεδομένα για την υποστήριξη της αποτελεσματικότητας των διφωσφονικών, συμπεριλαμβανόμενης και της ριζεδρονάτης, είναι περιορισμένα. Ορισμένα διφωσφονικά έχουν συσχετιστεί με οισοφαγίτιδα και έλκη του οισοφάγου. Επομένως οι ασθενείς πρέπει να προσέχουν τις οδηγίες δοσολογίας. Σε ασθενείς που έχουν ιστορικό βλαβών του οισοφάγου, οι οποίες καθυστερούν τη διάβαση ή την κένωση του οισοφάγου π.χ. στένωση ή αχαλασία ή οι οποίοι δεν μπορούν να παραμείνουν σε όρθια θέση για τουλάχιστον 30 λεπτά μετά τη λήψη του δισκίου, η ριζεδρονάτη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με ιδιαίτερη προσοχή λόγω της περιορισμένης κλινικής εμπειρίας σε αυτούς τους ασθενείς. Οι ιατροί οι οποίοι χορηγούν το φάρμακο πρέπει να τονίζουν τη σημασία των οδηγιών δοσολογίας σε αυτούς τους ασθενείς. Η υπασβεστιαιμία πρέπει να θεραπεύεται πριν από την έναρξη της θεραπείας με ACTONEL OAW/«μια φορά την εβδομάδα» των 35 mg. Άλλες διαταραχές του μεταβολισμού των οστών και των αλάτων (ήτοι δυσλειτουργία των παραθυρεοειδών, υποβιταμίνωση D) πρέπει να θεραπεύονται κατά την έναρξη της θεραπείας με ACTONEL OAW/«μια φορά την εβδομάδα» των 35 mg.

Sanofi-Aventis AEBE
Λεωφ. Συγγρού 348, Κτίριο Α, 176 74 Καλλιθέα
Τηλ: 210 9001600, Fax: 210 9249129

Actonel®
ριζεδρονάτη

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**

ΝΕΟ ΜΟΝΟ ΣΤΑ ΦΑΡΜΑΚΕΙΑ

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 17, Τεύχος 3, Ιούλιος-Αύγουστος-Σεπτέμβριος 2006

Γράμμα από τον εκδότη 153

Γράμμα από τον προσκεκλημένο εκδότη 153

Θαλασσαιμίες
Μ. Μαλακάσης και συν 155

Οξείες εκδηλώσεις από το μυοσκελετικό σύστημα της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας
Ο.Δ. Σαββίδου και συν 160

Χρόνιες εκδηλώσεις από το μυοσκελετικό σύστημα της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας
Ο.Δ. Σαββίδου και συν 166

Πολλαπλούν μυέλωμα
Α.Φ. Μαυρογένης και συν 172

Πρωτοπαθή λεμφώματα των οστών
Ε.Α. Μητσιοκάπα και συν 180

Μυοσκελετικές εκδηλώσεις και θεραπεία της νόσου Gaucher
Δ. Σέγκος και συν 187

Ιστιοκύττωση
Α.Φ. Μαυρογένης και συν 194

Οδηγίες προς τους συγγραφείς 200

Letter from the editor 153

Letter from the guest editor 153

Thalassemias
M. Malakasis et al 155

Acute skeletal manifestations of sickle cell disease
O.D. Savvidou et al 160

Chronic skeletal manifestations of sickle cell disease
O.D. Savvidou et al 166

Multiple myeloma
A.F. Mavrogenis et al 172

Primary lymphomas of bones
E.A. Mitsiokapa et al 180

Musculoskeletal manifestations and therapy of Gaucher disease
D. Segos et al 187

Histiocytosis
A.F. Mavrogenis et al 194

Instructions to authors 200

PROTELOS®

Strontium ranelate

SERVIER

www.servier.com

Les Laboratoires Servier France

Τοπικός αντιπρόσωπος για την Ελλάδα

ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Ε.Π.Ε.

Λεωφ. Συγγρού 181, 171 21 Νέα Σμύρνη, τηλ.: 210 9391000

06 PRO PRESS (21/28) (4)

Γραμμα απο τον Εκδοτη

Αγαπητοί κ. Συνάδελφοι,

Ο Αν. Καθηγητής Αιματολογίας στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο ΑΤΤΙΚΟΝ κ. Ιωάννης Δερβενούλας επιμελήθηκε το παρόν τεύχος του ΟΣΤΟΥΝ, στο οποίο εκλεκτοί συνάδελφοι αναφέρονται με εξαίρετα άρθρα σε αιματολογικές παθήσεις οι οποίες προσβάλλουν το μυοσκελετικό σύστημα, όπως το πολλαπλούν μυέλωμα, το λέμφωμα, η ιστιοκύττωση, οι αιμοσφαιρινοπάθειες και η νόσος Gaucher.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τους συγγραφείς για την ποιότητα των άρθρων τους, και να προσκαλέσω και άλλους εκλεκτούς συναδέλφους της Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης του Μεταβολισμού των Οστών για τη δημιουργία αντίστοιχων ειδικών αφιερωμάτων.

Παναγιώτης Ι. Παπαγγελόπουλος,
Επίκουρος Καθηγητής Ορθοπαιδικής,
Ιατρικής Σχολής,
Εθνικού και Καποδιστριακού Παν/μίου Αθηνών

Γραμμα απο τον Προσκεκλημενο Εκδοτη

ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΤΟΥ ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Αγαπητοί κ. Συνάδελφοι,

Τα τελευταία χρόνια, μεγάλες κλινικές μελέτες επέτρεψαν την καλύτερη κατανόηση της παθοφυσιολογίας, της κλινικής εικόνας, της πρόγνωσης και των επιπλοκών των αιματολογικών παθήσεων σε μοριακό όσο και σε κυτταρικό επίπεδο. Τα αποτελέσματα των ερευνών αυτών αναμένεται να είναι διαθέσιμα στο εγγύς μέλλον. Επιπλέον, η μοριακή γενετική και η γονιδιακή θεραπεία αναμένονται να δώσουν σημαντικές λύσεις στην προσέγγιση των ασθενών με αιματολογικές παθήσεις. Ωστόσο, παραμένουν ακόμη αρκετά αναπάντητα ερωτήματα σχετικά με τη θεραπεία των αιματολογικών παθήσεων, των κλινικών τους εκδηλώσεων και των επιπλοκών από το μυοσκελετικό σύστημα.

Στο παρόν τεύχος του ΟΣΤΟΥΝ περιλαμβάνονται άρθρα σχετικά με την παθοφυσιολογία, την κλινική και ακτινολογική εικόνα και τη σύγχρονη θεραπεία των συχνότερων αιματολογικών παθήσεων οι οποίες προσβάλλουν το μυοσκελετικό σύστημα.

Ιωάννης Δερβενούλας
Αιματολόγος,
Αναπληρωτής Καθηγητής Ιατρικής Σχολής,
Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

daily

+40% ασβέστιο
+Prebiotics
+βιταμίνη D3

συμβάλλει στην καλή υγεία των οστών

Το ασβέστιο είναι ένα από τα σημαντικότερα ανόργανα στοιχεία για τον ανθρώπινο οργανισμό. Το 99% του ασβεστίου απαντάται στα οστά. Το ασβέστιο των οστών αποτελεί ένα είδος «αποθεματικού», δηλαδή εκεί ο οργανισμός αποθηκεύει ασβέστιο όταν αυτό βρίσκεται σε πλεόνασμα, αλλά και παίρνει ασβέστιο όταν παρατηρηθεί έλλειψη ασβεστίου στον οργανισμό.

Το γάλα και το γιαούρτι ΔΕΛΤΑ daily +40% ασβέστιο +Prebiotics +βιταμίνη D3 είναι απαραίτητα για τη δημιουργία, την ανάπτυξη και τη διατήρηση γερών οστών, καθώς είναι εμπλουτισμένα:

- με **φυσικό ασβέστιο**, δηλαδή ασβέστιο που υπάρχει στο γάλα και στα γαλακτοκομικά προϊόντα
- με **33% περισσότερες πρωτεΐνες** (4,5%), μια συγκέντρωση που αυξάνει την απορρόφηση του ασβεστίου χωρίς να οδηγεί σε αυξημένη αποβολή του από τα ούρα
- με **Prebiotics**, τα οποία είναι διαλυτές φυτικές ίνες (φρουκτο-ολιγοσακχαρίτες), οι οποίες επιλεκτικά ενισχύουν την ανάπτυξη ευεργετικών βακτηρίων στο πεπτικό σύστημα, συμβάλλοντας στην καλή του λειτουργία και στην ενίσχυση της φυσικής του άμυνας σε παθογόνα. Επιπλέον, οι φρουκτο-ολιγοσακχαρίτες ενισχύουν την απορρόφηση του ασβεστίου
- με **βιταμίνη D3** η οποία αυξάνει την απορρόφηση του ασβεστίου από το έντερο.

Ο εμπλουτισμός τους σε ασβέστιο,τα κάνει ιδανικά προϊόντα για:

- Μικρά παιδιά (προσχολικής ηλικίας) και παιδιά σχολικής ηλικίας (6-18 ετών), έτσι ώστε να έχουν άριστη οστική μάζα ως ενήλικες
- Ενήλικες και υπερήλικες για την αποφυγή ή αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης
- Γυναίκες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και του θηλασμού, όπου οι ημερήσιες ανάγκες σε ασβέστιο είναι ιδιαίτερα αυξημένες.

ΔΕΛΤΑ

Από τη σειρά ΔΕΛΤΑ daily

ΟΣΤΟΥΝ (2006) 17 (3): 155-159 Ανασκόπηση

Θαλασσαιμίες

Μ. ΜΑΛΑΚΑΣΗΣ, Ο.Δ. ΣΑΒΒΙΔΟΥ, Μ. ΜΠΕΛΤΣΙΟΣ, Θ. ΓΡΙΒΑΣ
Ορθοπαιδική Κλινική, Θριάσιο Νοσοκομείο, Ελευσίνα

Περίληψη

Η θαλασσαιμία είναι μια χρόνια, κληρονομική, μικροκυτταρική αναιμία η οποία χαρακτηρίζεται από ατελή σύνθεση της αιμοσφαιρίνης και ατελή ερυθροποίηση. Σε όλες τις θαλασσαιμίες οι κλινικές εκδηλώσεις λόγω της αναιμίας, των μεταγγίσεων και της αιμοσιδήρωσης των διαφόρων οργάνων είναι ίδιες αλλά διαφέρουν σε σοβαρότητα. Τα ακτινολογικά ευρήματα από το μυοσκελετικό έχουν τα χαρακτηριστικά της χρόνιας υπερδραστηριότητας του μυελού των οστών. Εξωμυελική αιμοποίηση, αιμοσιδήρωση και χολολιθίαση είναι μερικές από τις μη σκελετικές εκδηλώσεις της νόσου.

Λέξεις κλειδιά: Θαλασσαιμία, Εξωμυελική Αιμοποίηση, Μαγνητική Τομογραφία, Αξονική Τομογραφία

Thalassemias

M. MALAKASIS, O.D. SAVVIDOU, M. BELTSIOS, TH. GRIVAS
Department of Orthopaedics, Thriasio Hospital, Elefsis, Greece

Summary

Thalassemia is a kind of chronic, inherited, microcytic anemia characterized by defective haemoglobin synthesis and ineffective erythropoiesis. In all thalassemias, clinical features that result from anemia, transfusional, and absorptive iron overload are similar but vary in severity. The skeletal X-ray findings show characteristics of chronic overactivity of the marrow. Extramedullary hematopoiesis, hemosiderosis, and cholelithiasis are among the non-skeletal manifestations of thalassemia.

Keywords: Thalassemia, Extramedullary Hematopoiesis, MRI, CT

Οι θαλασσαιμίες ή μεσογειακή αναιμία περιγράφηκαν για πρώτη φορά από τον Cooley το 1927. Είναι χρόνιες αναιμίες η οποίες χαρακτηρίζονται από αναιμία, σπηνομεγαλία και οστικές ανωμαλίες [1]. Οι θαλασσαιμίες είναι κληρονομικές, συμβαίνουν λόγω μεταλλάξεων στα υπεύθυνα γονίδια για τη σύνθεση της αιμοσφαιρίνης και η συχνότητα τους είναι μεγαλύτερη στις χώρες της Μεσογείου. Η γενετική διαταραχή στη σύνθεση της αιμοσφαιρίνης έχει ως αποτέλεσμα την ελάττωση ή πλήρη κατάργηση της σύνθεσης μιας ή περισσότερων πολυπεπτιδικών αλυσίδων σφαιρίνης, με αποτέλεσμα την άνιση σύνθεση των αλυσίδων της φυσιολογικής αιμοσφαιρίνης. Η πλεονάζουσα αλυσίδα είναι η κύρια πηγή των κλινικών εκδηλώσεων της αιμοσφαιρινοπάθειας.

Αναλόγως της αλυσίδας της οποίας η σύνθεση έχει μειωθεί ή καταργηθεί οι θαλασσαιμίες διακρίνονται σε α και β θαλασσαιμίες. Στις β-θαλασσαιμίες υπάρχει μειωμένη σύνθεση της β-σφαιρίνης, ενώ στις α-θαλασσαιμίες μειωμένη σύνθεση της α-σφαιρίνης. Η μειωμένη σύνθεση της μίας από τις δύο πολυπεπτιδικές αλυσίδες οδηγεί σε μείωση της συγκέντρωσης της αιμοσφαιρίνης, η οποία έχει ως αποτέλεσμα την δημιουργία υποχρωμικών και μικροκυτταρικών ερυθρών αιμοσφαιρίων. Η ομόζυγος ή μείζων β-θαλασσαιμία, ή αναιμία ή νόσος Cooley χαρακτηρίζεται από βαριά αναιμία, διαταραχές της ανάπτυξης, τυπικό μογγολοειδές προσωπείο, ηπατοσπληνομεγαλία, οστικές ανωμαλίες και αιμοσιδήρωση. Λόγω του ότι και τα δύο β γονίδια είναι παθολογικά, η σύνθεση της β πολυπεπτιδικής αλυσίδας υπολείπεται ή αναστέλλεται. Οι ασφαιρινικές αλυσίδες αθροίζονται στα ερυθρά αιμοσφαίρια με αποτέλεσμα τη διαταραχή της ερυθροποίησης και τη μείωση του χρόνου ζωής των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Η ατελής ερυθροποίηση προκαλεί οστεοπόρωση, αύξηση και έντονη δραστηριότητα του μυελού των οστών στα μακρά οστά, στο κρανίο και στα οστά του προσώπου, καθώς επίσης και εξωμυελική αιμοποίηση στο ήπαρ, το σπλήνα και τους σπονδύλους.

Η β-θαλασσαιμία ανάλογα με τη βαρύτητα των κλινικών εκδηλώσεων διακρίνεται σε μείζονα ή ομόζυγο, ενδιάμεση, και ελάσσονα ή ετερόζυγο θαλασ-

Εικ. 1. Μαγνητική τομογραφία οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης σε ασθενή 67 ετών με ενδιάμεση θαλασσαιμία. Παρατηρείται συμπιεστικό κάταγμα του 03 σπονδύλου και μάζα εξωμυελικής αιμοποίησης κατά μήκος του οπισθίου ορίου του ιερού οστού.

Εικ. 2. Εναποθέσεις σιδήρου σε γυναίκα 20 χρονών με ενδιάμεση θαλασσαιμία. Στη μαγνητική τομογραφία οι εναποθέσεις εμφανίζουν χαμηλής έντασης σήμα.

σαιμία. Οι ασθενείς με μείζονα θαλασσαιμία έχουν απόλυτη ανάγκη μεταγγίσεων, αλλιώς ο θάνατος επέρχεται νωρίς στη νεογνική ή την πρώτη παιδική ηλικία. Σε αντίθεση οι ασθενείς με ενδιάμεση θαλασσαιμία διατηρούν επίπεδα αιμοσφαιρίνης περίπου 6-7 gr/dl χωρίς την ανάγκη μεταγγίσεων. Τα επίπεδα αυτά της αιμοσφαιρίνης είναι συμβατά με σχεδόν φυσιολογική ανάπτυξη και οι περισσότεροι από τους ασθενείς αυτούς επιβιώνουν και ενηλικιώνονται. Άτομα με ελάσσονα θαλασσαιμία δεν παρουσιάζουν συμπτώματα και η αναιμία είναι πολύ ήπια αν υπάρχει.

Σκελετικές εκδηλώσεις

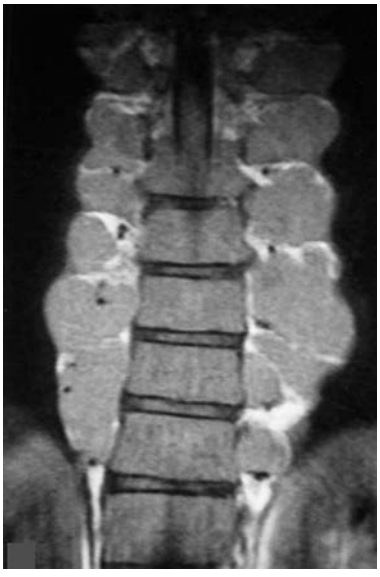
Οι επιπτώσεις στο σκελετό είναι αποτέλεσμα της υπερπλασίας του μυελού των οστών λόγω της χρόνιας αναιμίας. Η σκελετική αντίδραση στην υπερπλασία του μυελού των οστών συνίσταται σε διεύρυνση της μυελικής κοιλότητας, λέπτυνση του φλοιώδους οστού και απορρόφηση του σπογγώδους οστού, οι οποίες οδηγούν σε γενικευμένη μείωση της οστικής πυκνότητας.

Σπονδυλική στήλη

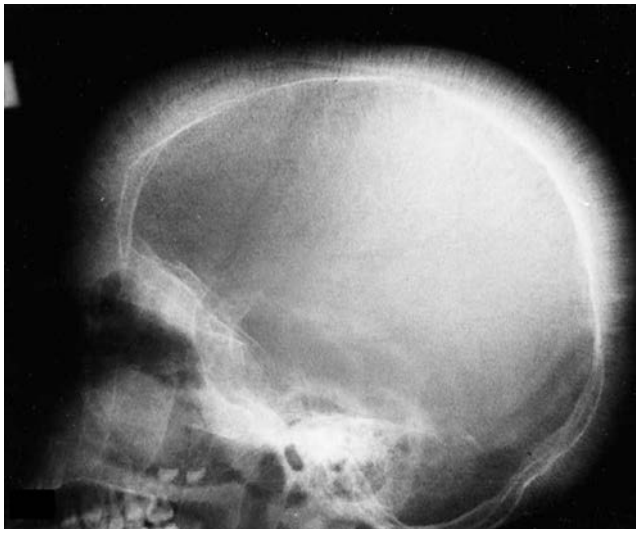
Η σημαντική οστεοπόρωση και η λέπτυνση του φλοιού μπορεί να οδηγήσουν σε συμπιεστικά κατάγματα των σπονδυλικών σωμάτων (Εικόνα 1). Στη μαγνητική τομογραφία οι μεταβολές του μυελού των οστών είναι αποτέλεσμα των μεταγγίσεων και της θεραπείας με χηλικούς παράγοντες [2]. Εναποθέσεις σιδήρου μπορεί να υπάρχουν σε ενεργείς περιοχές του ερυθρού μυελού παρά τη θεραπεία με χηλικά (Εικόνα 2). Στη θαλασσαιμία οπίσθιες ή παρασπονδυλικές, μεσοθωράκιες, ή προ-ιερές μάζες αποτελούν περιοχές εξωμυελικής αιμοποίησης λόγω υπερπλασίας και εξωοστικής επέκτασης του μυελού των οστών (Εικόνα 3). Η επισκληρίδια επέκταση λόγω της εξωμυελικής αιμοποίησης μπορεί να προκαλέσει πιεστικά φαινόμενα στο σπονδυλικό σωλήνα και το νωτιαίο μυελό [4]. Η πλατυσπονδυλία είναι μια άλλη εκδήλωση της θαλασσαιμίας στη σπονδυλική στήλη και παρατηρείται μετά από πολλαπλές μεταγγίσεις [5].

Οστά του προσωπικού και σπλαχνικού κρανίου

Οι μεταβολές στα οστά του κρανίου συνίστανται σε διεύρυνση και λέπτυνση του έξω πετάλου της διπλόης. Μερικές φορές οι οστεοδοκίδες της διπλόης προσανατολίζονται κάθετα δημιουργώντας χαρακτηριστική ακτινολογική εικόνα δίκην «ψύκτρας» (ψυκτροειδής παρυφή) (Εικόνα 4). Στη μαγνητική τομογραφία (ακολουθίες Τ1, Τ2 και απεικόνιση πυκνότητας πρωτονίων) η διεύρυνση της διπλόης έχει χαμηλής έντασης σήμα ως προς τη φαιά ουσία των εγκε-



Εικ. 3. Μαγνητική τομογραφία οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης σε ασθενή 40 ετών με θαλασσαιμία. Παρατηρούνται πολλαπλές παρασπονδυλικές μάζες εξωμυελικής αιμοποίησης.



Εικ. 4. Ψυκτροειδής παρυφή της διπλόης σε ασθενή 19 ετών με μείζονα θαλασσαιμία.

φαλικών ημισφαιρίων. Η υπερπλασία του μυελού στα μετωπιαία, κροταφικά και οστά του προσωπικού κρανίου μπορεί να επηρεάσει το σχηματισμό των παραρρινίων κόλπων. Η υπερπλασία του μυελού στην άνω γνάθο μπορεί να επιφέρει μετατόπιση προς τα έξω των οφθαλμικών κόγχων και των κεντρικών κοπτήρων οδόντων δημιουργώντας ένα προσωπείο δίκην «τρωκτικού» το οποίο είναι παθογνωμονικό της θαλασσαιμίας.

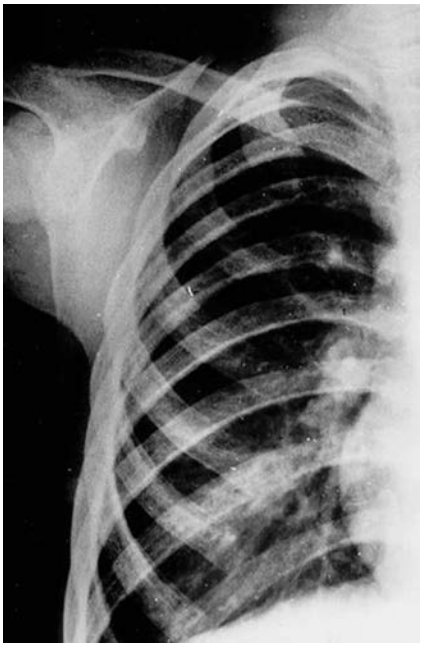
Θωρακικές πλευρές

Αρκετές ανωμαλίες παρατηρούνται στις θωρακικές πλευρές σε ασθενείς με θαλασσαιμία [6]. Μεγάλου βαθμού διεύρυνση των θωρακικών πλευρών ιδίως στις πλευροσπονδυλικές αρθρώσεις είναι το πλέον σύνηθες ακτινολογικό εύρημα στη θαλασσαιμία. Η διεύρυνση των αιμοποιητικών χώρων του μυελού οδηγεί σε διάβρωση του έσω φλοιού. Μέσω των διαβρώσεων αυτών ο αιμοποιητικός ιστός προβάλλει προς τα έξω και οδηγεί σε σχηματισμό μάζας μαλακών μορίων κυρίως στα οπίσθια τμήματα των πλευρών δημιουργώντας μάζα στο οπίσθιο μεσοθωράκιο. Η εξωμυελική αιμοποίηση μπορεί να έχει διάφορες μορφές: από το σχηματισμό μικρής μάζας μαλακών μορίων μπροστά από το οπίσθιο τμήμα των πλευρών, έως το σχηματισμό ευμεγεθών μαζών στο οπίσθιο μεσοθωράκιο.

Άλλα ευρήματα της θαλασσαιμίας είναι η οστεοπόρωση, οι εντοπισμένες ακτινοδιαυγαστικές περιοχές λόγω υπερπλασίας του μυελού των οστών, οι διαυγαστικές περιοχές κάτω από το φλοιό των οστών, και το ακτινολογικό εύρημα «πλευρά μέσα σε πλευρά». Η χαρακτηριστική αυτή ακτινολογική εικόνα παρατηρείται κυρίως στο μέσο και το πρόσθιο τμήμα των πλευρών. Ο υπερπλαστικός μυελός διαβρώνει το φλοιό και επεκτείνεται επιμήκως κάτω από το περιόστεο καλύπτοντας σα μανδύας τη φυσιολογική ανάπτυξη των πλευρών, δημιουργώντας το φαινόμενο «πλευρά μέσα σε πλευρά». Με τον τρόπο αυτό το κεντρικό τμήμα του μυελού εμφανίζει αυξημένη πυκνότητα και διαχωρίζεται από τον άνω και τον κάτω φλοιό των πλευρών από μυελό φυσιολογικής ή μειωμένης πυκνότητας (Εικόνα 5).

Διαταραχές των συζευκτικών χόνδρων και των μεταφύσεων

Πρώιμη σύγκλειση των συζευκτικών χόνδρων στα αυλοφόρα οστά των άκρων παρατηρείται συχνά (10-15%) σε παιδιά με μείζονα θαλασσαιμία κυρίως μετά την ηλικία των 10 ετών. Εμφανίζεται πιο συχνά στο άνω άκρο του βραχιονίου, στο κάτω άκρο του μηριαίου καθώς και σε ασθενείς που δεν έχουν ξεκινήσει μεταγγίσεις έως το τέλος της παιδικής ηλικίας ή την εφηβεία. Επίσης, μορφολογικές μεταβολές στις μεταφύσεις των μακρών οστών μπορεί να παρατηρηθούν μετά από θεραπεία με δεφεροξαμίνη [8].



Εικ. 5. Ακτινολογική εικόνα «πλευράς εντός πλευράς» σε ασθενή με μείζονα θαλασσαιμία.

Μη Σκελετικές Εκδηλώσεις

Εξωμυελική αιμοποίηση

Η εξωμυελική αιμοποίηση αποτελεί την προσπάθεια του οργανισμού να διατηρήσει την ερυθροποίηση όταν υπάρχει σημαντική αλλαγή ή βλάβη στα αιμοποιητικά κύτταρα. Στη θαλασσαιμία, οι εκτεταμένες οπίσθιες μεσοθωρακικές, παρασπονδυλικές και προ-ιερές μάζες αντιπροσωπεύουν περιοχές εξωμυελικής αιμοποίησης λόγω της εξωοστικής επέκτασης του μυελού των οστών. Επίσης, εξωμυελική αιμοποίηση μπορεί να προκληθεί από πολυδύναμα βλαστικά κύτταρα και να εκδηλωθούν συμπτώματα από το ήπαρ, το σπλήνα, τους νεφρούς, τα επινεφρίδια και τους μαζικούς αδένες [9].

Συγκέντρωση προϊόντων αιμόλυσης

Η αυξημένη αιμόλυση οδηγεί σε συγκέντρωση των προϊόντων διάσπασης της αιμοσφαιρίνης και συγκεκριμένα της χολερυθρίνης και του σιδήρου. Λόγω της αυξημένης αιμόλυσης οι ασθενείς με θαλασσαιμία εμφανίζουν χολολιθίαση (κυρίως από χολερυθρινικούς χολόλιθους) και συχνά κρίσεις χολοκυστίτιδας [10].

Αιμοσιδήρωση

Η αιμοσιδήρωση είναι η συγκέντρωση του πλεονάζοντος σιδήρου στο δικτυοενδοθηλιακό σύστημα σαν αποτέλεσμα των συνεχών μεταγγίσεων. Το ήπαρ, ο σπλήνας, το πάγκρεας και η υπόφυση είναι οι ιστοί που κυρίως προσβάλλονται. Σε ασθενείς μετά σπληνεκτομή ο σίδηρος εναποτίθεται κυρίως στο πάγκρεας. Η μαγνητική τομογραφία βοηθάει στη μελέτη της κατανομής των εναποθέσεων σιδήρου στο σώμα. Όσο βαρύτερες οι εναποθέσεις σιδήρου, τόσο πιο ασθενές είναι το σήμα από τον μυελό, το σπληνικό και το ηπατικό παρέγχυμα στη μαγνητική τομογραφία [11].

Συμπέρασμα

Η θαλασσαιμία είναι μια κληρονομική πολυσυστηματική νόσος με σκελετικές και εξωσκελετικές εκδηλώσεις. Οι απλές ακτινογραφίες είναι γενικά βοηθητικές για την ανεύρεση των οστικών εκδηλώσεων στη θαλασσαιμία. Η αξονική και η μαγνητική τομογραφία απεικονίζουν τις μη φυσιολογικές εναποθέσεις σιδήρου, τις περιοχές εξωμυελικής αιμοποίησης και τις μεταβολές του μυελού των οστών και μπορεί να συμβάλλουν στη θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου.

Correspondence
O.D. Savvidou,
4, Riga Fereou street,
153 42, Agia Paraskevi, Athens, Greece
E-mail: olgasavvidou@gmail.com

Αλληλογραφία:
Ο.Δ. Σαββίδου
Ρήγα Φεραίου 4,
153 42, Αγία Παρασκευή, Αθήνα
E-mail: olgasavvidou@gmail.com

Βιβλιογραφία

1. Cooley TB, Witwer ER, Lee P (1927). Anemia in children with splenomegaly and peculiar changes in the bones. Am J Dis Child, 34:347.
2. Levin TL, Sheth SS, Ruzal-Shapiro C, Abramson S, Piomelli S, Berdon WE (1995). MRI marrow observations in thalassemia: the effects of the primary disease, transfusional therapy, and chelation. Pediatr Radio, l 25:607-613.
3. Loh CK, Alcorta C, McElhinney AJ (1996). Extramedullary hematopoiesis simulating posterior mediastinal tumors. Ann Thorc Surg, 61:1003-1005.
4. Kalina P, Hillstrom MM (1992). MR of ex-

tramedullary hematopoiesis causing cord compression in beta-thalassemia. Am J Neuroradiol, 13:1407-1409.
5. Levin TL, Sheth S, Berdon WE, Ruzal-Shapiro C, Piomelli S (1995). Deferoxamine-induced platyspondyly in hypertransfused thalassemic patients. Pediatr Radiol, 25:122-124.
6. Lawson JP, Ablow RC, Pearson HA (1981). The ribs in thalassemia. The pathogenesis of the changes. Radiology, 140:673-67.
7. Currarino G, Erlandson ME (1964). Premature fusion of the epiphyses in Cooley's anemia. Radiology, 83:656.
8. Miller TT, Caldwell G, Kaye JJ, Arkin S, Burke S, Brill PW (1993). MR imaging of deferoxamine-induced bone dyspasia in an 8-year-old female with thalassemia major. Pediatr Radiol, 23:523-524.
9. Warshauer DM, Schiebler ML (1991). Intrahepatic extramedullary hematopoiesis: MR, CT, and sonographic appearance. J Comput Assist Tomogr, 15:683-685.
10. Scutellari PN, Orzincolo C, Cervi PM (1982). The incidence of cholelithiasis in beta thalassemias. Rays, 7:17-21.
11. Brasch RC, Wesbey GE, Gooding CA, Koerper MA (1984). Magnetic resonance imaging of transfuional hemosiderosis complicating thalassemia major. Radiology, 150:767.
12. Rossi L, Castriota-Scanderbeg A, Ferrozzi F, Butturini A, Rossi A (1992). Hemosiderosis on thalassemia major. Quantitative study with magnetic resonance. Radiol Med, 83: 237-242.

Οξείες εκδηλώσεις από το μυοσκελετικό σύστημα της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας

Ο.Δ. ΣΑΒΒΙΔΟΥ, Γ. ΤΡΙΑΝΤΑΦΥΛΛΟΠΟΥΛΟΣ, Θ. ΓΡΙΒΑΣ
Ορθοπαιδική Κλινική, Θριάσιο Νοσοκομείο, Ελευσίνα

Περίληψη

Η δρεπανοκυτταρική νόσος έχει σημαντικές επιπτώσεις στα οστά και τις αρθρώσεις. Οι περισσότερες είναι αποτέλεσμα αγγειακών εμφράκτων, υπερπλασίας ή λοιμώξεων. Παρά τις σημαντικές κοινωνικοοικονομικές επιπτώσεις της νόσου η διάγνωση και η θεραπεία της οστικής συμμετοχής στη δρεπανοκυτταρική αναιμία συνεχίζει να προβληματίζει. Η χρήση της υδροξυκαρβαμίδης έχει αλλάξει σημαντικά την ποιότητα ζωής των ασθενών με επαναλαμβανόμενες αγγειο-αποφρακτικές κρίσεις, αλλά παρόλα αυτά η θεραπεία των οξέων κρίσεων παραμένει κατά ένα μεγάλο μέρος υποστηρικτική. Παρόμοια, η αντιμετώπιση της οστεομυελίτιδας συνεχίζει να είναι δύσκολη, δεδομένου ότι οι τρέχουσες τεχνικές απεικόνισης αποτυγχάνουν να διαφοροδιαγνώσουν με βεβαιότητα την οστεομυελίτιδα από το αγγειακό έμφρακτο και οδηγούν συχνά σε μακροχρόνιες νοσηλείες και σε επεμβατικές μεθόδους διάγνωσης.

Λέξεις κλειδιά: Δρεπανοκυτταρική Αναιμία, Οστά, Αγγειακή Απόφραξη, Οστεομυελίτιδα

Acute skeletal manifestations of sickle cell disease

O.D. SAVVIDOU, G. TRIANTAFILOPOULOS, TH. GRIVAS
Department of Orthopaedics, Thriasio Hospital, Elefsis, Greece

Summary

The vast majority of complications affecting patients with sickle cell disease are musculoskeletal in origin. Despite their significant clinical and socioeconomic impact, the resources available to diagnose and treat bone disease in sickle cell disease remain limited. The use of hydroxycarbamide has significantly altered the quality of life of those with recurrent vaso-occlusive crises but the treatment of acute crises remains largely supportive. Similarly, the management of osteomyelitis remains problematic, as current imaging techniques fail to confidently distinguish between osteomyelitis and vaso-occlusion often leading to long hospital stays and invasive investigations.

Keywords: Sickle Cell Disease, Bone, Vaso-occlusion, Osteomyelitis

Εισαγωγή

Οι συχνότερες οστικές επιπλοκές της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας που απαιτούν εισαγωγή στο νοσοκομείο είναι οι επώδυνες αγγειοαποφρακτικές κρίσεις και η οστεομυελίτιδα [5,28]. Άλλα οξέα οστικά προβλήματα είναι τα κατάγματα κοπώσεως [4], το σύνδρομο πίεσης των οφθαλμικών κόγχων λόγω οστικών εμφράκτων [17], οδοντιατρικά προβλήματα [11], η καθίζηση των σπονδύλων [14] και η νέκρωση του μυελού των οστών [1] (Πίνακας 1).

Αγγειοαποφρακτικές κρίσεις

Οι αγγειοαποφρακτικές κρίσεις συχνά αρχίζουν από τη βρεφική ηλικία και συνεχίζονται σε όλη τη διάρκεια της ζωής των ασθενών με δρεπανοκυτταρική αναιμία. Η παθογένεια των μικροαγγειακών αποφράξεων είναι σύνθετη και οφείλεται στην ενεργοποίηση και συγκόλληση των λευκών αιμοσφαιρίων, των αιμοπεταλίων, των ενδοθηλιακών κυττάρων και των ερυθροκυττάρων με την παθολογική αιμοσφαιρίνη S [15]. Ενώ αυτή η διαδικασία μπορεί να εμφανιστεί σε όλα τα όργανα, είναι ιδιαίτερα συχνή στο μυελό των οστών με αποτέλεσμα τα χαρακτηριστικά έμφρακτα του μυελού στο μυελικό αυλό ή στις επιφύσεις των οστών [22,24]. Οι λόγοι για την «ευπάθεια» του μυελού των οστών σε μικροαγγειακές αποφράξεις δεν είναι γνωστοί. Εν μέρει μπορεί να οφείλεται στην παθολογική αύξηση των κυττάρων του μυελού με αποτέλεσμα τη μείωση της ροής του αί-

Οξέα προβλήματα από το μυοσκελετικό σύστημα σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία.

- Επώδυνες αγγειακές αποφρακτικές κρίσεις
- Οστεομυελίτιδα
- Κατάγματα κοπώσεως
- Σύνδρομο πίεσης οφθαλμικών κόγχων
- Οδοντιατρικές επιπλοκές
- Σπονδυλική καθίζηση
- Νέκρωση του μυελού των οστών

Πίν. 1

ματος και την τοπική υποξία [38]. Οι πιο συχνές περιοχές οξέων οστικών εμφράκτων είναι η κνήμη και η περόνη (30%), ο μηρός (25%), η κερκίδα, η ωλένη, το βραχιόνιο οστούν (21%) και γενικά τα μακρά οστά [20,22]. Όταν τα έμφρακτα του μυελού εντοπίζονται στις επιφύσεις η κλινική εικόνα είναι παρόμοια με εκείνη της σηπτικής αρθρίτιδας [22,38]. Στην περίπτωση που το οστικό έμφρακτο εντοπίζεται στη σπονδυλική στήλη μπορεί να επέλθει καθίζηση του σπονδύλου με τη χαρακτηριστική ακτινολογική εικόνα δίκην «στόματος ψαριού» [24].

Κλινικά οι ασθενείς παραπονιούνται για έντονο πόνο σε μια ή περισσότερες περιοχές. Ο πόνος μπορεί να συνοδεύεται από εντοπισμένη ευαισθησία, διόγκωση, ερύθημα και συχνά πυρετό και λευκοκυττάρωση [38]. Τα οστικά άλγη ασθενών με δρεπανοκυτταρική αναιμία είναι πιθανότερο (50 φορές πιο συχνά) να οφείλονται σε αγγειο-αποφρακτικές κρίσεις παρά σε οστεομυελίτιδα [20]. Στους περισσότερους ασθενείς οι κρίσεις των αγγειακών εμφράκτων υποχωρούν χωρίς περαιτέρω επιπλοκές.

Η διάγνωση μιας επώδυνης αγγειοαποφρακτικής κρίσης είναι κυρίως κλινική. Οι συνήθεις ακτινογραφίες δεν είναι γενικά βοηθητικές στη διάγνωση των οστικών εμφράκτων, διότι είναι συνήθως φυσιολογικές κατά τη διάρκεια της οξείας φάσης. Τους επόμενους μήνες οι ακτινογραφίες παρουσιάζουν διάχυτη οστική αραίωση με τοξοειδείς υποχόνδριες και ενδομυελικές διαυγαστικές περιοχές και στικτή σκλήρυνση [24]. Αντίθετα το σπινθηρογράφημα των οστών με τη χρήση σημασμένου με τεχνήτιο κολλοειδούς του θείου (^{99m}Tc-labelled sulphur colloid) σε συνδυασμό με το ^{99m}Tc-diphosphonate και η μαγνητική τομογραφία μπορούν να απεικονίσουν τα έμφρακτα στην οξεία φάση [8,10,16,22,25,37]. Δυστυχώς παρά την ευαισθησία τους και οι δύο απεικονιστικές μέθοδοι έχουν αποδειχθεί μη ειδικές διότι δεν έχουν τη δυνατότητα διαφορικής διάγνωσης του οστικού εμφράκτου από την οστεομυελίτιδα [8,16,22,31]. Για αυτό το λόγο το σπινθηρογράφημα των οστών σήμερα δε χρησιμοποιείται ως διαγνωστική μέθοδος ρουτίνας στη δρεπανοκυτταρική αναιμία. Η δε MRI δε χρησιμοποιείται ως μέθοδος ρουτίνας στην αντιμετώπιση των ασθενών με αγγειοαποφρακτικές κρίσεις, αλλά για τη διερεύνηση ασθενών με συμπτώματα που δεν υποχωρούν με τις συνήθεις θεραπείες και/ή όταν υπάρχει υψηλή υποψία οστεομυελίτιδας.

Δακτυλίτιδα

Παιδιά ηλικίας μικρότερης των 7 ετών (κυρίως 1-2 ετών) με δρεπανοκυτταρική αναιμία εμφανίζουν συχνά επώδυνες κρίσεις λόγω οστικών εμφράκτων στα μικρά οστά των χεριών και των ποδιών. Η κατάσταση αυτή ονομάζεται δακτυλίτιδα [3,22]. Κλινικά η δακτυλίτιδα εμφανίζεται με οξύ, επώδυνο οίδημα σε ένα ή περισσότερα δάκτυλα και συχνά συνδυάζεται με λευκοκυττάρωση και πυρετό. Τα συμπτώματα μιμούνται την οστεομυελίτιδα ή την κυτταρίτιδα, αλλά αντίθετα με τις καταστάσεις αυτές τα κλινικά συμπτώματα της δακτυλίτιδας είναι αυτοπεριοριζόμενα σε διάστημα δύο εβδομάδων με ένα μήνα [43]. Η συχνότητα της δακτυλίτιδας δεν διαφέρει μεταξύ των δύο φύλων [30]. Ιστολογικά διαπιστώνεται μεγάλο έμφρακτο του μυελού των οστών, των μυελικών δοκίδων, της έσω στιβάδας του φλοιώδους οστού και υποπεριοστική νεο-οστεογένεση [44]. Οι απλές ακτινογραφίες στα αρχικά στάδια ίσως δείξουν μόνο οίδημα των μαλακών μορίων, αλλά μετά από 7-14 ημέρες οι ακτινογραφίες δείχνουν ακανόνιστη οστική πυκνότητα, υποπεριοστικό σχηματισμό νέου οστού και λέπτυνση του φλοιού [46]. Οι ακτινολογικές αλλοιώσεις είναι πλήρως αναστρέψιμες αλλά μπορεί να χρειασθεί ένα διάστημα 2 έως 8 μηνών για την πλήρη αποκατάσταση [43,46]. Η εμφάνιση δακτυλίτιδας στη παιδική ηλικία είναι ένας ισχυρός προγνωστικός παράγοντας της εξέλιξης της νόσου. Οι Milner και συνεργάτες [26] αναφέρουν ότι οι ασθενείς οι οποίοι εμφάνισαν δακτυλίτιδα πριν από το πρώτο έτος της ζωής είχαν 2.67 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσουν σοβαρή νόσο συγκριτικά με ασθενείς που δεν εμφάνισαν δακτυλίτιδα. Η θεραπεία είναι συμπτωματική και περιλαμβάνει ανακούφιση από τον πόνο με αναλγητικά φάρμακα και ανάπαυση σε ανάρροπη θέση του μέλους. Η ήπια θερμότητα είναι αποδεκτή και θα πρέπει να αποφεύγεται το ψύχος για αποφυγή αγγειοαποφρακτικής κρίσης [27]. Σπάνια τα έμφρακτα των επιφύσεων οδηγούν σε πρώιμη σύγκλειση των συζευκτικών χόνδρων και βράχυνση των δακτύλων [4].

Οστεομυελίτιδα

Οι ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο εμφανίζουν λειτουργική ασπληνία, μειωμένη δραστηριότητα του συμπληρώματος του ορού και πτωχή ανοσολογική αντίδραση στο πολυσακχαριδικό τμήμα του βακτηριακού τοιχώματος. Αυτοί οι παράγοντες προδιαθέτουν σε μικροβιακές λοιμώξεις. Τα πιο συχνά παθογόνα μικρόβια σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία είναι η *Salmonella* (ειδικά οι μη-τυπικοί ορότυποι όπως η *S. typhimurium, S. Enteritidis, S. choleraesuis και S. paratyphi B), ο Staphylococcus aureus και οι Gram-αρνητικοί βάκιλοι* του εντέρου [2,9] (Πίνακας 2). Παγκοσμίως η σαλμονέλα προκαλεί σε διπλάσια συχνότητα οστεομυελίτιδα σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία σε σχέση με το σταφυλόκοκκο [9]. Επιπλέον, η σαλμονέλα σπάνια απαντάται σε ασθενείς χωρίς δρεπανοκυτταρική νόσο. Οι συχνότερες θέσεις εντόπισης της οστεομυελίτιδας είναι ο μηρός, η κνήμη και το βραχιόνιο [39].

Παθογόνοι μικροοργανισμοί και οστεομυελίτιδα στην δρεπανοκυτταρική αναιμία.

- Salmonella typhimurium
- Salmonella enteritidis
- Salmonella choleraesuis
- Salmonella paratyphi B
- Staphylococcus aureus
- Haemophilus influenzae
- Escherichia coli
- Enterobacter spp

Πίν. 2

Η διάγνωση της οστεομυελίτιδας είναι από τα πιο συχνά διαγνωστικά διλήματα στη δρεπανοκυτταρική αναιμία. Η αποτυχία έγκαιρης διάγνωσης μπορεί να οδηγήσει σε καταστροφή των οστών, ενώ μια λανθασμένη διάγνωση υποβάλλει τον ασθενή σε τουλάχιστον 6 εβδομάδες περιττής θεραπείας με αντιβιοτικά.

Κλινικά οι περισσότεροι ασθενείς εμφανίζουν τοπική ευαισθησία, οίδημα, περιορισμό των κινήσεων, πυρετό και υψηλές τιμές των δεικτών φλεγμονής [7,37]. Αυτά τα συμπτώματα είναι παρόμοια με εκείνα που παρατηρούνται στις αγγειο-αποφρακτικές κρίσεις, κάνοντας τη διάκριση μεταξύ μιας επώδυνης οστικής κρίσης και της οστεομυελίτιδας εξαιρετικά δύσκολη σε κλινικό επίπεδο. Η υποψία της οστεομυελίτιδας μπορεί να τεθεί από τη στιγμή που τα σημεία και συμπτώματα μιας επώδυνης κρίσης δεν υποχωρήσουν μετά από 1-2 εβδομάδες θεραπείας [18]. Οι καλλιέργειες αίματος είναι συχνά στείρες στο στάδιο αυτό δεδομένου ότι είναι κοινή πρακτική να θεραπεύονται οι ασθενείς με αγγειο-αποφρακτικές κρίσεις κατά την εισαγωγή τους στο νοσοκομείο με αντιβιοτικά ευρέους φάσματος, ειδικά εάν εμφανίζουν και πυρετό.

Για αυτό το λόγο η διάγνωση της οστεομυελίτιδας σε αυτούς τους ασθενείς στηρίζεται και σε διάφορες απεικονιστικές εξετάσεις. Σε μερικές περιπτώσεις όταν η οστεομυελίτιδα έχει βραδεία εξέλιξη και σχηματίζεται απόστημα υπάρχει λιγότερη διαγνωστική δυσκολία [12]. Στις απλές ακτινογραφίες οι μεταβολές οι οποίες είναι εμφανείς στα αρχικά στάδια της οστεομυελίτιδας, δηλαδή η περιοστίτιδα και η οστεοπενία είναι μη ειδικές (παρατηρούνται και στα αγγειακά έμφρακτα) και επομένως η διαγνωστική τους αξία είναι περιορισμένη [24]. Οι διαυγαστικές περιοχές φαίνονται πολύ αργότερα στη πορεία της λοίμωξης. Το υπερηχογράφημα μπορεί να απεικονίσει ανύψωση του περιοστέου [45] και έχει το πλεονέκτημα ότι μπορεί να πραγματοποιηθεί γρήγορα, μη επεμβατικά, με χαμηλό κόστος και με μεγάλη ακρίβεια να στοχεύσει στην περιοχή του μέγιστου πόνου [36]. Η ευαισθησία του υπερηχογραφήματος στη διάγνωση της οστεομυελίτιδας σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία φτάνει το 74% [32,34,45]. Το κύριο διαγνωστικό εύρημα (υποπεριοστική συλλογή υγρού) δεν είναι ειδικό και μπορεί επίσης να ανευρίσκεται και σε αγγειο-αποφρακτικές κρίσεις. Ωστόσο, συλλογές σε μεγαλύτερα βάθη (>4 χιλ.) είναι πιθανότερο να σχετίζονται με οστεομυελίτιδα [45]. Το σπινθηρογράφημα των οστών και η μαγνητική τομογραφία αποτυγχάνουν συνήθως να θέσουν τη διαφοροδιάγνωση μεταξύ της οστεομυελίτιδας και των αγγειακών εμφράκτων. Η μαγνητική τομογραφία χρησιμοποιείται όλο και περισσότερο στη διάγνωση της οστεομυελίτιδας [24]. Η ακρίβεια της μαγνητικής τομογραφίας είναι μεγαλύτερη όταν χρησιμοποιείται το γαδολίνιο ως σκιαγραφικό μέσο [10,42] αλλά ακόμη και σε αυτή την περίπτωση δεν είναι απόλυτα ακριβής όσον αφορά τη διάκριση της οστεομυελίτιδας από τα έμφρακτα [16,24]. Εντούτοις, μόλις επιβεβαιωθεί η οστεομυελίτιδα από τα αποτελέσματα της καλλιέργειας, η μαγνητική τομογραφία είναι πολύ χρήσιμη για τον ακριβή εντοπισμό της βλάβης και τον έλεγχο της ανταπόκρισης στην αντιμικροβιακή θεραπεία [8]. Παρά την πρόοδο που σημειώνεται στις διάφορες απεικονιστικές τεχνικές [34,42] η τελική διάγνωση της οστεομυελίτιδας στη δρεπανοκυτταρική αναιμία στηρίζεται στην κλινική εκτίμηση σε συνδυασμό με τις θετικές καλλιέργειες του αίματος ή του οστού που λαμβάνεται με την αναρρόφηση ή την

οστική βιοψία, παρά σε οποιαδήποτε απεικονιστική μέθοδο.

Όσον αφορά τη θεραπεία, η επιλογή των αντιβιοτικών εξαρτάται από το μικροοργανισμό που ανιχνεύεται. Η θεραπεία εκλογής για επιβεβαιωμένη ή πιθανή οστεομυελίτιδα είναι οι τρίτης γενεάς κεφαλοσπορίνες όπως η κεφτριαξόνη. Η σιπροφλοξασίνη είναι μια χρήσιμη εναλλακτική λύση για μεγαλύτερα παιδιά με οστεομυελίτιδα από σαλμονέλα, διότι έχει το πλεονέκτημα της άριστης βιοδιαθεσιμότητας σε από του στόματος χορήγηση. Στους ενήλικες, μικρόβια όπως ο σταφυλόκοκκος καλύπτονται από μια εμπειρική αντιβιοτική θεραπεία [34]. Η θεραπεία της οστεομυελίτιδας πρέπει να συνεχίζεται για τουλάχιστον 6 εβδομάδες. Όπου υπάρχουν ακτινολογικές ενδείξεις συλλογής υγρού στην περιοχή της λοίμωξης συνίσταται παροχέτευση. Επειδή υπάρχει διχογνωμία σχετικά με το πότε πρέπει να αναρροφάται ή να παροχετεύεται μια συλλογή υγρού οι επεμβατικές αυτές διαδικασίες τείνουν να εφαρμόζονται σε ασθενείς οι οποίοι δεν ανταποκρίνονται στην αντιμικροβιακή θεραπεία ή σε περιπτώσεις στις οποίες υπάρχουν εντοπισμένες σηπτικές συλλογές που απαιτούν χειρουργικό καθαρισμό [2,34,40]. Ανάλογα με την εντόπιση της οστεομυελίτιδας μπορεί να ενδείκνυται η εφαρμογή κηδεμόνων και η αποφόρτιση του μέλους.

Σηπτική αρθρίτιδα

Η σηπτική αρθρίτιδα σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία συνήθως οφείλεται σε μικροοργανισμούς παρόμοιους με εκείνους που προκαλούν οστεομυελίτιδα [13]. Σπάνια η σηπτική αρθρίτιδα εμφανίζεται μόνη της. Συνήθως εμφανίζεται σε συνδυασμό με μια επώδυνη αγγειο-αποφρακτική κρίση [18]. Η έγκαιρη διάγνωση με παρακέντηση και εξέταση του αρθρικού υγρού είναι απαραίτητη για την αποφυγή μη αναστρέψιμης αρθρικής βλάβης. Είναι σημαντική η τακτική παρακολούθηση των ασθενών διότι στις περιπτώσεις αγγειακών εμφράκτων τα οποία εντοπίζονται κοντά σε αρθρικές επιφάνειες η κλινική εικόνα μπορεί να είναι παρόμοια με εκείνη της σηπτικής αρθρίτιδας [18].

Άλλα οξέα προβλήματα

Ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία μπορεί να εμφανίσουν οξύ θωρακικό σύνδρομο. Στο σύνδρομο αυτό έμφρακτα των θωρακικών πλευρών, δευτερογενώς λόγω του έμφρακτου του μυελού των οστών, έχουν ως αποτέλεσμα υποαερισμό λόγω του πόνου και αυξημένο κίνδυνο λιπώδους εμβολής [33,35]. Άλλα οξέα οστικά προβλήματα είναι τα κατάγματα κοπώσεως [4], η καθίζηση των σπονδύλων [14] και το σύνδρομο πίεσης των οφθαλμικών κόγχων λόγω των οστικών εμφράκτων και του περικογχικού οιδήματος [17]. Οδοντιατρικά προβλήματα όπως οδοντική τερηδόνα, νέκρωση του οδοντικού πολφού, μορφολογικές ανωμαλίες των οδόντων, υπομετάλλωση, ασβέστωση των οδοντικών καναλιών και αυξημένη αλληλεπίβαση των οδόντων είναι ιδιαίτερα συχνά σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία [11,19,23,41]. Στις περιπτώσεις στις οποίες τα έμφρακτα του μυελού εντοπίζονται στον κόνδυλο της κάτω γνάθου μπορεί να συμβεί ινώδης αγκύλωση της κροταφογναθικής άρθρωσης με πόνο και περιορισμό της κίνησης [6]. Σε συνδυασμό με τη σχετικά πτωχή αιμάτωση της κάτω γνάθου, δεν προκαλεί έκπληξη η αυξανόμενη συχνότητα οστεομυελίτιδας της κάτω γνάθου μετά από οδοντιατρικές λοιμώξεις σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία [29].

Correspondence
O.D. Savvidou,
4, Riga Fereou street,
153 42, Agia Paraskevi, Athens, Greece
E-mail: olgasavvidou@gmail.com

Αλληλογραφία:
Ο.Δ. Σαββίδου
Ρήγα Φεραίου 4,
153 42, Αγία Παρασκευή, Αθήνα
E-mail: olgasavvidou@gmail.com

Βιβλιογραφία

1. Ataga KI, Orringer EP (2000). Bone marrow necrosis in sickle cell disease: a description of three cases and a review of the literature. American Journal of the Medical Sciences, 320:342-347.
2. Atkins BL, Price EH, Tillyer L, Novelli V, Evans J (1997). Salmonella osteomyelitis in sickle cell disease children in the east end of London. Journal of Infection, 34:133-138.
3. Babhulkar SS, Pande K, Babhulkar S (1995). The hand–foot syndrome in sickle-cell haemoglobinopathy. JBJS (Br) 77:310-312.
4. Bahebeck J, Ngowe NM, Monny LM, Sosso M, Hoffmeyer P (2002). Stress fracture of the femur: a rare complication of sickle cell disease. Revue de Chirurgie Orthopedique et Reparatrice de l'Appareil Moteur, 88:816-818.
5. Bailey K, Morris JS, Thomas P, Serjeant GR

(1992). Fetal haemoglobin and early manifestations of homozygous sickle cell disease. Archives of Disease in Childhood, 67:517-520.
6. Baykul T, Aydin MA, Nasir S (2004). Avascular necrosis of the mandibular condyle causing fibrous ankylosis of the temporomandibular joint in sickle cell anemia. J Craniofac Surg 15(6):1052-1056.
7. Bennett OM (1992). Salmonella osteomyelitis and the hand-foot syndrome in sickle cell disease. J Pediatric Orthop, 12, 534-538.
8. Bonnerot V, Sebag G, de Montalembert M, Wioland M, Glorion C, Girot R, Lallemand D (1994). Gadolinium-DOTA enhanced MRI of painful osseous crises in children with sickle cell anemia. Pediatric Radiology, 24:92-95.
9. Burnett MW, Bass JW, Cook BA (1998). Etiology of osteomyelitis complicating sickle cell disease. Pediatrics, 101:296-297.
10. Deely DM, Schweitzer ME (1997). MR imaging of bone marrow disorders. Radiologic Clinics of North America, 35:193-212.
11. Demirbas KA, Aktener BO, Unsal C (2004). Pulpal necrosis with sickle cell anaemia. International endodontic journal, 37:602-606.
12. Dirschl DR (1994). Acute pyogenic osteomyelitis in children. Orthopaedic Review, 23:305-312.
13. Ebong WW (1987). Septic arthritis in patients with sickle-cell disease. British Journal of Rheumatology, 26:99-102.
14. Emodi JI, Okoye IJ (2001). Vertebral bone collapse in sickle cell disease: a report of two cases. East African Medical Journal, 78:445-446.
15. Frenette PS (2004). Sickle cell vasoocclusion: heterotypic, multicellular aggregations driven by leukocyte adhesion. Microcirculation, 11:167-177.
16. Frush DP, Heyneman LE, Ware RE, Bissett GS I-II (1999). MR features of soft-tissue abnormalities due to acute marrow infarction in five children with sickle cell disease. AJR, American Journal of Roentgenology, 173:989-993.
17. Ganesh A, William RR, Mitra S, Yanamadala S, Hussein SS, Al Kindi S, Zakariah M, Al Lamki Z, Knox-Macaulay H (2001). Orbital involvement in sickle cell disease: a report of five cases and review literature. Eye, 15:774-780.
18. Jean-Baptiste G, De Ceulaer K (2000). Osteoarticular disorders of haematological origin. Baillieres Best Practice & Research Clinical Rheumatology, 14:307-323.
19. Kavadia-Tsatala S, Kolokytha O, Kaklamanos EG, Antoniades K, Chasapopoulou E (2004). Mandibular lesions of vasoocclusive origin in sickle cell hemoglobinopathy. Odontology, 92:68-72.
20. Keeley K, Buchanan GR (1982). Acute infarction of long bones in children with sickle cell anemia. Journal of Pediatrics, 101:170-175.
21. Kim HC, Alavi A, Russell MO, et al (1989). Differentiation of bone and bone marrow infarcts from osteomyelitis in sickle cell disorders. Clin Nucl Med, 14(4):249-254.
22. Kim SK, Miller JH (2002). Natural history and distribution of bone and bone marrow infarction in sickle hemoglobinopathies. Journal of Nuclear Medicine, 43:896-900.
23. Laurence B, Reid BC, Katz RV (2002). Sickle cell anemia and dental caries: a literature review and pilot study. Special Care in Dentistry, 22:70-74.
24. Lonergan GJ, Cline DB, Abbondanzo SL (2001). Sickle cell anemia. Radiographics, 21:971-994.
25. Mankad VN, Yang YM, Williams JP, Brogdon BG (1988). Magnetic resonance imaging of bone marrow in sickle cell patients. American Journal of Pediatric Hematology/Oncology, 10:344-347.
26. Milner PF, Kraus AP, Sebes JI, et al (1993). Osteonecrosis of the humeral head in sickle cell disease. Clin Orthop, 289:136-143.
27. Michaels LA, Maraventano MF, Drachtman RA (2003). Thrombosis and gangrene in a patient with sickle cell disease and dactylitis. J Pediatr, 142(4):449.
28. Neonato MG, Guilloud-Bataille M, Beauvais P, Begue P, Belloy M, Benkerrou M, Ducrocq R, Maier-Redelsperger M, de Montalembert M, Quinet B, Elion J, Feingold J, Girot R (2000). Acute clinical events in 299 homozygous sickle cell patients living in France. French Study Group on Sickle Cell Disease. European Journal of Haematology, 65:155-164.
29. Olaitan AA, Amuda JT, Adekeye EO (1997). Osteomyelitis of the mandible in sickle cell disease. British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 35:190-192.
30. Rao KR, Patel AR, Shah PC, et al (1980). Sickle cell dactylitis. Arch Intern Med, 140(3):439.
31. Rao S, Solomon N, Miller S, Dunn E (1985). Scintigraphic differentiation of bone infarction from osteomyelitis in children with sickle cell disease. Journal of Pediatrics, 107:685-688.
32. Riebel T, Kebelmann-Betzing C, Gotze R, Overberg US (2003). Transcranial Doppler ultrasonography in neurologically asymptomatic children and young adults with sickle cell disease. European Radiology, 13:563-570.
33. Rucknagel DL (2001). The role of rib infarcts in the acute chest syndrome of sickle cell diseases. Pedi-

atric Pathology & Molecular Medicine, 20:137-154.
34. Sadat-Ali M, Al Umran K, Al Habdan I, Al Mulhim F (1998). Ultrasonography: can it differentiate between vasoocclusive crisis and acute osteomyelitis in sickle cell disease? Journal of Pediatric Orthopedics, 18:552-554.
35. Salzman SH (2002). Does splinting from thoracic bone ischemia and infarction contribute to the acute chest syndrome in sickle cell disease? Chest, 122:6-9.
36. Sidhu PS, Rich PM (1999). Sonographic detection and characterization of musculoskeletal and subcutaneous tissue abnormalities in sickle cell disease. British Journal of Radiology, 72:9-17.
37. Skaggs DL, Kim SK, Greene NW, Harris D, Miller JH (2001). Differentiation between bone infarction and acute osteomyelitis in children with sickle-cell disease with use of sequential radionuclide bone-marrow and bone scans. JBJS (Am) 83-A:1810-1813.
38. Smith JA (1996). Bone disorders in sickle cell disease. Hematology/Oncology Clinics of North America, 10:1345-1356.
39. Stark JE, Glasier CM, Blasier RD, Aronson J, Seibert JJ (1991). Osteomyelitis in children with sickle cell disease: early diagnosis with contrast-enhanced CT. Radiology, 179; 731-733.
40. Syrogiannopoulos GA, McCracken GH Jr, Nelson JD (1986). Osteoarticular infections in children with sickle cell disease. Pediatrics, 78:1090-1096.
41. Taylor LB, Nowak AJ, Giller RH, Casamassimo PS (1995). Sickle cell anemia: a review of the dental concerns and a retrospective study of dental and bony changes. Special Care in Dentistry, 15; 38-42.
42. Umans H, Haramati N, Flusser G (2000). The diagnostic role of gadolinium enhanced MRI in distinguishing between acute medullary bone infarct and osteomyelitis. Magnetic Resonance Imaging, 18; 255-262.
43. Watson RJ, Burko H, Megas H, et al (1963). The handfoot syndrome in sickle-cell disease in young children. Pediatrics, 31:975-982.
44. Weinberg AG, Currarino G (1972). Sickle cell dactylitis: histopathologic observations. American Journal of Clinical Pathology, 58:518-523.
45. William RR, Hussein SS, Jeans WD, Wali YA, Lamki ZA (2000). A prospective study of soft-tissue ultrasonography in sickle cell disease patients with suspected osteomyelitis. Clinical Radiology, 55:307-310.
46. Worrall VT, Butera V (1976). Sickle-cell dactylitis. JBJS (Am), 58(8):1161-1163.

ΟΣΤΟΥΝ (2006) 17 (3): 166-171 Ανασκόπηση

Χρόνιες εκδηλώσεις από το μυοσκελετικό σύστημα της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας

Ο.Δ. ΣΑΒΒΙΔΟΥ[1], Σ. ΨΑΡΑΚΗΣ[1], Σ. ΒΟΓΙΑΚΗ[1], Ε.Α. ΜΗΤΣΙΟΚΑΠΑ[2], Θ. ΓΡΙΒΑΣ[1]
[1] Ορθοπαιδική Κλινική και
[2] Κλινική Φυσικής Ιατρικής και Αποκατάστασης, Θριάσιο Νοσοκομείο, Ελευσίνα

Περίληψη

Τα χρόνια σκελετικά προβλήματα είναι συχνά σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία. Πολλοί ασθενείς πάσχουν από χρόνιο άλγος λόγω της ισχαιμικής νέκρωσης, της σπονδυλικής καθίζησης ή/και της χρόνιας αρθρίτιδας. Επιπρόσθετα η υπερπλασία του μυελού των οστών μπορεί να προκαλέσει οστεοπενία και διαταραχές ανάπτυξης. Η άρθρωση του ισχίου είναι ιδιαίτερα ευάλωτη στην ισχαιμική νέκρωση και είναι η πιο συχνά προσβαλλόμενη άρθρωση στη δρεπανοκυτταρική νόσο. Οι θεραπείες για τον πόνο και τα λειτουργικά προβλήματα πρέπει να εφαρμόζονται σε συστηματική βάση ενώ χρειάζεται περαιτέρω μελέτη και έρευνα στον τομέα αυτόν.

Λέξεις κλειδιά: Άσηπτη Νέκρωση, Οστική Νόσος, Δρεπανοκυτταρική Αναιμία

Chronic musculoskeletal manifestations of sickle cell disease

O.D. SAVVIDOU[1], S. PSARAKIS[1], S VOGIAKI[1], E.A. MITSIOKAPA[2], TH. GRIVAS[1]
[1] Department of Orthopaedics and
[2] Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Thriasion Hospital, Elefsis, Greece

Summary

Chronic skeletal problems are common in sickle cell disease. Many patients suffer from chronic pain because of osteonecrosis, vertebral collapse and/or chronic arthritis. In addition, hyperplasia of the bone marrow may cause osteopenia and growth disturbance. The hip joint is particularly vulnerable and unfortunately, is frequently affected in sickle cell disease. The treatments for the pain and functional problems need to be systematically implemented and further studied to determine the best course of action.

Keywords: Osteonecrosis, Bone Disease, Sickle Cell Disease

Εισαγωγή

Οι χρόνιες εκδηλώσεις από το μυοσκελετικό σύστημα όπως η οστεονέκρωση, τα σπονδυλικά κατάγματα και η χρόνια αρθρίτιδα είναι συχνές στη δρεπανοκυτταρική αναιμία. Επιπλέον, η υπερπλασία του μυελού των οστών μπορεί να προκαλέσει οστεοπενία και διαταραχές της ανάπτυξης.

Ισχαιμική νέκρωση

Η ισχαιμική νέκρωση ή οστεονέκρωση στη δρεπανοκυτταρική αναιμία εμφανίζεται όταν τα παθολογικά ερυθρά αιμοσφαίρια (δρεπανόμορφα κύτταρα) προκαλούν αγγειακή απόφραξη και οστικά έμφρακτα στις επιφύσεις των μακρών οστών και στις αρθρικές επιφάνειες. Η πραγματική επίπτωση της οστεονέκρωσης στη δρεπανοκυτταρική αναιμία είναι δύσκολο να ανευρεθεί λόγω του μικρού αριθμού μελετών που χρησιμοποίησαν ευαίσθητες μεθόδους ανίχνευσης όπως η μαγνητική τομογραφία [1,16,36]. Με τη χρησιμοποίηση της μαγνητικής τομογραφίας η συχνότητα οστεονέκρωσης σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία αυξήθηκε και έφτασε σχεδόν το 41% των ενηλίκων, ενώ είναι ελαφρώς χαμηλότερη (27%) στα παιδιά [1,36]. Πιο συχνά προσβάλλεται η κεφαλή του μηριαίου και ακολουθεί η κεφαλή του βραχιονίου, το γόνατο και οι μικρές αρθρώσεις της άκρας χειρός και του άκρου ποδός [20,23]. Η νόσος συχνά προσβάλλει πολλές αρθρώσεις. Περισσότερο από 50% των ασθενών με προσβολή της άρθρωσης του ενός ισχίου εμφανίζουν προσβολή και του άλλου ισχίου, ενώ το 74% των ασθενών με προσβολή του ε-

νός ώμου εμφανίζουν και ισχαιμική νέκρωση της κεφαλής του μηριαίου [27,28].

Παθοφυσιολογία και παράγοντες κινδύνου

Η παθοφυσιολογία της οστεονέκρωσης στη δρεπανοκυτταρική νόσο δεν είναι γνωστή και φαίνεται να διαφέρει από αυτή της οστεονέκρωσης άλλης αιτιολογίας. Με τη βοήθεια της μαγνητικής τομογραφίας έχει διαπιστωθεί ότι οι βλάβες που ανευρίσκονται στη δρεπανοκυτταρική αναιμία είναι μεγαλύτερες από εκείνες που ανευρίσκονται σε οστεονέκρωση άλλης αιτιολογίας [24]. Πιθανόν η προοδευτική απόφραξη της μικροκυκλοφορίας στις επιφύσεις των μακρών οστών οδηγεί σε αύξηση της ενδοστικής πίεσης και κυτταρικό θάνατο. Αυτή η διεργασία ακολουθείται από απορρόφηση του οστού, ποικίλου βαθμού καθίζηση και δομική καταστροφή. Πολλοί παράγοντες τόσο σε κλινικο-εργαστηριακό όσο και σε γενετικό επίπεδο έχουν ενοχοποιηθεί για την άσηπτη νέκρωση στη δρεπανοκυτταρική νόσο: υψηλός αιματοκρίτης, η πηκτικότητα του αίματος, οι μεταλλάξεις της β-σφαιρίνης και πρόσφατα γονίδια τα οποία σχετίζονται με τον οστικό μεταβολισμό. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι δεν υπάρχει σημαντική διαφορά μεταξύ του γονότυπου SS και SC [27]. Η μόνη αποδεδειγμένη μετάλλαξη της σφαιρίνης η οποία σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο οστεονέκρωσης παρατηρείται σε ασθενείς με γονότυπο HbSS και α-θαλασσαιμία [27]. Περαιτέρω μελέτες εντόπισαν αρκετές μεταλλάξεις, οι οποίες ενώ δεν σχετίζονται με διαταραχές της αιμοσφαιρίνης εντούτοις καθορίζουν τη βαρύτητα της οστικής νόσου διότι επιδρούν σε γονίδια που ενέχονται στην παθοφυσιολογία της νόσου [2]. Σε αυτά τα γονίδια περιλαμβάνεται το KL γονίδιο, ένα γονίδιο που συμμετέχει στο μεταβολισμό της βιταμίνης D, η BMP6 πρωτεΐνη η οποία είναι σημαντική για τον σχηματισμό του οστού και τη φλεγμονή και η ANXA2 φωσφολιπιδική πρωτεΐνη που εξαρτάται από τα επίπεδα ασβεστίου και ρυθμίζει την ανάπτυξη των κυττάρων και την επιμετάλλωση των οστεοβλαστών.

Ισχαιμική νέκρωση της μηριαίας κεφαλής

Η κεφαλή του μηριαίου είναι η πιο συχνή εντόπιση ισχαιμικής νέκρωσης στη δρεπανοκυτταρική νόσο [34]. Τα οστικά έμφρακτα αρχικά εμφανίζονται στο υποχόνδριο οστούν όπου η παράπλευρη κυκλοφορία είναι μειωμένη. Αυτά τα υποχόνδρια έμφρακτα συνήθως οδηγούν σε νέκρωση ενός σφηνοειδούς ή τριγωνικού τμήματος με βάση το υποχόνδριο οστικό πέταλο και κορυφή το κέντρο της επίφυσης. Ο υπερκείμενος αρθρικός χόνδρος συνήθως παραμένει βιώσιμος στα αρχικά στάδια της νόσου γιατί τρέφεται από το αρθρικό υγρό. Στη φάση της «επούλωσης» οι οστεοκλάστες απορροφούν τις νεκρωτικές δοκίδες, ενώ οι δοκίδες που παραμένουν λειτουργούν σαν «ικρίωμα» για το νέο οστού που εναποτίθεται με ένα μηχανισμό γνωστό σαν «έρπουσα υποκατάσταση» (creeping substitution). Όταν στο υποχόνδριο έμφρακτο ο ρυθμός της «έρπουσας υποκατάστασης» είναι πολύ αργός για να είναι αποτελεσματικός, τότε εμφανίζονται μικροκατάγματα τα οποία οδηγούν σε καθίζηση του νεκρωτικού σπογγώδους οστού και τελικά καταστροφή της άρθρωσης [8]. Η καταστροφή της άρθρωσης σχεδόν πάντοτε περιλαμβάνει το πρόσθιο άνω τμήμα του άνω άκρου του μηριαίου οστού όπου οι δυνάμεις φόρτισης είναι μεγάλες [16].

Η συχνότητα εμφάνισης ισχαιμικής νέκρωσης της κεφαλής του μηριαίου αυξάνει με την ηλικία. Σε ασθενείς νεότερους των 15 ετών η συχνότητα είναι 3% ενώ σε ηλικίες άνω των 35 ετών η συχνότητα ανέρχεται στο 50% [16]. Οι Milner και συνεργάτες αναφέρουν συνολική συχνότητα 10% [27].

Ο πόνος είναι συνήθως το πρώτο σύμπτωμα, είναι συνεχής και αυξάνεται με τη φόρτιση στο σύστοιχο άκρο. Όταν το έμφρακτο εμφανίζεται στο εγγύς τμήμα της κεφαλής του μηριαίου, τότε ο πόνος μπορεί να αντανακλά στη βουβωνική χώρα, στην πρόσθια και έσω επιφάνεια του μηρού, στους γλουτούς και το γόνατο.

Ακτινολογικά ευρήματα ανευρίσκονται σε προχωρημένο στάδιο της νόσου μετά την «επούλωση» του οστικού εμφράκτου. Τα ακτινολογικά ευρήματα είναι: διαυγαστικές περιοχές στο υποχόνδριο οστούν και επιπέδωση/καθίζηση των αρθρικών επιφανειών, ενώ αργότερα παρατηρείται στένωση του μεσάρθριου διαστήματος, σκλήρυνση των αρθρικών επιφανειών και σχηματισμός οστεόφυτων [23]. Στα αρχικά στάδια η νόσος διαγιγνώσκεται με τη βοήθεια της μαγνητικής τομογραφίας, ενώ οι απλές ακτινογραφίες μπορεί να μην είναι βοηθητικές [16,27]. Η αξονική τομογραφία μπορεί να είναι βοηθητική για τον προεγχειρητικό σχεδιασμό ειδικά όταν χρησιμοποιηθεί ανασύσταση σε μετωπιαίο και οβελιαίο επίπεδο [19]. Η μαγνητική τομογραφία είναι η πιο ακριβής απεικονιστική μέθοδος για τη διάγνωση και τη σταδιοποίηση της οστεονέκρωσης της μηριαίας κεφαλής με διαγνωστική ακρίβεια μεγαλύτερη από 90% [19,21]. Το σπινθηρογράφημα των οστών απεικονίζει την αιματική ροή στα οστά, αλλά αδυνατεί να μετρήσει την αποτελεσματικότητα της αιμάτωσης ή το μηχανισμό «επούλωσης» των εμφράκτων. Η διακοπή της αιματικής παροχής απεικονίζεται ως ψυχρή κηλίδα και δεν αποτελεί ειδικό απεικονιστικό εύρημα

της οστεονέκρωσης [19].

Έχουν γίνει πολλές προσπάθειες για τη ταξινόμηση και σταδιοποίηση της οστεονέκρωσης της μηριαίας κεφαλής [33]. Οι Ficat και Arlet [14] ήταν μεταξύ των πρώτων που περιέγραψαν μια ταξινόμηση 5 σταδίων βάση ακτινολογικών δεδομένων. Οι Steinberg και συνεργάτες αργότερα τροποποίησαν και επέκτειναν την ταξινόμηση των Ficat και Arlet με βάση τα ευρήματα από τη μαγνητική τομογραφία [33].

Οι θεραπευτικές προσεγγίσεις της ισχαιμικής νέκρωσης της μηριαίας κεφαλής σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία είναι δύσκολο να αξιολογηθούν. Η πιο αποτελεσματική μέθοδος πρόληψης της προοδευτικής καταστροφής της άρθρωσης είναι ο κλινοστατισμός με στόχο την αποφόρτιση της άρθρωσης [18]. Ωστόσο αυτή η επιλογή έχει τέτοιες δραματικές επιπτώσεις στη ζωή των ασθενών και συνήθως είναι μη αποδεκτή. Η συντηρητική θεραπεία περιλαμβάνει τη χορήγηση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων, φυσιοθεραπεία για βελτίωση του εύρους κίνησης και την ενίσχυση των μυών και προγράμματα αποκατάστασης της φυσιολογικής λειτουργίας. Δραστηριότητες οι οποίες αυξάνουν τις δυνάμεις φόρτισης στο ισχίο, όπως είναι το τρέξιμο και η άνοδος κλίμακας πρέπει να αποφεύγονται. Παρόλα αυτά, μακροπρόθεσμα η συντηρητική θεραπεία δεν είναι αποτελεσματική και η πλειοψηφία των ασθενών χρειάζεται χειρουργική αντιμετώπιση για την ανακούφιση από τον πόνο και τη λειτουργική αποκατάσταση. Όσον αφορά τη χειρουργική αντιμετώπιση δεν υπάρχει μια συγκεκριμένη χειρουργική θεραπεία για τα αρχικά στάδια της οστεονέκρωσης της μηριαίας κεφαλής σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο [26]. Μέχρι τώρα οι διάφορες χειρουργικές μέθοδοι αφορούν ασθενείς με οστεονέκρωση άλλης αιτιολογίας, οι οποίες μπορεί να μην είναι πάντα αποτελεσματικές σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο. Για παράδειγμα, ενώ η ημιαρθροπλαστική επιφανείας της μηριαίας κεφαλής ως μέθοδος για την ισχαιμική νέκρωση σε ασθενείς μικρότερους των 35 ετών μπορεί να είναι μια πολλά υποσχόμενη εναλλακτική μέθοδος της ολικής αρθροπλαστικής του ισχίου, στους ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία το ποσοστό αποτυχίας έφτασε το 100% [30]. Στα πρώιμα στάδια της νόσου μπορεί να γίνει αποσυμπίεση (core decompression) και οστεοτομία [11,34]. Ωστόσο, το ποσοστό αποτυχίας των τεχνικών αυτών σε μερικές μελέτες είναι πολύ υψηλό (50% αποτυχία σε 5 έτη) [5,27]. Η αποσυμπίεση έχει συνδυασθεί και με τη χρήση αγγειούμενου ή μη οστικού μοσχεύματος. Η αποσυμπίεση σε συνδυασμό με την αγγειούμενη περόνη ενώ φαίνεται να είναι μια πολλά υποσχόμενη μέθοδος για την αντιμετώπιση της άσηπτης νέκρωσης στο γενικό πληθυσμό, δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο.

Η εξέλιξη της νόσου απαιτεί ολική αρθροπλαστική. Οι ασθενείς αυτοί θα πρέπει να αντιμετωπίζονται σε εξειδικευμένα κέντρα με εμπειρία στην νόσο της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας, δεδομένου ότι ο κίνδυνος περιεγχειρητικών επιπλοκών (μεγάλη απώλεια αίματος, οξύ θωρακικό σύνδρομο, λοίμωξη και αποτυχία των ενδοπροθέσεων) είναι μεγαλύτερος σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό [35]. Οι ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο και νέκρωση της μηριαίας κεφαλής είναι νεότεροι από τους ασθενείς που χρειάζονται ολική αρθροπλαστική του ισχίου [27]. Οι Milner και συνεργάτες αναφέρουν ότι 80% των ασθενών με δρεπανοκυτταρική αναιμία που υπέστησαν ολική αρθροπλαστική ισχίου είχαν ηλικία μικρότερη των 35 ετών [27]. Σε σύγκριση με άλλες θεραπευτικές μεθόδους η ολική αρθροπλαστική είναι η καλύτερη επιλογή όσον αφορά τη βελτίωση των κλινικών συμπτωμάτων, αλλά το ποσοστό των πρώιμων και όψιμων επιπλοκών παραμένει υψηλό [5,15,34]. Η υπερπλασία του μυελού, η παρουσία σκληρυντικού ενδομυελικού οστού, αλλά και οι αγγειοαποφρακτικές κρίσεις, οι μείζονες αντιδράσεις από μεταγγίσεις, η απώλεια αίματος, το σύνδρομο οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας, η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, τα διεγχειρητικά κατάγματα του μηριαίου, η μεγαλύτερη συχνότητα λοιμώξεων και η όψιμη άσηπτη χαλάρωση είναι μερικές από τις δυσκολίες και επιπλοκές της ολικής αρθροπλαστικής ισχίου σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο. Έχουν αναφερθεί ποσοστά αποτυχίας μεγαλύτερα του 10% σε διάστημα λιγότερο από 6 χρόνια [10]. Η σχέση κινδύνου-αποτελεσματικότητας της επέμβασης πρέπει να εκτιμηθεί για κάθε έναν ασθενή ξεχωριστά. Χωρίς θεραπεία το 87% των πασχόντων μηριαίων κεφαλών θα υποστεί καθίζηση μέσα σε 5 έτη από την διάγνωση [18]. Διάφορες χειρουργικές τεχνικές [17] έχουν χρησιμοποιηθεί σε μία προσπάθεια να υπερνικηθούν αυτά τα προβλήματα αλλά καμία μέθοδος δεν έχει ακόμα παρουσιάσει ικανοποιητικά αποτελέσματα. Ίσως το μέλλον ανήκει στις λιγότερο επεμβατικές τεχνικές διότι οι περιεγχειρητικές επιπλοκές σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο φθάνουν στο 67% και υψηλού κινδύνου χειρουργικές τεχνικές φαίνεται να σχετίζονται με αυτές τις επιπλοκές [35]. Περαιτέρω μελέτες και έρευνα χρειάζεται για να ανευρεθεί η καλύτερη μέθοδος θεραπείας όσον αφορά την άσηπτη νέκρωση της μηριαίας κεφαλής στη δρεπανοκυτταρική νόσο.

Ισχαιμική νέκρωση της βραχιονίου κεφαλής

Η οστεονέκρωση της βραχιονίου κεφαλής συνήθως εμφανίζεται σε περιοχές του βραχιονίου οι ο-

ποίες αιματώνονται από τη πρόσθια περισπώμενη βραχιόνιο αρτηρία, πιθανώς διότι η αρτηρία αυτή έχει μακρύτερη διαδρομή και υπόκειται σε κίνδυνο σύνθλιψης από τον υποπλάτιο μύ κατά την έσω στροφή και απαγωγή του ώμου. Η ίδια παθολογική αλληλουχία γεγονότων που συμβαίνει με τη μηριαία κεφαλή φαίνεται να συμβαίνει και με τη βραχιόνιο κεφαλή [9]. Αντίθετα με τη μηριαία κεφαλή, οι καταστροφικές δευτεροπαθείς μεταβολές είναι λιγότερες στον ώμο διότι τα φορτία είναι μικρότερα συγκριτικά με την άρθρωση του ισχίου. Επιπλέον, όταν σχηματισθούν έμφρακτα είναι ευκολότερη η ανάπαυση και η ναρθηκοποίηση του ώμου σε σχέση με το ισχίο. Εάν η βραχιόνια κεφαλή υποστεί καθίζηση, αυτό συνήθως συμβαίνει στο άνω-έσω τεταρτημόριο το οποίο δέχεται μεγαλύτερη πίεση με τον ώμο σε θέση απαγωγής [4]. Ο πόνος μπορεί να εμφανισθεί οξέως με ή χωρίς κίνηση του ώμου. Με τον καιρό, αρκετοί ασθενείς γίνονται ασυμπτωματικοί και παραμένουν συχνά ασυμπτωματικοί μέχρι να επέλθουν δομικές μεταβολές [13]. Κατά την κλινική εξέταση οι ενεργητικές ή παθητικές κινήσεις απαγωγής και έσω στροφής μπορεί να εκλύουν πόνο σε έναν κατά τα αλλά ασυμπτωματικό ασθενή.

Οι Milner και συνεργάτες αναφέρουν ποσοστό νέκρωσης της βραχιονίου κεφαλής 5.6% σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία [28]. Η επίπτωση αυξανόταν με την ηλικία: 2.7% των ασθενών ήταν μικρότεροι των 25 ετών, 9.7% 25- 34 ετών και 19.8% των ασθενών άνω των 35 ετών. Η άσηπτη νέκρωση της βραχιονίου κεφαλής ήταν πιο συχνή σε ασθενείς με HBSS (6%), με HBS/β°-θαλασσαιμία (5.7%), HBSC (4.6%) και με HBS/β+-θαλασσαιμία (3.6%) [28]. Συνύπαρξη μηριαίου εμφράκτου και νέκρωσης της βραχιονίου κεφαλής διαπιστώθηκε σε ποσοστό 60-75% [4,9,13,28]. Όταν υποψιαζόμαστε έμφρακτο της βραχιονίου κεφαλής είναι πολύ σημαντικό να εξετάζουμε τα ισχία του ασθενή και σε κάθε υποψία να ακολουθεί ακτινολογικός έλεγχος. Αμφοτερόπλευρη προσβολή των ώμων αναφέρεται σε ποσοστό 44-67% των ασθενών [13,29] ενώ συχνά η μία πλευρά ήταν ασυμπτωματική. Εάν οι απλές ακτινογραφίες σε ένα συμπτωματικό ώμο δεν δείξουν βλάβες τότε θα πρέπει να γίνεται μαγνητική τομογραφία του ώμου για να αναδείξει πιθανά πρώιμα στάδια της νόσου. Η σταδιοποίηση της οστεονέκρωσης της βραχιονίου κεφαλής είναι παρόμοια με αυτή της μηριαίας κεφαλής.

Όσον αφορά τη θεραπεία, πλέον της αναλγητικής θεραπείας με παυσίπονα θα πρέπει να συνιστάται ανάπαυση και μερική ακινητοποίηση της άρθρωσης. Σε σπασμό των παρακείμενων μυών συνιστώνται θερμά λουτρά και επιθέματα. Ο πάγος ίσως αποτελέσει το αίτιο για την έναρξη μιας αγγειοαποφρακτικής κρίσης και για αυτό το λόγο θα πρέπει να αποφεύγεται. Σε πολύ λίγες περιπτώσεις αναπτύσσεται χρόνιος πόνος ο οποίος μπορεί να οδηγήσει σε περιορισμό της κινητικότητας του ώμου. Σε αυτές τις περιπτώσεις μπορεί να γίνει αρθροσκοπικός καθαρισμός της άρθρωσης, αποσυμπίεση ή αρθροπλαστική.

Οστεοπενία και οστεοπόρωση

Οι ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία παρουσιάζουν χαμηλότερες τιμές οστικής πυκνότητας (6-21%) σε όλες τις περιοχές ανίχνευσης σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό, λόγω υπερπλασίας του μυελού των οστών [6,31]. Η οστεοπενία μπορεί να οδηγήσει σε οστεοπόρωση και κατάγματα. Ειδικότερα, η σπονδυλική στήλη προσβάλλεται συχνά από οστεοπόρωση σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία [6]. Ακτινολογικά υπάρχει αυξημένη αραίωση των σπονδυλικών σωμάτων, προβολή των οστικών δοκίδων και ομαλή αμφίκοιλη παραμόρφωση των σπονδύλων δίκην «στόματος ψαριού» λόγω συμπίεσης από τους παρακείμενους μεσοσπονδύλιους δίσκους [37]. Οι σπόνδυλοι μπορεί να παρουσιάσουν καθίζηση λόγω οστεοπόρωσης ή λόγω σπονδυλικών εμφράκτων. Η σπονδυλική καθίζηση είναι συχνά ασυμπτωματική αλλά μπορεί να προκαλέσει οξύ ή/και χρόνιο πόνο που απαιτεί αναλγητική αγωγή και μηχανική υποστήριξη με τη χρήση κηδεμόνων.

Τα διφωσφονικά αυξάνουν την οστική μάζα και ελαττώνουν τον κίνδυνο εμφάνισης καταγμάτων [7]. Παρόλα αυτά δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες μελέτες αναφορικά με τη χρήση των διφωσφονικών στη δρεπανοκυτταρική οστική νόσο και ο ρόλος των διφωσφονικών στα οστικά έμφρακτα και την υπερπλασία του μυελού στη δρεπανοκυτταρική νόσο αποτελεί πεδίο έρευνας.

Ανάπτυξη

Παιδιά με δρεπανοκυτταρική αναιμία εμφανίζουν διαταραχές ανάπτυξης [3,22]. Μια αιτία της διαταραχής της ανάπτυξης φαίνεται να είναι η υπερπλασία του μυελού των οστών [11] η οποία προκαλεί ισχαιμία του κεντρικού τμήματος της σπονδυλικής πλάκας και διαταραχή της αύξησης των σπονδύλων, με αποτέλεσμα το χαρακτηριστικό σχήμα «Η» των σπονδύλων, λόγω της σύνθλιψης σε σχήμα τετραγώνου των τελικών σπονδυλικών πλακών [37]. Γυναίκες ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία αναπτύσσουν σπονδύλους δίκην «πύργου» με αύξηση του ύψους των σπονδυλικών σωμάτων χωρίς αύξηση στην εγκάρσια διάμετρο τους [25]. Εκτός από την υπερπλασία του μυελού των οστών, τα τοπικά υπο-

ξαιμικά επεισόδια μπορεί να οδηγήσουν σε πρώιμη σύγκλειση των συζευκτικών χόνδρων και σε ασύμμετρη αύξηση των μακρών οστών [12].

Εκτός από τις χαρακτηρισμένες αυτές σκελετικές ανωμαλίες της σπονδυλικής στήλης υπάρχουν και άλλες επιπτώσεις της δρεπανοκυτταρικής νόσου όσον αφορά τη σκελετική ανάπτυξη. Σε μια πρόσφατη μελέτη εξετάσθηκαν 36 παιδιά με ομόζυγο δρεπανοκυτταρική αναιμία και έγινε λεπτομερής αξιολόγηση της ανάπτυξης, των διατροφικών συνηθειών και του σωματότυπου τους [3]. Δεν υπήρξε καμία σημαντική διαφορά στο ύψος ή στην οστική ηλικία μεταξύ των παιδιών με δρεπανοκυτταρική αναιμία και της ομάδας ελέγχου. Ωστόσο η ομάδα των ασθενών με δρεπανοκυτταρική αναιμία είχε σημαντική καθυστέρηση της σκελετικής ωρίμανσης καθώς και σημαντικά ελλείμματα στα z-scores όσον αφορά το βάρος-ηλικία, το ύψος, το πάχος των πτυχών του δέρματος και τη μέση ανώτερη περιφέρεια του βραχίονα [3]. Ανεπάρκεια των αυξητικών ορμονών δεν ανευρίσκεται συχνά σε αυτά τα παιδιά [32]. Μελέτες έχουν δείξει ότι τα παιδιά με δρεπανοκυτταρική αναιμία έχουν χαμηλότερα επίπεδα βιταμινών A, B6 και D σε σύγκριση με τα αντίστοιχα παιδιά της ίδιας χώρας. Τα ελλείμματα βιταμινών στη δρεπανοκυτταρική αναιμία δεν φαίνεται να έχουν σχέση με τον υποσιτισμό, αλλά με τις υψηλές ενεργειακές απαιτήσεις, οι όποιες φαίνεται να συνδέονται και με το μειωμένο βαθμό ανάπτυξης των παιδιών αυτών [38].

Correspondence
O.D. Savvidou,
4, Riga Fereou street,
153 42, Agia Paraskevi, Athens, Greece
E-mail: olgasavvidou@gmail.com

Αλληλογραφία:
Ο.Δ. Σαββίδου
Ρήγα Φεραίου 4,
153 42, Αγία Παρασκευή, Αθήνα
E-mail: olgasavvidou@gmail.com

Βιβλιογραφία

1. Adekile AD, Gupta R, Yacoub F, Sinan T, Al Bloushi M, Haider MZ (2001). Avascular necrosis of the hip in children with sickle cell disease and high Hb F: magnetic resonance imaging findings and influence of alpha-thalassemia trait. Acta Haematologica, 105:27-31.
2. Baldwin C, Nolan VG, Wyszynski DF, et al (2005). Association of klotho, bone morphogenic protein 6, and annexin A2 polymorphisms with sickle cell osteonecrosis. Blood, 106:372-375.
3. Barden EM, Kawchak DA, Ohene-Frempong K, Stallings VA, Zemel BS (2002). Body composition in children with sickle cell disease. American Journal of Clinical Nutrition, 76:218-225.
4. Beck JS, Nordin BE (1960). Histological assessment of osteoporosis by iliac crest biopsy. J Pathol Bacteriol, 80:391-397.
5. Bishop AR, Roberson JR, Eckman JR, Fleming LL (1988). Total hip arthroplasty in patients who have sickle-cell hemoglobinopathy. JBJS (Am) 70:853-855.
6. Brinker MR, Thomas KA, Meyers SJ, Texada T, Humbert JR, Cook SD, Gitter R (1998). Bone mineral density of the lumbar spine and proximal femur is decreased in children with sickle cell anemia. American Journal of Orthopedics, 27:43-49.
7. Brenckmann C, Papaioannou A (2001) Bisphosphonates for osteoporosis in people with cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev, 4:CD002010.
8. Chung SM, Alavi A, Russell MO (1978). Management of osteonecrosis in sickle-cell anemia and its genetic variants. Clin Orthop Relat Res, 130:158-74.
9. Chung SM, Ralston EL (1971). Necrosis of the humeral head associated with sickle cell anemia and its genetic variants. Clin Orthop Relat Res, 80:105-117.
10. Clarke HJ, Jinnah RH, Brooker AF, Michaelson JD (1989). Total replacement of the hip for avascular necrosis in sickle cell disease. JBJS(Br), 71:465-470.
11. Claster S, Vichinsky EP (2003). Managing sickle cell disease. British Medical Journal, 327, 1151-1155.
12. Collett-Solberg PF, Ware RE, O'Hara SM (2002). Asymmetrical closure of epiphyses in a patient with sickle cell anemia. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism, 15:1207-1212.
13. David HG, Bridgman SA, Davies SC, et al (1993). The shoulder in sickle-cell disease. JBJS (Br); 75(4):538-545.
14. Ficat RP (1985). Idiopathic bone necrosis of the femoral head. Early diagnosis and treatment. JBJS (Br), 67(1):3-9.
15. Fink B, Ruther W (2000). Partial and total joint replacement in femur head necrosis. Orthopade, 29(5):449-456.

16. Gupta R, Adekile AD (2004). MRI follow-up and natural history of avascular necrosis of the femoral head in Kuwaiti children with sickle cell disease. Journal of Pediatric Hematology/Oncology, 26:351-353.
17. Hernigou P, Bachir D, Galacteros F (1993). Avascular necrosis of the femoral head in sickle-cell disease. Treatment of collapse by the injection of acrylic cement. JBJS (Br), 75:875-880.
18. Hernigou P, Bachir D, Galacteros F (2003). The natural history of symptomatic osteonecrosis in adults with sickle-cell disease. JBJS (Am), 85-A:500-504.
19. Hofmann S, Kramer J, Plenk Jr H, et al (1997). Imaging of osteonecrosis. In: Urbaniak J, Jones Jr J, editors. Osteonecrosis: etiology, diagnosis, and treatment. Rosemont (IL): American Academy of Orthopaedic Surgeons, p. 213-223.
20. Jean-Baptiste G, De Ceulaer K (2000). Osteoarticular disorders ofhaematological origin. Baillieres Best Practice & Research Clinical Rheumatology, 14 :307-323.
21. Kramer J, Breitenseher M, Imhof H, et al (2000). Diagnostic imaging in femur head necrosis. Orthopade, 29(5):380-388.
22. Leonard MB, Zemel BS, Kawchak DA, Ohene-Frempong K, Stallings VA (1998). Plasma zinc status, growth, and maturation in children with sickle cell disease. J Pediatr, 132:467-471.
23. Lonergan GJ, Cline DB, Abbondanzo SL (2001). Sickle cell anemia. Radiographics, 21:971-994.
24. Malizos KN, Siafakas MS, Fotiadis DI, Karachalios TS, Soucacos PN (2001). An MRI-based semiautomated volumetric quantification of hip osteonecrosis. Skeletal Radiology, 30:686-693.
25. Marlow TJ, Brunson CY, Jackson S, Schabel SI (1998). 'Tower vertebra': a new observation in sickle cell disease. Skeletal Radiology, 27:195-198.
26. Marti-Carvajal A, Dunlop R, Agreda-Perez L (2004). Treatment for avascular necrosis of bone in people with sickle cell disease. Cochrane Database Syst Rev, 4:CD004344.
27. Milner PF, Kraus AP, Sebes JI, Sleeper LA, Dukes KA, Embury SH, Bellevue R, Koshy M, Moohr JW, Smith J (1991). Sickle cell disease as a cause of osteonecrosis of the femoral head. New England Journal of Medicine, 325:1476-1481.
28. Milner PF, Kraus AP, Sebes JI, Sleeper LA, Dukes KA, Embury SH, Bellevue R, Koshy M, Moohr JW, Smith J (1993). Osteonecrosis of the humeral head in sickle cell disease. Clinical Orthopaedics and Related Research, 289:136-143.
29. Miller ST, Sleeper LA, Pegelow CH, et al (2000). Prediction of adverse outcomes in children with sickle cell disease. N Engl J Med, 342(2):83-89.
30. Nelson CL, Walz BH, Gruenwald JM (1997) Resurfacing of only the femoral head for osteonecrosis. Long-term follow-up study. J Arthroplasty, 12(7):736-740.
31. Nelson DA, Rizvi S, Bhattacharyya T, Ortega J, Lachant N, Swerdlow P (2003). Trabecular and integral bone density in adults with sickle cell disease. Journal of Clinical Densitometry, 6:125-129.
32. Nunlee-Bland G, Rana SR, Houston-Yu PE, Odonkor W (2004). Growth hormone deficiency in patients with sickle cell disease and growth failure. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism, 17:601-606.
33. Steinberg ME, Hayken GD, Steinberg DR (1995). A quantitative system for staging avascular necrosis. J Bone Joint Surg Br, 77(1):34-41.
34. Styles LA, Vichinsky EP (1996). Core decompression in avascular necrosis of the hip in sickle-cell disease. American Journal of Hematology, 52:103-107.
35. Vichinsky EP, Neumayr LD, Haberkern C, Earles AN, Eckman, J, Koshy M, Black DM (1999) The perioperative complication rate of orthopedic surgery in sickle cell disease: report of the National Sickle Cell Surgery Study Group. American Journal of Hematology, 62:129-138.
36. Ware HE, Brooks AP, Toye R, Berney SI (1991). Sickle cell disease and silent avascular necrosis of the hip. JBJS (Br), 73:947-949.
37. Williams HJ, Davies AM, Chapman S (2004). Bone within a bone. Clinical Radiology, 59, 132-144.
38. Williams R, Olivi S, Li CS, Storm M, Cremer L, Mackert P, Wang W (2004). Oral glutamine supplementation decreases resting energy expenditure in children and adolescents with sickle cell anemia. Journal of Pediatric Hematology/Oncology, 26:619-625.

Πολλαπλούν μυέλωμα

Α.Φ. ΜΑΥΡΟΓΕΝΗΣ[1], Ε.Α. ΜΗΤΣΙΟΚΑΠΑ[2], Π. ΛΙΑΝΤΗΣ[1], Ι. ΔΕΡΒΕΝΟΥΛΑΣ[3], Π.Ι. ΠΑΠΑΓΓΕΛΟΠΟΥΛΟΣ[1]
[1] Α' Ορθοπαιδική Κλινική, Πανεπιστήμιο Αθηνών,
[2] Κλινική Φυσικής Ιατρικής και Αποκατάστασης, Θριάσιο Νοσοκομείο, Ελευσίνα,
[3] Μονάδα Αιματολογίας, Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

Περίληψη

Το μυέλωμα αποτελεί συχνό αίτιο λυτικής καταστροφής των οστών σε ασθενείς ηλικίας άνω των 40 ετών. Είναι αποτέλεσμα της νεοπλασματικής εκτροπής μίας σειράς πλασματοκυττάρων η οποία οδηγεί στην παραγωγή μιας ειδικής πρωτεΐνης η οποία ονομάζεται πρωτεΐνη Μ, μονοκλωνική πρωτεΐνη ή παραπρωτεΐνη. Οι 3 κύριες κλινικές μορφές του μυελώματος είναι το πολλαπλούν μυέλωμα, το μονήρες μυέλωμα ή πλασματοκύττωμα και το οστεοσκληρυντικό μυέλωμα.

Λέξεις κλειδιά: Πολλαπλούν Μυέλωμα, Πλασματοκύττωμα, Μ σφαιρίνη, Οστεοσκληρυντικό Μυέλωμα

Multiple myeloma

A.F. MAVROGENIS[1], E.A. MITSIOKAPA[2], P. LIANTIS[1], I. DERVENOULAS[3], P.J. PAPAGELOPOULOS[1]
[1] First Department of Orthopaedics, Athens University Medical School,
[2] Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Thriasion Hospital, Elefsis,
[3] Division of Hematology, Second Department of Internal Medicine-Propaedeutic, Athens University Medical School, Athens, Greece

Summary

Myeloma is the most common cause of lytic bone destruction in patients beyond 40 years of age. The disease is characterized by the neoplastic proliferation of a plasmatocyte series that leads to the hyperproduction of a single protein that is called M protein or monoclonal protein or paraprotein. The 3 most important types of myeloma are multiple myeloma, solitary myeloma or plasmatocytoma, and osteosclerotic myeloma.

Keywords: Multiple Myeloma, Plasmatocytoma, M protein, Osteosclerotic Myeloma

Το μυέλωμα αποτελεί συχνό αίτιο λυτικής καταστροφής των οστών σε ασθενείς της μέσης και τρίτης ηλικίας. Ανήκει στην ομάδα των πλασματοκυτταρικών δυσκρασιών (Πίνακας 1). Ο Kyle το 1991 [16] θεώρησε ότι το μυέλωμα είναι αποτέλεσμα της νεοπλασματικής εκτροπής μίας σειράς πλασματοκυττάρων η οποία οδηγεί στην παραγωγή μιας ειδικής πρωτεΐνης όπως όταν τα πλασματοκύτταρα βρίσκονται υπό συνεχή αντιγονικό ερεθισμό. Η πρωτεΐνη η οποία παράγεται είναι μονοκλωνική και ονομάζεται πρωτεΐνη Μ, μονοκλωνική πρωτεΐνη ή παραπρωτεΐνη. Η μονοκλωνική πρωτεΐνη Μ αποτελείται από μία βαριά αλυσίδα (ανοσοσφαιρίνη G, A, M, D ή E) και μια ελαφριά αλυσίδα (κ ή λ).

Κλινικό ενδιαφέρον στην Ορθοπαιδική χειρουργική παρουσιάζουν τρεις κλινικές μορφές του μυελώματος: το πολλαπλούν μυέλωμα, το μονήρες μυέλωμα ή πλασματοκύττωμα και το οστεοσκληρυντικό μυέλωμα [12]. Η γνώση των κλινικών και ιστολογικών χαρακτηριστικών του μυελώματος επιτρέπει την έγκαιρη διάγνωση και την αποτελεσματική θεραπεία.

Πολλαπλούν μυέλωμα

Επίπτωση

Παρά το γεγονός ότι το μυέλωμα αποτελεί τον συχνότερο πρωτοπαθή κακοήθη όγκο των οστών, αποτελεί περίπου μόνο το 1% όλων των κακοήθων νοσημάτων. Στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής περίπου 15000 νέες περιπτώσεις πολλαπλού μυελώματος διαγιγνώσκονται κάθε χρόνο [3], με την επίπτωση να είναι μεγαλύτερη στους μαύρους συγκριτικά με τους λευκούς.

Η αιτιολογία των κακοήθων πλασματοκυτταρικών όγκων παραμένει άγνωστη. Αρκετοί παράγοντες όπως γενετικοί, επαγγελματικοί και περιβαλλοντικοί έχουν ενοχοποιηθεί σχετικά με την αιτιοπαθογένεια του πολλαπλού μυελώματος [17,18].

Κλινική εικόνα

Οστεολυτικές βλάβες ανεξαρτήτου αιτιολογίας διαγιγνώσκονται συχνότερα σε ασθενείς ηλικίας 40 έως

Ταξινόμηση των πλασματοκυτταρικών δυσκρασιών
• Αδιευκρίνιστης αιτιολογίας μονοκλωνικές γαμμαπάθειες
• Κακοήθεις μονοκλωνικές γαμμαπάθειες
• Πολλαπλούν μυέλωμα (IgG, IgA, IgD, IgE και ελεύθερες ελαφρές αλυσίδες)
• Πλασματοκυτταρική λευχαιμία
• Μη εκκριτικό μυέλωμα
• IgD μυέλωμα
• Οστεοσκληρυντικό μυέλωμα (σύνδρομο POEMS)
• Πλασματοκύττωμα ή μονήρες μυέλωμα
• Μονήρες πλασμοκύττωμα των οστών
• Εξωμυελικό πλασμοκύττωμα
• Κακοήθη λεμφοϋπερπλαστικά νοσήματα
• Πρωτοπαθής μακροσφαιριναιμία του Waldenström
• Κακόηθες λέμφωμα
• Κρυοσφαιριναιμίες
• Θερμοσφαιριναιμίες
• Πρωτοπαθής αμυλοείδωση

Πίν. 1.

Εικ. 1. (Α και Β) Οστεολυτικές βλάβες στη διάφυση της κνήμης σε ασθενή 55 ετών με πολλαπλούν μυέλωμα.

90 ετών. Οι μονήρεις ή πολλαπλές οστεολυτικές βλάβες στους ασθενείς της ηλικίας αυτής συνήθως οφείλονται σε μεταστάσεις, πολλαπλούν μυέλωμα ή κακόηθες λέμφωμα. Το πολλαπλούν μυέλωμα θα πρέπει να περιλαμβάνεται πάντοτε στη διαφορική διάγνωση των οστεολυτικών αλλοιώσεων και του μυοσκελετικού άλγους χωρίς σαφές αίτιο ή ιστορικό κάκωσης.

Γενικά, τα κλινικά συμπτώματα των ασθενών με πολλαπλούν μυέλωμα είναι πενιχρά και μη ειδικά. Τα οστικά άλγη αποτελούν το χαρακτηριστικότερο κλινικό σύμπτωμα το οποίο παρατηρείται περίπου στα 2/3 των ασθενών με πολλαπλούν μυέλωμα. Συχνότερα, οι ασθενείς αναφέρουν οσφυαλγία και πλευροδυνία, ενώ σε ηλικιωμένους ασθενείς η ραχιαλγία σχεδόν πάντα οφείλεται σε μυέλωμα ή οστεοπόρωση. Σε ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα ο πόνος επιδεινώνεται με τις κινήσεις, ενώ αντίθετα οι ασθενείς με μεταστάσεις αναφέρουν πόνο ο οποίος παραμένει με την ανάπαυση και κατά τη διάρκεια της νύχτας. Οι ασθενείς συχνά αναφέρουν ιστορικό οξείας επιδείνωσης του πόνου, όπως μετά από παθολογικό κάταγμα μιας θωρακικής πλευράς ή ενός σπονδύλου.

Η μυϊκή αδυναμία και η καταβολή λόγω αναιμίας αποτελούν επίσης συχνά συμπτώματα των ασθενών με πολλαπλούν μυέλωμα [15]. Άλλες, λιγότερες συχνές κλινικές εκδηλώσεις της νόσου αποτελούν οι μικροβιακές λοιμώξεις (12%), οι μαζικές αιμορραγίες (7%), ο έρπητας ζωστήρας (2%) και ο πυρετός (1%).

Η παραγωγή της μονοκλωνικής σφαιρίνης Μ έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση σημαντικών συστηματικών επιπλοκών όπως νεφρική ανεπάρκεια, υπερασβεστιαιμία και εναποθέσεις αμυλοειδούς. Αναλόγως της εντόπισης, οι εναποθέσεις αμυλοειδούς συχνά οδηγούν σε συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, νεφρωσικό σύνδρομο, ορθοστατική υπόταση, περιφερική νευροπάθεια και αιμορραγική διάθεση.

Το πολλαπλούν μυέλωμα μπορεί να προσβάλει οποιοδήποτε οστούν. Η συχνότερη ηλικία εκδήλωσης της νόσου είναι η ηλικία των 50 έως 80 ετών. Νεότεροι ενήλικες, ηλικίας 30 έως 40 ετών μπορεί επίσης να εμφανίσουν τη νόσο. Ωχρότητα λόγω της αναιμίας διαπιστώνεται πάντοτε. Ο εργαστηριακός έλεγχος των ασθενών με μονήρεις ή πολλαπλές οστεολυτικές βλάβες θα πρέπει να περιλαμβάνει τον πλήρη αιματολογικό και βιοχημικό έλεγχο, τον προσδιορισμό της ταχύτητας καθίζησης των ερυθρών αιμοσφαιρίων (ΤΚΕ) και τον έλεγχο των ηλεκτρολυτών. Αναιμία και αύξηση της ΤΚΕ παρατηρείται συχνά σε ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα σε ποσοστό 62% και 76% αντίστοιχα [15]. Η εμφάνιση υπερασβεστιαιμίας και η έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας θα πρέπει να διερευνώνται και να διορθώνονται πριν από κάθε χειρουργική επέμβαση.

Η βιοψία του μυελού των οστών αποτελεί την σημαντικότερη διαγνωστική εξέταση. Η διαπίστωση πλασματοκυτταρικής διήθησης του μυελού των οστών (>30%) θέτει τη διάγνωση του πολλαπλού μυελώματος.

Μείζονα κριτήρια	
I	Πλασματοκύτταρα στη βιοψία
II	Πλασματοκυτταρική διήθηση του μυελού των οστών >30%
Ελάσσονα κριτήρια	
(α)	Πλασματοκυτταρική διήθηση του μυελού των οστών 10-30%
(β)	Μονοκλωνική σφαιρίνη στην ηλεκτροφόρηση των σφαιρινών του ορρού
(γ)	Οστεολυτικές βλάβες
(δ)	Φυσιολογική IgM<50 mg/dl, IgA<100 mg/dl και IgG<600 mg/dl

Η διάγνωση του πολλαπλού μυελώματος επιβεβαιώνεται με την παρουσία ενός εκ των επομένων συνδυασμών σε συμπτωματικούς ασθενείς με εξελισσόμενη νόσο. Για τη διάγνωση του μυελώματος απαιτείται η παρουσία ενός μείζονος και ενός ελάσσονος κριτηρίου ή τριών ελάσσονων κριτηρίων στα οποία περιλαμβάνονται το (α) και το (β).

1. I+β, I+γ, I+δ (το I+α δεν αρκεί)
2. II+β, II+γ, II+δ
3. III+α, III+γ, III+δ
4. α+β+γ, α+β+δ

(Από Slmon και Cassady, 1993)

Πίν. 2. Διαγνωστικά κριτήρια του πολλαπλού μυελώματος.

Ιστολογία

Σε ιστολογικές τομές σε χαμηλή μεγέθυνση παρατηρούνται αθροίσεις κυττάρων με ελάχιστη μεσοκυττάρια ουσία [8]. Τα κύτταρα είναι συνήθως καλά διαφοροποιημένα με στρόγγυλο ή ωοειδή έκκεντρο πυρήνα.

Σε υψηλή μεγέθυνση, τα πλασματοκύτταρα μπορεί να είναι καλώς διαφοροποιημένα ή αναπλαστικά. Στις περιπτώσεις όπου τα πλασματοκύτταρα είναι καλά διαφοροποιημένα μοιάζουν με τα πλασματοκύτταρα τα οποία παρατηρούνται σε καλοήθεις φλεγμονώδεις καταστάσεις και εμφανίζουν στρόγγυλο, έκκεντρο πυρήνα με συμπαγή χρωματίνη. Η διαυγής ζώνη του κυτταροπλάσματος αποτελεί τη συσκευή Golgi. Τα μη διαφοροποιημένα πλασματοκύτταρα εμφανίζουν πυρήνες με ευμεγέθεις πυρηνίσκους, λιγότερο έντονη συμπαγή χρωματίνη, έντονο κενοτοπιώδες κυτταρόπλασμα και ασαφή κυτταρικά όρια. Σε αδιαφοροποίητους όγκους, τα κυτταρικά χαρακτηριστικά μπορεί να διακρίνονται δύσκολα από εκείνα του πρωτοπαθούς λεμφώματος των οστών [8].

Απεικονιστικές εξετάσεις

Η ακτινολογική εικόνα του πολλαπλού μυελώματος χαρακτηρίζεται από αμιγώς οστεολυτικές βλάβες δίκην διάτρητου οστού ή σταγόνων βροχής (Εικόνα 1). Το μέγεθος των αλλοιώσεων ποικίλει από πολύ μικρό έως αρκετά μεγάλο. Περιοστική σκληρυντική αντίδραση συνήθως δεν παρατηρείται. Ο φλοιός του προσβεβλημένου οστού μπορεί να εμφανίζει λέπτυνση και άλλοτε άλλου βαθμού διάταση [8]. Γενικότερα, η νόσος χαρακτηρίζεται από διάχυτη οστεοπενία, η οποία σε μερικούς ασθενείς μπορεί να αποτελεί το μοναδικό ακτινολογικό εύρημα.

Τα ευρήματα από τη σπονδυλική στήλη δεν είναι ειδικά και δύσκολα διακρίνονται από τα ακτινολογικά ευρήματα τα οποία παρατηρούνται σε ασθενείς με οστεοπόρωση, οστικές μεταστάσεις, λέμφωμα και υπερπαραθυρεοειδισμό. Μπορεί να παρατηρηθεί μείωση του ύψους και αμφίκοιλη παραμόρφωση των σπονδυλικών σωμάτων με σχετική πάχυνση και αμφίκυρτη διαμόρφωση των μεσοσπονδυλίων δίσκων [5]. Συμπιεστικά κατάγματα των σπονδυλικών σωμάτων παρατηρούνται επίσης συχνά.

Έχει ενδιαφέρον το γεγονός ότι η οστική καταστροφή που παρατηρείται στο πολλαπλούν μυέλωμα οφείλεται κατά κύριο λόγο στην αυξημένη οστεοκλαστική δραστηριότητα και λιγότερο στη δράση των κυττάρων του μυελώματος. Τα πλασματοκύτταρα εκκρίνουν έναν παράγοντα ο οποίος ενεργοποιεί τις οστεοκλάστες και διεγείρει τη δραστηριότητα τους με αποτέλεσμα την αύξηση της οστικής απορρόφησης. Ωστόσο, η οστεοκλαστική απορρόφηση δεν συνοδεύεται από αύξηση της οστεοβλαστικής δραστηριότητας. Για το λόγο αυτό, οι οστικές βλάβες του πολλαπλού μυελώματος δεν αναδεικνύονται στο σπινθηρογράφημα των οστών, και η ακτινολογική διά-

Κριτήρια	Μάζα πλασματοκυττάρων (κύτταρα x10^{12}/m)
Στάδιο I	
Όλα τα παρακάτω -Αιμοσφαιρίνη >10 g/dl -Ασβέστιο ορρού φυσιολογικό (<12 g/dl) -Φυσιολογικός οστικός έλεγχος ή μονήρες πλασματοκύττωμα -Χαμηλή τιμή παραπρωτεΐνης <0.6 IgG <5 g/dl IgA <3 g/dl κ ή λ αλυσίδες στην ηλεκτροφόρηση των ούρων <4 g/24h	Χαμηλή <0.6
Στάδιο II	
Χαρακτηριστικά ενδιάμεσα του σταδίου I και III	Ενδιάμεση, 0.6-1.20
Στάδιο III	
Ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα -Αιμοσφαιρίνη <8.5 g/dl -Ασβέστιο ορρού >12 mg/dl -Εκτεταμένες οστεολυτικές βλάβες -Υψηλή τιμή παραπρωτεΐνης M IgG >7 g/dl IgA >5 g/dl κ ή λ αλυσίδες στην ηλεκτροφόρηση των ούρων >12 g/24h	Υψηλή >1,2
Υπο-ομάδες	
A= σχεδόν φυσιολογική νεφρική λειτουργία (κρεατινίνη ορού <2.0 mg/dl) **B**= έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας (κρεατινίνη ορού >2.0 mg/dl)	

Πίν. 3. Σταδιοποίηση του πολλαπλού μυελώματος.

γνωση και σταδιοποίηση των ασθενών με πολλαπλούν μυέλωμα θα πρέπει να γίνεται με ακτινογραφίες ελέγχου του σκελετού (*skeletal survey*). Στις ακτινογραφίες αυτές περιλαμβάνονται η προσθιοπίσθια και η πλαγία προβολή της αυχενικής, της θωρακικής και της οσφυοϊερής μοίρας της σπονδυλικής στήλης, η πλάγια προβολή του κρανίου και οι προσθιοπίσθιες προβολές της πυέλου, των βραχιονίων και των μηριαίων οστών, της κνήμης, της κερκίδας και τις ωλένης.

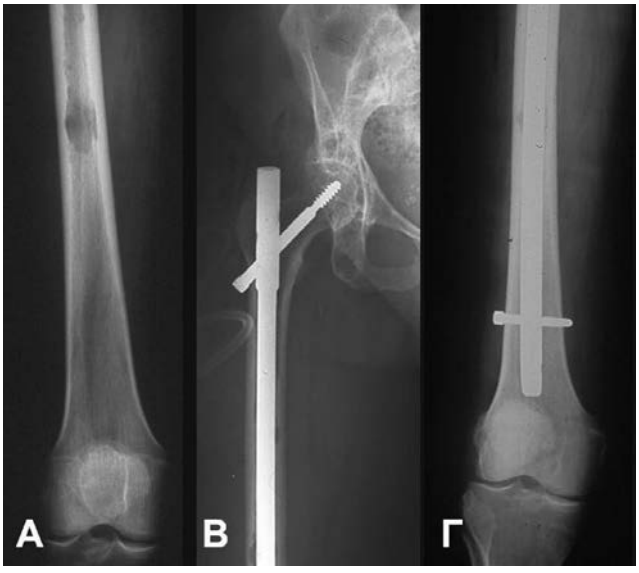
Αντιμετώπιση

Η διάγνωση του πολλαπλού μυελώματος είναι συνήθως εύκολη. Στις περιπτώσεις όπου υπάρχει αμφιβολία μπορεί να χρησιμοποιηθούν τα διαγνωστικά κριτήρια των Salmon και Cassady [23] (Πίνακας 2). Στα κύρια κριτήρια περιλαμβάνεται η ανίχνευση πλασματοκυττάρων σε υλικό της βιοψίας, η πλασματοκυτταρική διήθηση του μυελού των οστών άνω του 30% και η ανίχνευση της μονοκλωνικής σφαιρίνης M στην ηλεκτροφόρηση των λευκωμάτων του ορρού.

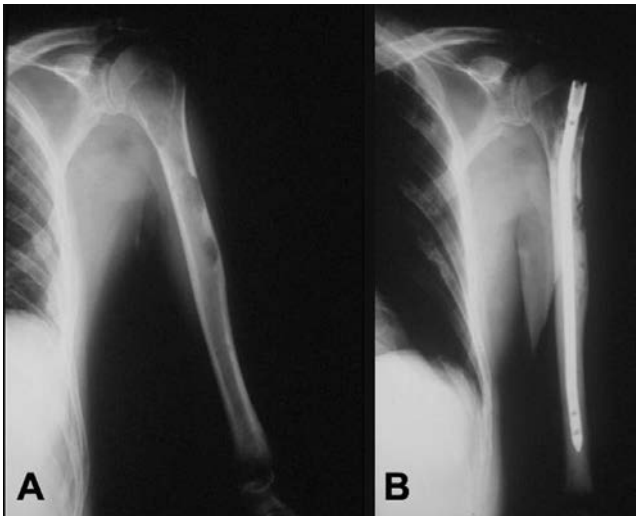
Το πολλαπλούν μυέλωμα είναι νόσος με βραδεία εξέλιξη και θνητότητα περίπου 100%. Οι Durie και Salmon [10] δημιούργησαν ένα σύστημα σταδιοποίησης (Πίνακας 3) το οποίο είναι χρήσιμο για τον καθορισμό της πρόγνωσης των ασθενών με πολλαπλούν μυέλωμα. Οι ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα σταδίου I εμφανίζουν μέσο χρόνο επιβίωσης μεγαλύτερο των 60 μηνών ενώ οι ασθενείς με νόσο σταδίου III εμφανίζουν μέσο χρόνο επιβίωσης λιγότερο από 23 μήνες.

Χημειοθεραπεία

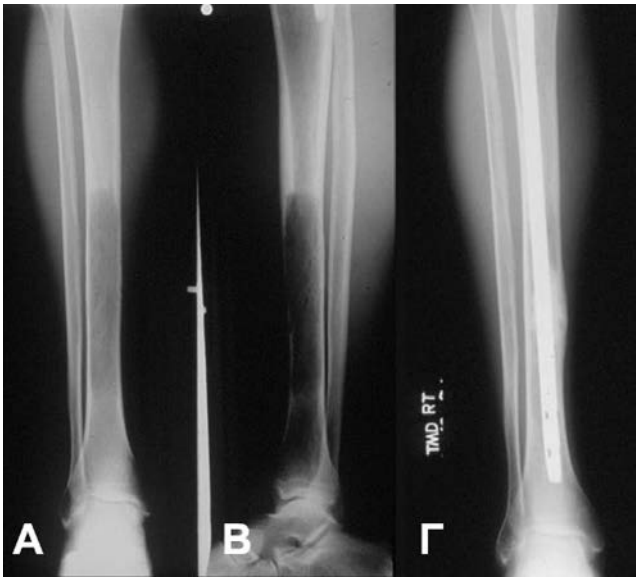
Η χημειοθεραπεία αποτελεί την θεραπεία εκλογής των ασθενών με πολλαπλούν μυέλωμα. Η πρεδνιζόνη και οι αλκυλιωτικοί παράγοντες όπως η κυκλοφωσφαμίδη και η μελφαλάνη είναι οι συχνότερα χρησιμοποιούμενοι [23]. Η βινκριστίνη, η ντοξορουμπικίνη και η δεξαμεθαζόνη έχουν χορηγηθεί σε ανθεκτικές μορφές πολλαπλού μυελώματος. Η μεταμόσχευση νωτιαίου μυελού χρησιμοποιείται σε αρκετά κέντρα.



Εικ. 2. (A) Επαπειλούμενο κάταγμα της διάφυσης του δεξιού μηριαίου οστού σε άνδρα 50 ετών. **(Β)** Προφυλακτική ασφαλιζόμενη ενδομυελική ήλωση.



Εικ. 3. (A) Οστεολυτικές βλάβες του αριστερού βραχιονίου οστού σε γυναίκα 55 ετών. **(Β)** Προφυλακτική ενδομυελική ήλωση.



Εικ. 4. (A) Ευμεγέθης οστεολυτική βλάβη της διάφυσης-κάτω μετάφυσης της δεξιάς κνήμης σε άνδρα 55 ετών. **(Β)** Προφυλακτική ενδομυελική ήλωση.

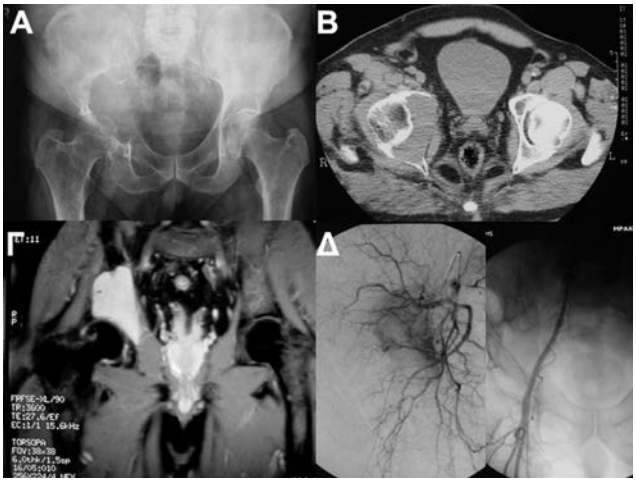
Ακτινοθεραπεία

Η ακτινοθεραπεία έχει συχνά χρησιμοποιηθεί για την ανακούφιση του οστικού άλγους και τον περιορισμό της επέκτασης των οστικών αλλοιώσεων σε ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα [4,21]. Περίπου τα 2/3 των ασθενών με πολλαπλούν μυέλωμα χρειάζεται να υποβληθούν σε ακτινοθεραπεία κατά τη διάρκεια εξέλιξης της νόσου. Τα πλασματοκύτταρα είναι ευαίσθητα στην ακτινοθεραπεία σε δόσεις 2000 έως 3000 cGy. Στις περιπτώσεις όπου χορηγείται επικουρική ακτινοθεραπεία μετά από χειρουργική θεραπεία, ολόκληρο το οστούν και η εσωτερική οστεοσύνθεση ή η αρθροπλαστική θα πρέπει να συμπεριληφθούν στο πεδίο της ακτινοβολίας.

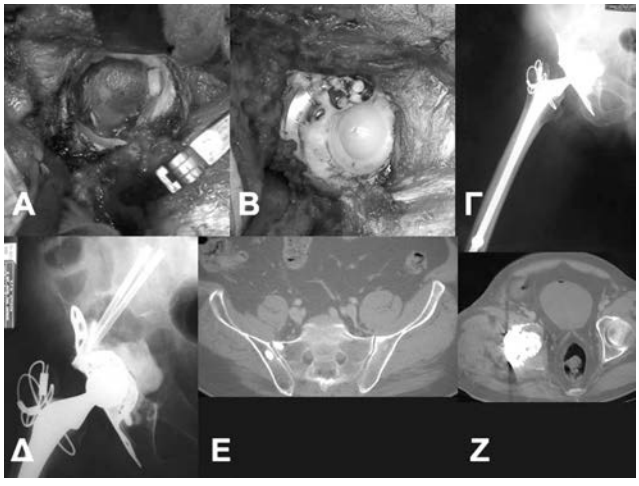
Χειρουργική θεραπεία

Η χειρουργική θεραπεία εφαρμόζεται για την πρόληψη και για την αντιμετώπιση των παθολογικών καταγμάτων (Εικόνες 2 και 3). Η εσωτερική οστεοσύνθεση χρησιμοποιείται προφυλακτικά σε περιπτώσεις επαπειλούμενων παθολογικών καταγμάτων (Εικόνα 4). Ενδαρθρικά παθολογικά κατάγματα όπως αυτά της κοτύλης απαιτούν ολική αρθροπλαστική (Εικόνες 5 και 6). Παθολογικά κατάγματα της σπονδυλικής στήλης αντιμετωπίζονται πρώιμα με σπονδυλοπλαστική ή κυφοπλαστική (Εικόνα 7). Τα κριτήρια αντιμετώπισης των επαπειλούμενων παθολογικών καταγμάτων σε ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα είναι τα ίδια με εκείνα σε ασθενείς με οστικές μεταστάσεις. Στα κριτήρια αυτά περιλαμβάνονται:

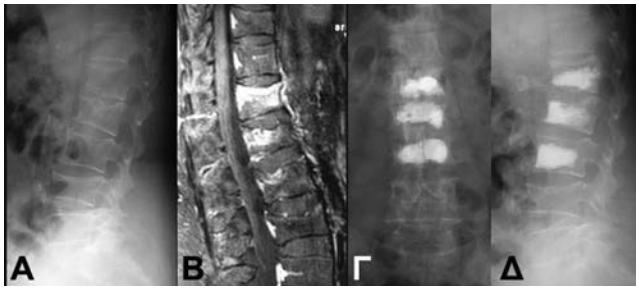
1) η λυτική οστική βλάβη η οποία έχει προκαλέσει



Εικ. 5. (Α) Οστεολυτική βλάβη με αρθροκατάδυση της άρθρωσης τοιυ δεξιού ισχίου σε άνδρα 58 ετών με πολλαπλούν μυέλωμα. **(Β)** Αξονική τομογραφία. **(Γ)** Μαγνητική τομογραφία. **(Δ)** Αγγειογραφία.



Εικ. 6. (Α) Διεγχειρητική φωτογραφία. **(Β)** Αποκατάσταση της κοτύλης με μεταλλικό δακτύλιο και κοτυλιαία πρόθεση πολυαιθυλενίου. **(Γ και Δ)** Μετεγχειρητικές ακτινογραφίες του δεξιού ισχίου. **(Δ)** Μετεγχειρητική αξονική τομογραφία.



Εικ. 7. (Α) Οστεολυτικές βλάβες της σπονδυλικής στήλης σε γυναίκα ασθενή 45 ετών με πολλαπλούν μυέλωμα. **(Β-Δ)** Σπονδυλοπλαστική 01-03.

καταστροφή του φλοιού μεγαλύτερη του 50%,
2) οι οστεολυτικές βλάβες στα μακρά οστά ή τις αρθρώσεις των κάτω άκρων, και
3) οι επώδυνες οστικές αλλοιώσεις οι οποίες δεν ανταποκρίνονται στην ακτινοθεραπεία.

Μονήρες μυέλωμα

Το μονήρες μυέλωμα αποτελεί ξεχωριστή κλινική μορφή μυελώματος με καλύτερη πρόγνωση [2,6,7,12,14,19,20,24,25,27]. Στα κριτήρια διάγνωσης του μονήρους μυελώματος περιλαμβάνονται [11]:
1) η εντόπιση μονήρους οστικής βλάβης στις ακτινογραφίες ελέγχου του σκελετού,
2) η ιστολογική επιβεβαίωση του πλασματοκυττώματος,
3) η πλασματοκυτταρική διήθηση του νωτιαίου μυελού σε ποσοστό μικρότερο του 10%.

Οι ασθενείς οι οποίοι εμφανίζουν διαταραχές των πρωτεϊνών του ορρού και λεύκωμα Bence-Jones στα ούρα λιγότερο του 1g/24h δεν εξαιρούνται εφόσον πληρούν τα ανωτέρω κριτήρια.

Η 5-ετής και 10-ετής επιβίωση των ασθενών με μονήρες μυέλωμα είναι περίπου 75% και 45% αντίστοιχα, και είναι καλύτερη από εκείνη των ασθενών με πολλαπλούν μυέλωμα. Ωστόσο, τα 2/3 των ασθενών με μονήρες μυέλωμα θα εμφανίσουν τελικά πολλαπλούν μυέλωμα.

Είναι πολύ σημαντικό να αντιμετωπισθούν έγκαιρα οι ασθενείς με μονήρες μυέλωμα και παθολογικό ή επαπειλούμενο παθολογικό κάταγμα με προφυλακτική εσωτερική οστεοσύνθεση λόγω της επιδείνωσης της πρόγνωσης μετά την εκδήλωση του παθολογικού κατάγματος.

Οστεοσκληρυντικό μυέλωμα

Το οστεοσκληρυντικό μυέλωμα είναι σπάνια παραλλαγή του πολλαπλού μυελώματος το οποίο χαρακτηρίζεται από χρονία φλεγμονώδη απομυελινωτική νευροπάθεια με κατεξοχήν κινητική ανικανότητα [13]. Οι ασθενείς αρχικά εμφανίζουν αισθητικές διαταραχές όπως αιμωδίες, αίσθημα νυγμών, βελονών και ψύχους. Οι κινητικές διαταραχές εμφανίζονται στη συνέχεια με την εξέλιξη της νόσου. Οι δια-

ταραχές της αισθητικότητας και της κινητικότητας εμφανίζονται συμμετρικά στα περιφερικά τμήματα των άκρων και μεταναστεύουν σταδιακά προς τον κορμό. Τελικά, η μυϊκή αδυναμία είναι αρκετά σοβαρή και οι ασθενείς καθίστανται ανίκανοι να ανέβουν σκάλα, να σηκωθούν από την καρέκλα ή ακόμη και να κρατήσουν ένα αντικείμενο.

Η ακτινολογική εικόνα ποικίλει από αμιγώς οστεοσκληρυντικές αλλοιώσεις έως μεικτές σκληρυντικές και οστεολυτικές αλλοιώσεις. Οι οστικές αλλοιώσεις κατεξοχήν εντοπίζονται στην σπονδυλική στήλη, τα οστά της πυέλου και τις θωρακικές πλευρές. Η προσβολή των οστών των άκρων είναι σπανιότερη. Η τυπική ακτινολογική εικόνα χαρακτηρίζεται από πολλαπλές μικρές σκληρυντικές αλλοιώσεις στα οστά της πυέλου και τη σπονδυλική στήλη.

Το πλήρες κλινικό σύνδρομο του οστεοσκληρυντικού μυελώματος χαρακτηρίζεται από πολυνευροπάθεια, οργανομεγαλία, ενδοκρινοπάθεια, παραγωγή της παραπρωτεΐνης Μ και δερματικές αλλοιώσεις (*σύνδρομο POEMS*) [1].

Λίγοι ιατροί είναι εξοικειωμένοι με το συνδυασμό σκληρυντικών αλλοιώσεων και νευρολογικών ευρημάτων, με αποτέλεσμα συχνά την καθυστέρηση της διάγνωσης.

Συμπέρασμα

Το μυέλωμα αποτελεί συχνή πάθηση του ερειστικού συστήματος η οποία θα πρέπει πάντοτε να περιλαμβάνεται στη διαφορική διάγνωση των παθήσεων οι οποίες σχετίζονται με οστεολυτικές αλλοιώσεις ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους ασθενείς. Τα ακτινολογικά ευρήματα της νόσου χαρακτηρίζονται από διάσπαρτες οστεολυτικές βλάβες δίκην διάτρητου οστού ή σταγόνων βροχής. Παρά το γεγονός ότι η νόσος δεν θεραπεύεται αποτελεσματικά, ο στόχος της χημειοθεραπείας είναι η αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης και ο περιορισμός της επέκτασης των οστικών αλλοιώσεων. Η τοπική ακτινοθεραπεία έχει σκοπό την ανακούφιση από τον πόνο και τον περιορισμό της επέκτασης της οστικής βλάβης. Η χειρουργική θεραπεία εφαρμόζεται σε περιπτώσεις όπου απαιτείται σταθεροποίηση του οστού με εσωτερική οστεοσύνθεση ή αρθροπλαστική για την αντιμετώπιση των παθολογικών καταγμάτων και την πρόληψη των επαπειλούμενων παθολογικών καταγμάτων. Η διάκριση του μονήρους μυελώματος από το πολλαπλούν μυέλωμα είναι σημαντική λόγω της σημαντικά καλύτερης πρόγνωσης του μονήρους μυελώματος. Το οστεοσκληρυντικό μυέλωμα αποτελεί σπάνια κλινική μορφή μυελώματος η οποία χαρακτηρίζεται από πολυνευροπάθεια και πολλαπλές οστεοσκληρυντικές εστίες.

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. Bardwick PA, Zvaifler NJ, Gill GN, Newman D, Greenway GD, Resnick DL. Plasma cell dyscrasia with polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein, and skin changes: the POEMS syndrome. Report on two cases and a review of the literature. Medicine (Baltimore) 1980; 59(4):311-322.
2. Bataille R, Sany J. Solitary myeloma: clinical and prognostic features of a review of 114 cases. Cancer 1981; 48(3):845-851.
3. Boring CC, Squires TS, Tong T. Cancer statistics 1993; CA Cancer J Clin 1993; 43(1):7-26.
4. Bosch A, Frias Z. Radiotherapy in the treatment of multiple myeloma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1988; 15(6):1363-1369.
5. Campanacci M. Bone and soft tissue tumors. Springfield-Verlag, New York, 1990.
6. Chak LY, Cox RS, Bostwick DG, Hoppe RT. Solitary plasmacytoma of bone: treatment, progression, and survival. J Clin Oncol 1987; 5(11):1811-1815.
7. Corwin J, Lindberg RD. Solitary plasmacytoma of bone vs. extramedullary plasmacytoma and their relationship to multiple myeloma. Cancer 1979; 43(3):1007-1013.
8. Dahlin DC, Unni KK. Bone tumors: general aspects and data on 8542 cases. CC Thomas, Springfield, IL, 1986.
9. DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds). Cancer: principles and practice of oncology (4th ed). JB Lippincott, Philadelphia, PA, 1993, p. 2025.
10. Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. Cancer 1975; 36(3):842-854.
11. Frassica DA, Frassica FJ, Schray MF, Sim FH, Kyle RA. Solitary plasmacytoma of bone: Mayo

Clinic experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1989; 16(1):43-48.
12. Frassica FJ, Frassica DA, Sim Fh. Myeloma of bone. In Advances in operative orthopaedics (ed RN Stauffer). CV Mosby, St Louis, MO, 1994, 357-377.
13. Kelly JJ Jr, Kyle RA, Miles JM, Dyck PJ. Osteosclerotic myeloma and peripheral neuropathy. Neurology 1983; 33(2):202-210.
14. Kvalow S, Abrahamsen AF, Landaas TO, et al. Osteosclerotic myeloma and peripheral neuropathy. Neurology (New York), 1983; 33:202-210.
15. Kyle RA. Multiple myeloma: review of 869 cases. Mayo Clin Proc 1975; 50(1):29-40.
16. Kyle RA. Plasma cell proliferative disorders. In Hematology: basic principles and practice (ed R Hoffman). Churchill Livingston, Edinburgh, 1991, p. 1021-1038.
17. Linos A, Kyle RA, O'Fallon WM, Kurland LT. Incidence and secular trend of multiple myeloma in Olmsted County, Minnesota: 1965-77. J Natl Cancer Inst 1981; 66(1):17-20.
18. McPhedran P, Heath CW Jr, Garcia J. Multiple myeloma incidence in metropolitan Atlanta, Georgia: racial and seasonal variations. Blood 1972; 39(6):866-873.
19. Mendenhall CM, Thar TL, Million RR. Solitary plasmacytoma of bone and soft tissue. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1980; 6(11):1497-1501.
20. Meyer JE, Schulz MD. "Solitary" myeloma of bone: a review of 12 cases. Cancer 1974; 34(2):438-440.
21. Mill WB, Griffith R. The role of radiation therapy in the management of plasma cell tumors. Cancer 1980; 45(4):647-652.
22. Ray G, Fish V, Rabinowitz L. Solitary cell tumors of bone and soft tissue: natural history and response to radiotherapy. Proceedings of the American Society of Clinical Oncology 1983; 2:243.
23. Salmon SA, Cassady JR. Plasma cell neoplasms. In Cancer: principles and practice of oncology (VT DeVita, S Hellman, and SA Rosenberg, eds) (4th ed). JB Lippincott, Philadelphia, PA, 1993, p. 1984.
24. Todd ID. Treatment of solitary plasmocytoma. Clin Radiol 1965; 16(4):395-399.
25. Tong D, Griffin TW, Laramore GE, Kurtz JM, Russell AH, Groudine MT, Herron T, Blasko JC, Tesh DW. Solitary plasmacytoma of bone and soft tissues. Radiology 1980; 135(1):195-198.
26. Unni KK. Dahlin's bone tumors: general aspects and data on 11.087 cases (5th ed). Lippincott-Raven, Philadelphia, PA, 1996.
27. Woodruff RK, Malpas JS, White FE. Solitary plasmacytoma. In: Solitary plasmacytoma of bone. Cancer 1979; 43(6):2344-2347.

Πρωτοπαθή λεμφώματα των οστών

Ε.Α. ΜΗΤΣΙΟΚΑΠΑ[1], Α.Φ. ΜΑΥΡΟΓΕΝΗΣ[2], Π. ΚΟΝΤΟΒΑΖΑΙΝΙΤΗΣ[2], Ι. ΔΕΡΒΕΝΟΥΛΑΣ[3], Π.Ι. ΠΑΠΑΓΓΕΛΟΠΟΥΛΟΣ[2]

[1] Κλινική Φυσικής Ιατρικής και Αποκατάστασης, Θριάσιο Νοσοκομείο, Ελευσίνα,
[2] Α' Ορθοπαιδική Κλινική, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα
[3] Μονάδα Αιματολογίας, Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

Περίληψη

Τα λεμφώματα διακρίνονται σε νόσο ή λέμφωμα Hodgkin και μη-Hodgkin λεμφώματα με αρκετούς υποτύπους. Τα πρωτοπαθή λεμφώματα των οστών είναι σχετικά σπάνια. Το μυοσκελετικό σύστημα προσβάλλεται συνήθως δευτεροπαθώς κατά την εξέλιξη της νόσου σε ποσοστό έως περίπου 30% των περιπτώσεων. Η θεραπεία και η πρόγνωση σχετίζεται με το στάδιο της νόσου.

Λέξεις κλειδιά: Λέμφωμα Hodgkin, Μη-Hodgkin Λεμφώματα, Λέμφωμα Burkitt

Primary lymphomas of bones

E.A. MITSIOKAPA[1], A.F. MAVROGENIS[2], P. KONTOVAZENITIS[2], I. DERVENOULAS[3], P.J. PAPAGELOPOULOS[2]

[1] Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Thriasion Hospital, Elefsis,
[2] First Department of Orthopaedics, Athens University Medical School, Athens, Greece
[3] Division of Hematology, Second Department of Internal Medicine-Propaedeutic, Athens University Medical School, Athens, Greece

Summary

Lymphomas are distinguished into Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas with many subtypes. Primary bone lymphomas are relatively rare. The musculoskeletal system is affected usually secondary during disease progression in approximately 30% of the cases. Treatment and prognosis depends on the stage of the disease.

Keywords: Hodgkin Lymphoma, Non-Hodgkin Lymphoma, Burkitt Lymphoma

Εισαγωγή

Τα λεμφώματα έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία ως λεμφοσάρκωμα, δικτυοσάρκωμα και λεμφαγγειοσάρκωμα. Σήμερα τα λεμφώματα διακρίνονται σε νόσο ή λέμφωμα Hodgkin και μη-Hodgkin λεμφώματα. Η ομάδα των μη-Hodgkin λεμφωμάτων περιλαμβάνει αρκετούς υποτύπους αναλόγως των ιστολογικών χαρακτηριστικών, της κυτταρικής προέλευσης και του βαθμού κακοήθειας.

Μη-Hodgkin Λέμφωμα

Επίπτωση

Το πρωτοπαθές μη-Hodgkin λέμφωμα των οστών είναι σχετικά σπάνιο. Σε μία σειρά του Huvos [19] το πρωτοπαθές μη-Hodgkin λέμφωμα των οστών αποτελεί περίπου το 5% όλων των πρωτοπαθών κακοήθων όγκων των οστών. Το μυοσκελετικό σύστημα προσβάλλεται δευτεροπαθώς σε ποσοστό έως περίπου 30% των περιπτώσεων [6]. Νεκροτομικές μελέτες έδειξαν παρόμοια αποτελέσματα με υψηλή συχνότητα προσβολής του σκελετού [32].

Η επίπτωση του μη-Hodgkin λεμφώματος εμφανίζει γεωγραφική κατανομή. Η επίπτωση στην Πολωνία και το Μαλί είναι χαμηλή και ανέρχεται στο 2.4 και 0.4 αντίστοιχα ανά 100000 κατοίκους, ενώ σε ορισμένες περιοχές της Αμερικής η επίπτωση είναι ιδιαίτερα υψηλή έως 30 ανά 100000 κατοίκους [20,36]. Για λόγους οι οποίοι δεν είναι γνωστοί η επίπτωση του λεμφώματος εμφανίζει σταδιακή αύξηση σε ποσοστό περίπου 3-4% ανά έτος [36]. Αύξηση της συχνότητας του λεμφώματος παρατηρείται σε ασθενείς με σύνδρομο επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας (AIDS) και σε ασθενείς μετά από μακροχρόνια έκθεση σε οργανικούς διαλύτες και εντομοκτόνα.

Σε ασθενείς στους οποίους η νόσος εκδηλώνεται αρχικά με προσβολή των οστών, συνήθως κατά τη διάρκεια της προσεκτικής διερεύνησης και σταδιο-

Ιστολογικός τύπος
• Οζώδης
• Διάχυτος
Κυτταρολογική εικόνα
• Λεμφοκυτταρικό, καλώς διαφοροποιημένο
• Λεμφοκυτταρικό, με πτωχή διαφοροποίηση
• Μικτό (λεμφοκυτταρικό και ιστιοκυτταρικό)
• Ιστιοκυτταρικό
• Τύπος Hodgkin

Πίν. 1. Ταξινόμηση κατά Rappaport των μη-Hodgkin λεμφωμάτων.

ποίησης αποκαλύπτονται επιπρόσθετες βλάβες. Μόνο ένα μικρό ποσοστό ασθενών με μη-Hodgkin λέμφωμα των οστών δεν θα εμφανίσει τελικά προσβολή άλλων οργάνων [8,31,34]. Για τη διάκριση των ασθενών με πρωτοπαθές οστικό λέμφωμα από τους ασθενείς με δευτεροπαθή προσβολή των οστών χρησιμοποιούνται διάφορα κριτήρια. Οι Coley και συνεργάτες [7] ανέφεραν ότι θα πρέπει να μεσολαβεί ένα διάστημα τουλάχιστον 6 μηνών από την εκδήλωση των κλινικών συμπτωμάτων της πρωτοπαθούς νόσου έως την εμφάνιση εντοπισμένης ή απομακρυσμένης νόσου, καθώς επίσης και ιστολογική επιβεβαίωση της πρωτοπαθούς οστικής βλάβης. Ωστόσο, με το χρόνο, βάση της κλινικής εικόνας των μη-Hodgkin λεμφωμάτων πολλοί συγγραφείς διεύρυναν την ομάδα των πρωτοπαθών λεμφωμάτων των οστών και συμπεριέλαβαν περιπτώσεις με ταυτόχρονη προσβολή των λεμφαδένων και των οστών.

Ταξινόμηση

Στη σύγχρονη βιβλιογραφία η ταξινόμηση των μη-Hodgkin λεμφωμάτων βασίζεται κυρίως στο σύστημα του Rappaport [30]. Σύμφωνα με το σύστημα αυτό, τα μη-Hodgkin λεμφώματα διακρίνονται βάση των ιστολογικών τους ευρημάτων (Πίνακας 1). Η κυριότερη διάκριση των μη-Hodgkin λεμφωμάτων σύμφωνα με την ταξινόμηση του Rappaport είναι σε οζώδη και διάχυτα αναλόγως της ιστολογικής αρχιτεκτονικής του ιστού. Περαιτέρω υποδιαιρέσεις έγιναν βάση της κυτταρολογικής εικόνας του λεμφώματος και του βαθμού διαφοροποίησης. Ωστόσο, η ταξινόμηση κατά Rappaport δεν λαμβάνει υπόψη τη διάκριση των λεμφωμάτων σύμφωνα με την κυτταρική τους προέλευση (Β ή Τ λεμφοκυτταρική σειρά) και τα ανοσοϊστοχημικά χαρακτηριστικά.

Το σύστημα ταξινόμησης Ann Arbor (Πίνακας 2) το οποίο αρχικά σχεδιάσθηκε για τη νόσο Hodgkin εφαρμόσθηκε στη συνέχεια στα μη-Hodgkin λεμφώματα [4]. Το σύστημα ταξινόμησης Ann Arbor βασίζεται στα ιστολογικά χαρακτηριστικά και την ανατομική εντόπιση του όγκου. Στο σύστημα αυτό, η μονήρης οστική βλάβη είναι το στάδιο ΙΕ (εξωλεμφική, μονήρης εστία). Η περαιτέρω πρόοδος στην αναγνώριση μοριακών δεικτών και την κατανόηση της ετερογένειας των λεμφωμάτων οδήγησε στη δημιουργία νεότερων συστημάτων ταξινόμησης. Ωστόσο, η σύγκριση της αποτελεσματικότητας των διαφόρων θεραπευτικών σχημάτων ήταν δύσκολο να γίνει λόγω της πολυπλοκότητας των συστημάτων αυτών. Με τη συνεχή κατανόηση της κλινικής και μοριακής βιολογίας της νόσου κατέστη αναγκαία η δημιουργία και καθιέρωση ενός ενιαίου και γενικώς αποδεκτού συστήματος ταξινόμησης [17].

Αν και ο συχνότερος ιστολογικός τύπος σε μία μεγάλη κλινική μελέτη ήταν ο διάχυτος τύπος [25], τα λεμφώματα των οστών εμφανίζουν μεγάλη ποικιλία ιστολογικών τύπων. Ο ανοσολογικός έλεγχος, ωστόσο, έδειξε ότι τα πρωτοπαθή λεμφώματα των οστών είναι Β-λεμφοκυτταρικής αρχής, συνήθως του διάχυτου τύπου [6,27].

Κλινική αξιολόγηση

Η κλινική προσέγγιση των ασθενών με επώδυνη οστική βλάβη θα πρέπει να περιλαμβάνει τη λήψη ενός πλήρους ιστορικού και την επιμελή κλινική εξέταση. Από το ιατρικό ιστορικό θα πρέπει να ελέγχεται το ατομικό και κληρονομικό ιστορικό του ασθενούς και οι πιθανές συνοδές παθήσεις. Η ακριβής χρονική διάρκεια των συμπτωμάτων θα πρέπει επίσης να ελέγχεται. Σε ασθενείς με οστικό λέμφωμα, η χρονική διάρκεια των συμπτωμάτων συνήθως ποικίλει από μερικές εβδομάδες έως μερικά χρόνια. Σε ποσοστό περίπου 50% των περιπτώσεων οι ασθενείς εμφανίζουν συμπτώματα για περισσότερο από ένα χρόνο, ενώ σε ποσοστό περίπου 10% των περιπτώσεων τα συμπτώματα υφίστανται για περισσότερο από τρία χρόνια [19]. Η χρονική διάρκεια του τοπικού οιδήματος, εφόσον υπάρχει, θα πρέπει επίσης να ελέγχεται. Τα λεμφώματα μπορεί να εκδηλωθούν με συστηματικά συμπτώματα (Β συμπτώματα) όπως απώλεια σωματικού βάρους, πυρετός και εύκολη κόπωση, τα οποία θα πρέπει να ελέγχονται από το ιστορικό και την κλινική εξέταση.

Από την κλινική εξέταση συνήθως διαπιστώνεται η παρουσία ψηλαφητής μάζας ή οίδημα γύρω από το προσβεβλημένο οστούν, και πιθανώς τοπική ευαισθησία. Η παρακείμενη άρθρωση μπορεί να είναι διογκωμένη (ύδραρθρος). Παθολογικά κατάγματα παρατηρούνται συχνά, κυρίως στα μακρά οστά των κάτω άκρων. Η προσεκτική εξέταση των λεμφαδένων μπορεί να αναδείξει λεμφαδενοπάθεια.

Στάδιο	Κλινικά χαρακτηριστικά
I	Προσβολή μιας λεμφαδενικής περιοχής
IE	Προσβολή ενός εξωλεμφικού οργάνου ή περιοχής
II	Προσβολή δύο ή περισσοτέρων λεμφαδενικών περιοχών από τη μία πλευρά του διαφράγματος
IIE	Εντοπισμένη προσβολή ενός εξωλεμφικού οργάνου ή περιοχής και ενός ή περισσοτέρων λεμφαδενικών περιοχών από τη μία πλευρά του διαφράγματος
III	Προσβολή λεμφαδενικών περιοχών και στις δύο πλευρές του διαφράγματος
IIIE	Στάδιο III σε συνδυασμό με εντοπισμένη προσβολή ενός εξωλεμφικού οργάνου ή περιοχής
IIIS	Στάδιο III σε συνδυασμό με προσβολή του σπληνός
IIISE	Στάδιο III σε συνδυασμό με εντοπισμένη προσβολή ενός εξωλεμφικού οργάνου ή περιοχής και προσβολή του σπληνός
IV	Διάχυτη ή εκτεταμένη προσβολή ενός ή περισσοτέρων εξωλεμφικών οργάνων ή ιστών, με ή χωρίς προσβολή των λεμφαδένων

Πίν. 2. Κλινική σταδιοποίηση των λεμφωμάτων.

Ακτινολογικά ευρήματα

Τα οστικά λεμφώματα συνήθως εμφανίζουν κεντρική εντόπιση στο οστούν με ασαφή όρια (Εικόνα 1). Οι οστικές αλλοιώσεις είναι συνήθως λυτικές ή μεικτές [2]. Συχνά παρατηρείται περιοστική αντιδραστική οστεογένεση, οίδημα των μαλακών μορίων, μάζα μαλακών μορίων και περιοχές οστικής σκλήρυνσης. Στην αξονική τομογραφία μπορεί να παρατηρηθεί ο σχηματισμός απολυμάτων [24]. Τα παθολογικά κατάγματα είναι συχνά (27%) και σχετίζονται με κακή πρόγνωση [28]. Το σπινθηρογράφημα μπορεί να δείξει αυξημένη καθήλωση του ραδιοισοτόπου (Εικόνα 2). Ωστόσο, υπάρχουν περιπτώσεις στις οποίες το σπινθηρογράφημα των οστών είναι αρνητικό.

Η επέκταση στα μαλακά μόρια, σε αντίθεση με την προσβολή των οστών μπορεί να είναι εκτεταμένη. Η έκλυση κυττοκινών από τα κύτταρα του όγκου έχει θεωρηθεί ότι προάγει την οστεοκλαστική δραστηριότητα η οποία χαρακτηρίζει τα λεμφώματα των οστών. Τα ενδομυελικά λεμφώματα επεκτείνονται δια των οστικών αυλών προς το φλοιό του οστού, διασπούν το φλοιό και επεκτείνονται στα μαλακά μόρια σχηματίζοντας ευμεγέθη μάζα μαλακών μορίων [16].

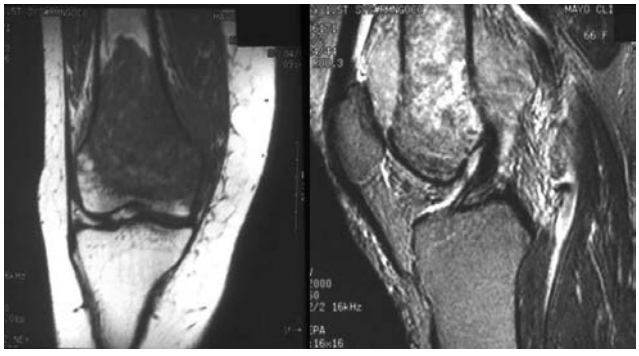
Στη μαγνητική τομογραφία, τα πρωτοπαθή λεμφώματα των οστών χαρακτηρίζονται από προσβολή και αντικατάσταση του μυελού των οστών, καθώς επίσης και από την παρουσία μάζας μαλακών μορίων (Εικόνα 3). Σε αντίθεση με τους περισσότερους μικροκυτταρικούς όγκους, τα λεμφώματα χαρακτηρίζονται από ανομοιογενείς αλλοιώσεις με σχετικά χαμηλής ή ενδιάμεσης έντασης σήμα στις Τ2 προβολές. Η εικόνα αυτή στη μαγνητική τομογραφία μπορεί να οφείλεται στην υψηλή συγκέντρωση ινώδους ιστού η οποία παρατηρείται και στις ιστολογικές τομές [33].

Εικ. 1. Γυναίκα 66 ετών με άλγος στο δεξί γόνατο από 3 μηνών, νυκτερινό πόνο και χωλότητα. Οι απλές ακτινογραφίες δεν έχουν ιδιαίτερα ευρήματα.

Διαφορική διάγνωση

Λόγω της επιθετικής ακτινολογικής εικόνας των μη-Hodgkin λεμφωμάτων των οστών, η διαφορική διάγνωση θα πρέπει να περιλαμβάνει τους όγκους μικρών στρόγγυλων κυττάρων, όπως το σάρκωμα Ewing, το ραβδομυοσάρκωμα, το νευροβλάστωμα

Εικ. 2. Το σπινθηρογράφημα των οστών δείχνει αυξημένη καθήλωση του ραδιοϊσοτόπου στη μετάφυση και την επίφυση του δεξιού μηριαίου οστού.



Εικ. 3. Μαγνητική τομογραφία (T1 και T2 ακολουθία) η οποία απεικονίζει ενδομυελική εξεργασία στη μετάφυση και την επίφυση του δεξιού μηριαίου.

και οι αρχέγονοι νευροεκτοδερμικοί όγκοι (PNET). Η παρουσία λευκοκυτταρικών αντιγόνων είναι χρήσιμη για τη διάκριση των οστικών λεμφωμάτων από άλλους κακοήθεις όγκους. Ωστόσο, η διάκριση συχνά απαιτεί τη συμβολή εξειδικευμένου παθολογοανατόμου και την προσεκτική αξιολόγηση των δειγμάτων της βιοψίας. Η σύγχρονη χρησιμοποίηση ανοσοϊστοχημικών μεθόδων μπορεί να βοηθήσει σημαντικά στη διαφορική διάγνωση [14]. Επιπλέον, φρέσκα παρασκευάσματα των ιστών μπορεί να ελεγχθούν με κυτταρομετρία ροής.

Θεραπεία

Η θεραπεία των ασθενών με πρωτοπαθές λέμφωμα των οστών βασίζεται στη σταδιοποίηση της νόσου. Η σταδιοποίηση των ασθενών με υποψία ή γνωστό λέμφωμα των οστών περιλαμβάνει τον ακτινολογικό έλεγχο, την ακτινογραφία ή την αξονική τομογραφία θώρακος, την αξονική τομογραφία της κοιλίας και της πυέλου, το σπινθηρογράφημα των οστών και τον πλήρη βιοχημικό και αιματολογικό έλεγχο [25]. Η γαλακτική δεϋδρογενάση (LDH) αποτελεί σημαντικό δείκτη, και έχει προγνωστική αξία. Αμφοτερόπλευρη βιοψία του μυελού των οστών θα πρέπει να γίνεται προκειμένου για τον καθορισμό της προσβολής του μυελού των οστών.

Η θεραπεία του κακοήθους λεμφώματος των οστών συνήθως περιλαμβάνει την ακτινοθεραπεία, τη χημειοθεραπεία ή το συνδυασμό των δύο μεθόδων. Ο έλεγχος της τοπικής νόσου σε ασθενείς με κακόηθες λέμφωμα των οστών επιτυγχάνεται με την ακτινοθεραπεία ή/και την χημειοθεραπεία [14]. Οι μέθοδοι αυτές συχνά έχουν ως αποτέλεσμα τη βελτίωση της ακτινολογικής εικόνας και τη σκλήρυνση του οστού [2].

Σε ορισμένες περιπτώσεις η χειρουργική θεραπεία είναι απαραίτητη για την αντιμετώπιση παθολογικού κατάγματος και την προφυλακτική αντιμετώπιση των επαπειλούμενων παθολογικών καταγμάτων (Εικόνα 4). Η χειρουργική θεραπεία στις περιπτώσεις αυτές είναι κυρίως παρηγορητική, και θα πρέπει να σχεδιάζεται με ομαδική προσέγγιση από τον Ορθοπαιδικό χειρουργό και τον Ογκολόγο-Ακτινοθεραπευτή ιατρό. Πρόληψη των παθολογικών καταγμάτων μπορεί να επιτευχθεί με την ακτινοθεραπεία ή τη χημειοθεραπεία, τη χρήση κηδεμόνων και την ακινητοποίηση ή αποφόρτιση του προσβεβλημένου μέλους.

Η πρόγνωση του μη-Hodgkin λεμφώματος των οστών εξαρτάται από το στάδιο και τον ιστολογικό τύπο [6], ή μόνο το στάδιο της νόσου [25]. Ωστόσο, λόγω της σπανιότητας της νόσου και τα πολλαπλά θεραπευτικά σχήματα τα οποία έχουν χρησιμοποιηθεί, η ακριβής εκτίμηση της πρόγνωσης και η συσχέτιση με τον ιστολογικό τύπο και το στάδιο της νόσου είναι δυσχερής.

Η 5-ετής επιβίωση και ο τοπικός έλεγχος της νόσου σε ασθενείς οι οποίοι αντιμετωπίσθηκαν μόνο με ακτινοβολία ανέρχεται στο 63% και 84% αντίστοιχα [9]. Η προτεινόμενη δόση ακτινοβολίας για πρωτοπαθές μη-Hodgkin λέμφωμα των οστών χωρίς ταυτόχρονη χορήγησης χημειοθεραπείας ανέρχεται στα 50 με 55 Gy [23]. Ωστόσο, δεδομένου ότι οι α-

Εικ. 4. Προεγχειρητική ακτινοβολία και προφυλακτική εσωτερική οστεοσύνθεση με πλάκα και ολισθαίνοντα ήλο

σθενείς με πρωτοπαθές λέμφωμα των οστών μπορεί να εμφανίσουν νόσο σε οποιαδήποτε άλλη θέση θα πρέπει να παρακολουθούνται συστηματικά.

Η 5-ετής επιβίωση και ο τοπικός έλεγχος της νόσου σε ασθενείς οι οποίοι αντιμετωπίσθηκαν με συνδυασμένη χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία ανέρχεται στο 83% [22]. Οι Bacci και συνεργάτες [1] παρατήρησαν βελτίωση της πρόγνωσης και τοπικό έλεγχο της οστικής νόσου μετά από συνδυασμένη χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία, και ανέφεραν ότι η πρόγνωση των ασθενών αυτών ήταν σημαντικά καλύτερη συγκριτικά με τους ασθενείς με σάρκωμα Ewing. Η κυκλοφωσφαμίδη, η υδροξυνταουνομυκίνη, η αδριαμυκίνη και η πρεδνιζόνη (CHOP), σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία αποτελούν τη συχνότερα χρησιμοποιούμενη μέθοδο αντιμετώπισης των ασθενών με ιστολογικά επιθετικό πρωτοπαθές οστικό λέμφωμα σταδίου I-II [35].

Η χημειοθεραπεία του υψηλής κακοήθειας και του προχωρημένου σταδίου πρωτοπαθούς μη-Hodgkin λεμφώματος των οστών περιλαμβάνει τη χορήγηση του παραπάνω σχήματος (CHOP), το οποίο, όπως αναφέρεται σε μία τυχαιοποιημένη προοπτική μελέτη στην Αμερική [11] έχει αποδειχθεί ότι έχει συγκρίσιμη αποτελεσματικότητα και μικρότερη τοξικότητα από τα τρίτης γενεάς χημειοθεραπευτικά σχήματα.

Μελλοντικές κατευθύνσεις

Οι δυσκολίες στην αντιμετώπιση του πρωτοπαθούς λεμφώματος των οστών εντοπίζονται στην ανάγκη ελέγχου της συστηματικής νόσου. Παρά το γεγονός ότι η ύφεση των συμπτωμάτων επιτυγχάνεται εύκολα με την αρχική θεραπεία, η μακροπρόθεσμη ύφεση των συμπτωμάτων, ιδιαίτερα στα χαμηλής κακοήθειας οστικά λεμφώματα είναι δύσκολο να επιτευχθεί. Νεότεροι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες ως αμιγής θεραπεία ή σε συνδυασμό με τους ήδη υπάρχοντες παράγοντες χορηγούνται σήμερα σε ασθενείς κατά το χρόνο της διάγνωσης ή με υποτροπές της νόσου [29].

Νόσος Hodgkin

Ενώ η προσβολή του μυοσκελετικού συστήματος είναι σχετικά σπάνια στο μη-Hodgkin λέμφωμα, στη νόσο ή λέμφωμα Hodgkin είναι ακόμη σπανιότερη [15]. Για το λόγο αυτό, η διάγνωση μπορεί να καθυστερήσει ακόμη περισσότερο έως την εκδήλωση λεμφαδενοπάθειας και την ιστολογική επιβεβαίωση της νόσου σε υλικό βιοψίας [5]. Λίγες μόνο περιπτώσεις πρωτοπαθούς Hodgkin λεμφώματος των οστών χωρίς συνοδό λεμφαδενική νόσο έχουν αναφερθεί [12]. Η νόσος Hodgkin συνήθως προσβάλλει τα οστά δευτεροπαθώς κατά την εξέλιξη της νόσου, σε συχνότητα 10-34% [26]. Η οστική προσβολή ανιχνεύεται με το σπινθηρογράφημα των οστών, τις απλές ακτινογραφίες, τη βιοψία του μυελού των οστών και τη μαγνητική τομογραφία [15].

Η θεραπεία και η πρόγνωση της νόσου Hodgkin σχετίζεται με το στάδιο της νόσου. Οι ασθενείς με νόσο Hodgkin με μακροχρόνια επιβίωση έχουν αυξημένο κίνδυνο δευτεροπαθούς κακοήθειας όπως το οστεοσάρκωμα και η οξεία μη λεμφογενής λευχαιμία σε ποσοστό περίπου 18.7% 15 έτη μετά τη θεραπεία [21]. Οι ασθενείς με ιστορικό νόσου Hodgkin οι οποίοι εμφανίζουν οστικό άλγος ή τοπική υποτροπή σε περιοχές προηγούμενης ακτινοθεραπείας θα πρέπει να ελέγχονται προσεκτικά για την πιθανότητα δευτεροπαθούς μετακτινικού σαρκώματος. Επιπλέον, παθολογικά κατάγματα παρατηρούνται συχνότερα σε οστά με μετακτινικές αλλοιώσεις λόγω ακτινοθεραπείας για νόσο Hodgkin.

Λέμφωμα Burkitt

Το λέμφωμα Burkitt αποτελεί τη συχνότερη κακοήθη νόσο σε παιδιά της τροπικής Αφρικής, με ταχεία εξέλιξη στο θάνατο εφόσον παραμείνει χωρίς θεραπεία [3]. Σε άλλες περιοχές της γης η επίπτωση του λεμφώματος Burkitt είναι μικρότερη. Σε αντίθεση με την ενδημική Αφρικανική μορφή της νόσου,

εκτός Αφρικής παρατηρείται ο σποραδικός τύπος ο οποίος δεν σχετίζεται με λοίμωξη από τον ιό Epstein-Barr, υψηλό τίτλο αντισωμάτων, ή αυξημένη προδιάθεση προσβολής της κάτω γνάθου.

Οστικές βλάβες στα οστά των άκρων παρατηρούνται σε ποσοστό περίπου 4% των ασθενών με Αφρικανικό λέμφωμα Burkitt [13]. Οι βλάβες εντοπίζονται συχνότερα στη διάφυση του μηριαίου και της κνήμης και τις μεταφύσεις των οστών γύρω από της άρθρωση του γόνατος. Η ακτινολογική εικόνα χαρακτηρίζεται από στοιχεία επιθετικής βλάβης, με καταστροφή του φλοιού, περιοστική αντίδραση και περιοχές οστεόλυσης. Ωστόσο, οι οστικές βλάβες σε ασθενείς με Αφρικανικό λέμφωμα Burkitt είναι λιγότερο επώδυνες συγκριτικά με τους υπόλοιπους πρωτοπαθείς κακοήθεις όγκους των οστών, και το στοιχείο αυτό είναι σημαντικό για τη διαφορική διάγνωση. Η χημειοθεραπεία είναι αποτελεσματική για την πρόληψη των παθολογικών καταγμάτων και της πρώιμης σύγκλεισης των επιφύσεων [10].

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. Bacci G, Jaffe N, Emiliani E, Van Horn J, Manfrini M, Picci P, Bertoni F, Gherlinzoni F, Campanacci M. Therapy for primary non-Hodgkin's lymphoma of bone and a comparison of results with Ewing's sarcoma. Ten years' experience at the Istituto Ortopedico Rizzoli. Cancer 1986; 57(8):1468-1472.
2. Braunstein EM, White SJ. Non-Hodgkin lymphoma of bone. Radiology 1980; 135(1):59-63.
3. Burkitt D, O'Conor GT. Malignant lymphoma in African children: A clinical syndrome. Cancer 1961; 14:258-269.
4. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. Cancer Res 1971; 31(11):1860-1861.
5. Chan KW, Rosen G, Miller DR, Tan CT. Hodgkin's diseases in adolescents presenting as a primary bone lesion. A report of four cases and review of literature. Am J Pediatr Hematol Oncol 1982; 4(1):11-17.
6. Clayton F, Butler JJ, Ayala AG, Ro JY, Zornoza J. Non-Hodgkin's lymphoma in bone. Pathologic and radiologic features with clinical correlates. Cancer 1987; 60(10):2494-2501.
7. Coley BL, Hilginbotham NL, Groesbeck HP. Primary reticulum-cell sarcoma of bone; summary of 37 cases. Radiology 1950; 55(5):641-658.
8. Dinshaw KA, Advani SH, Nair CN, Gopal R, Talvalkar GV, Desai PB. Primary non-Hodgkin's lymphoma of bone. Indian J Cancer 1984; 20(6):275-282.
9. Dosoretz DE, Murphy GF, Raymond AK, Doppke KP, Schiller AL, Wang CC, Suit HD. Radiation therapy for primary lymphoma of bone. Cancer 1983; 51(1):44-46.
10. Dunnick NR, Reaman GH, Head GL, Shawker TH, Ziegler JL. Radiographic manifestations of Burkitt's lymphoma in American patients. AJR Am J Roentgenol 1979; 132(1):1-6.
11. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlberg S, Oken MM, Grogan TM, Mize EM, Glick JH, Coltman CA Jr, Miller TP. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 1993; 328(14):1002-1006.
12. Fried G, Ben Arieh Y, Haim N, Dale J, Stein M. Primary Hodgkin's disease of the bone. Med Pediatr Oncol 1995; 24(3):204-207.
13. Fowles JV, Olweny CL, Katongole-Mbidde E, Lukanga-Ndawula A, Owor R. Burkitt's lymphoma in the appendicular skeleton. J Bone Joint Surg Br 1983; 65(4):464-471.
14. Furman WL, Fitch S, Hustu HO, Callihan T, Murphy SB. Primary lymphoma of bone in children. J Clin Oncol 1989; 7(9):1275-1280.
15. Gaudin P, Juvin R, Rozand Y, Troussier B, Rose-Pittet L, Lebas JF, Pegourie B, Phelip X. Skeletal involvement as the initial disease manifestation in Hodgkin's disease: a review of 6 cases. J Rheumatol 1992; 19(1):146-152.
16. Hicks DG, Gokan T, O'Keefe RJ, Totterman SM, Fultz PJ, Judkins AR, Meyers SP, Rubens DJ, Sickel JZ, Rosier RN. Primary lymphoma of bone. Correlation of magnetic resonance imaging features with cytokine production by tumor cells. Cancer 1995; 75(4):973-980.
17. Hiddemann W, Longo DL, Coiffier B, Fisher RI, Cabanillas F, Cavalli F, Nadler LM, De Vita VT,

Lister TA, Armitage JO. Lymphoma classification--the gap between biology and clinical management is closing. Blood 1996; 88(11):4085-4089.
18. Horan FT. Bone involvement in Hodgkin's disease. A survey of 201 cases. Br J Surg 1969; 56(4):277-281.
19. Huvos AG Skeletal manifestations of malignant lymphomas and leukemias. In Bone tumors: diagnosis, treatment, and prognosis (2nd Ed). WB Saunders, Philadelphia, PA 1991.
20. Kirsner RS, Federman DG. The epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma. Conn Med 1996; 60(10):579-582.
21. Kushner BH, Zauber A, Tan CT. Second malignancies after childhood Hodgkin's disease. The Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. Cancer 1988; 62(7):1364-1370.
22. Loeffler JS, Tarbell NJ, Kozakewich H, Cassady JR, Weinstein HJ. Primary lymphoma of bone in children: analysis of treatment results with adriamycin, prednisone, Oncovin (APO), and local radiation therapy. J Clin Oncol 1986; 4(4):496-501.
23. Mendenhall NP, Jones JJ, Kramer BS, Hudson TM, Carter RL, Enneking WF, Marcus RB Jr, Million RR. The management of primary lymphoma of bone. Radiother Oncol 1987; 9(2):137-145.
24. Mulligan ME, Kransdorf MJ. Sequestra in primary lymphoma of bone: prevalence and radiologic features. AJR Am J Roentgenol 1993; 160(6):1245-1248.
25. Ostrowski ML, Unni KK, Banks PM, Shives TC, Evans RG, O'Connell MJ, Taylor WF. Malignant lymphoma of bone. Cancer 1986; 58(12):2646-2655.
26. Perttala Y, Kijanen I. Roentgenologic bone lesions in lymphogranulomatosis maligna. Analysis of 453 cases. Ann Chir Gynaecol Fenn 1965; 54(4):414-424.
27. Pettit CK, Zukerberg LR, Gray MH, Ferry JA, Rosenberg AE, Harmon DC, Harris NL. Primary lymphoma of bone. A B-cell neoplasm with a high frequency of multilobated cells. Am J Surg Pathol 1990; 14(4):329-334.
28. Phillips WC, Kattapuram SV, Doseretz DE, Raymond AK, Schiller AL, Murphy G, Wyshak G. Primary lymphoma of bone: relationship of radiographic appearance and prognosis. Radiology 1982; 144(2):285-290.
29. Pohlman B. Ifosfamide in the treatment of non-Hodgkin's lymphoma. Semin Oncol 1996; 23(3 Suppl.6):27-32.
30. Rappaport H, Winter WJ, Hicks EB. Follicular lymphoma; a re-evaluation of its position in the scheme of malignant lymphoma, based on a survey of 253 cases. Cancer 1956; 9(4):792-821.
31. Reimer RR, Chabner BA, Young RC, Reddick R, Johnson RE. Lymphoma presenting in bone: results of histopathology, staging, and therapy. Ann Intern Med 1977; 87(1):50-55.
32. Rosenberg SA, Diamond HD, Jaslowitz B, Craver LF. Lymphosarcoma: a review of 1269 cases. Medicine (Baltimore) 1961; 40:31-84.
33. Stiglbauer R, Augustin I, Kramer J, Schurawitzki H, Imhof H, Radaszkiewicz T. MRI in the diagnosis of primary lymphoma of bone: correlation with histopathology. J Comput Assist Tomogr 1992; 16(2):248-253.
34. Sweet DL, Mass DP, Simon MA, Shapiro CM. Histiocytic lymphoma (reticulum-cell sarcoma) of bone. Current strategy for orthopaedic surgeons. J Bone Joint Surg Am 1981; 63(1):79-84.
35. Tondini C, Zanini M, Lombardi F, Bengala C, Rocca A, Giardini R, Buzzoni R, Valagussa P, Bonadonna G. Combined modality treatment with primary CHOP chemotherapy followed by locoregional irradiation in stage I or II histologically aggressive non-Hodgkin's lymphomas. J Clin Oncol 1993; 11(4):720-725.
36. Vineis P. Incidence and time trends for lymphomas, leukemias and myelomas: hypothesis generation. Working Group on the Epidemiology of Hematolymphopoietic Malignancies in Italy. Leuk Res 1996; 20(4):285-290.

ΟΣΤΟΥΝ (2006) 17 (3): 187-193 Ανασκόπηση

Μυοσκελετικές εκδηλώσεις και θεραπεία της νόσου Gaucher

Δ. ΣΕΓΚΟΣ[1], Ο.Δ. ΣΑΒΒΙΔΟΥ[1], Μ. ΜΠΕΛΤΣΙΟΣ[1], Ε.Α. ΜΗΤΣΙΟΚΑΠΑ[2], Θ. ΓΡΙΒΑΣ[1]
[1] Ορθοπαιδική Κλινική,
[2] Κλινική Φυσικής Ιατρικής και Αποκατάστασης, Θριάσιο Νοσοκομείο, Ελευσίνα

Περίληψη

Η νόσος Gaucher, η πιο συχνή αποθηκευτική νόσος των λυσοσωμάτων χαρακτηρίζεται από ηπατομεγαλία, υπερσπληνισμό και σπανίως από νευρολογικές διαταραχές. Οι επιπτώσεις στο μυοσκελετικό σύστημα ποικίλλουν, ενώ τόσο η έναρξη όσο και η εξέλιξη της νόσου είναι δύσκολο να προβλεφθούν βάση του γονότυπου. Η θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης είναι αποτελεσματική μειώνοντας τις σπλαγχνικές και αιματολογικές επιπτώσεις της νόσου. Συχνές εκδηλώσεις της νόσου αποτελούν η ισχαιμική νέκρωση κυρίως του ισχίου αλλά και του γόνατος και του ώμου, τα παθολογικά κατάγματα των μακρών οστών και των πλευρών και οι κρίσεις οστικού πόνου στα παιδιά και νέους ενήλικες. Χειρουργικές επεμβάσεις όπως η ολική αρθροπλαστική αποτελούν πολύτιμο θεραπευτικό μέτρο, ενώ η προεγχειρητική αιματολογική εκτίμηση και αντιβιοτική κάλυψη και ο μετεγχειρητικός έλεγχος του πόνου είναι απαραίτητα.

Λέξεις κλειδιά: Νόσος Gaucher, Θεραπεία Ενζυμικής Υποκατάστασης, Οστεονέκρωση

Musculoskeletal manifestations and therapy of Gaucher disease

D. SEGOS[1], O.D. SAVVIDOU[1], M. BELTSIOS[1], E.A. MITSIOKAPA[2], TH. GRIVAS[1]
[1] Department of Orthopaedics,
[2] Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Thriasion Hospital, Elefsis, Greece

Summary

Gaucher disease, the most prevalent lysosomal storage disorder, is characterized by hepatomegaly, hypersplenism, and rarely, neurological involvement. The most variable symptoms relate to skeletal disease, and both onset and progression are difficult to predict on the basis of genotype. The enzyme replacement therapy is effective in reducing visceral and hematological involvement, but its greatest advantage as regards the skeleton is prevention of irreversible damage. Avascular necrosis of the joints, particularly the hips but also the knees and shoulders, and pathological fractures of the long bones including the ribs, as well as episodic "crises' of bone pain in children and young adults, are common manifestations. Surgical interventions such as joint arthroplasties are important adjuvant treatments in this population; presurgical hematological profiling plus antibiotic cover and postoperative pain control are equally critical.

Keywords: Gaucher Disease, Enzyme Replacement Therapy, Osteonecrosis

Εισαγωγή

Η νόσος Gaucher, η συχνότερη αποθηκευτική νόσος των λυσοσωμάτων οφείλεται σε μία γενετική ανωμαλία του ενζύμου β-γλυκοσερεβροσιδάση και την επακόλουθη άθροιση του γλυκολιπιδίου γλυκοκερεβροσίδη στα κύτταρα του συστήματος μονοκύτταρα-μακροφάγα, («κύτταρα Gaucher»). Τα πιο συχνά συμπτώματα της νόσου είναι η ηπατοσπληνομεγαλία, η αναιμία και η θρομβοπενία [3]. Η προσβολή των οστών είναι ίσως η πλέον πολύμορφη κλινική εκδήλωση της νόσου. Μπορεί ο ασθενής να είναι ασυμπτωματικός με ή χωρίς ακτινολογικά ευρήματα, αλλά και να παρουσιασθεί ισχαιμική νέκρωση και παθολογικά κατάγματα (π.χ. συμπιεστικά κατάγματα σπονδύλων) τα οποία οδηγούν σε σημαντικού βαθμού πόνο και αναπηρία.

Η νόσος ταξινομείται σε τρεις τύπους βάσει της παρουσίας ή όχι νευρολογικής σημειολογίας. Στον τύπο Ι απουσιάζουν οι νευρολογικές διαταραχές. Οι

Εικ. 1. Η παραμόρφωση δίκην "φλασκιού" του Ehrlenmayer είναι χαρακτηριστική σε μικρά παιδιά με νόσο Gaucher τύπου Ι.

Εικ. 2. Σκλήρυνση του μυελού και λυτικές αλλοιώσεις σε νεαρό ενήλικα μετά σπληνεκτομή.

τύποι ΙΙ και ΙΙΙ είναι σχετικά σπάνιοι και εμφανίζουν νευρολογικές εκδηλώσεις από το κεντρικό νευρικό σύστημα [3]. Η υπερπυρηνική παράλυση των οριζόντιων οφθαλμικών κινήσεων είναι παθογνωμονική των μορφών με νευρολογική σημειολογία. Έρευνες στη νόσο τύπου Ι μη-νευροπαθητική αναφέρουν οστική συμμετοχή σε ποσοστό 21-83% [20,36], ενώ στη νόσο τύπου ΙΙΙ (υποξεία νευρολογική συμμετοχή) η συμμετοχή του μυοσκελετικού κυμαίνεται από απουσία οστικής νόσου στην αραβική ΙΙΙc ποικιλία [1] έως 100% συμμετοχή του μυοσκελετικού στην ποικιλία Norbottnian [31].

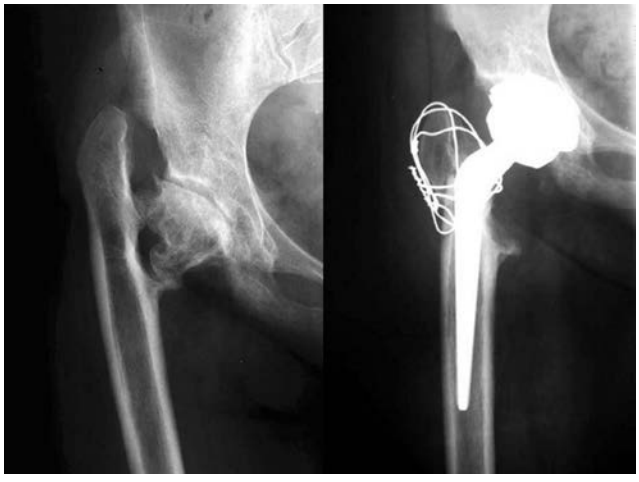
Οι Herman και συνεργάτες [12] ταξινόμησαν τις οστικές αλλοιώσεις του τύπου Ι της νόσου Gaucher σε 5 στάδια. Το στάδιο 1 χαρακτηρίζεται από διάχυτη οστεοπόρωση, το στάδιο 2 από επέκταση του μυελού των οστών, το στάδιο 3 από οστεόλυση, το στάδιο 4 από νέκρωση/σκλήρυνση, και το στάδιο 5 από καταστροφή και καθίζηση. Η παραμόρφωση και η διόγκωση του περιφερικού άκρου του μηριαίου με εικόνα δίκην «φλασκιού του Erhlenmeyer» (Εικόνα 1) ή της κνήμης (στο στάδιο 2) αποτελούν τα πρωιμότερα σημεία της νόσου τα οποία, αν και όχι παθογνωμονικά, ανευρίσκονται ακτινολογικά στους περισσότερους ασθενείς σε συνδυασμό με οστεοπόρωση. Η επέκταση του μυελού και η οστεόλυση μπορεί να έχουν σαν αποτέλεσμα λυτικές αλλοιώσεις ή/και μερικώς πωρωθέντα κατάγματα. Η σκλήρυνση του μυελού μπορεί να οδηγήσει σε οστεονέκρωση (Εικόνα 2).

Η διήθηση του μυελού των οστών από «κύτταρα Gaucher» οδηγεί σε αντικατάσταση του μυελού των οστών και μετατόπιση της αιμοποιητικής δραστηριότητος από εγγύτερες σε απώτερες θέσεις (σε αυτή τη διαδικασία δε συμμετέχουν οι επιφύσεις). Η διεργασία αυτή μπορεί να εμφανίζεται σε κάθε μακρό οστό και φαίνεται να μην υπάρχει κανένα πρότυπο επίπτωσης και βαθμού προσβολής στις διάφορες αρθρώσεις και οστά. Μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν προγνωστικοί δείκτες τόσο για την έναρξη όσο και για την εξέλιξη της προσβολής των οστών. Η σκελετική νόσος δεν φαίνεται να σχετίζεται με το φορτίο των «κυττάρων Gaucher». Μπορεί να υπάρχει διάχυτη διήθηση του μυελού από τα κύτταρα ορατή στις βιοψίες ασθενών χωρίς οστικές αλλοιώσεις ή οστεοπόρωση.

Προσβολή των οστών

Η σπονδυλική στήλη προσβάλλεται συχνά με παραμορφώσεις της επιφυσιακής πλάκας των σπονδυλικών σωμάτων δίκην «προεξοχής», τύπου «Η» ή «στόματος ψαριού» [30]. Σήμερα αυτά τα ακτινολογικά ευρήματα εμφανίζονται συχνά στη θωρακοοσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης, αλλά δεν οδηγούν σε παραμόρφωση της σπονδυλικής στήλης και έτσι δεν απαιτείται παρέμβαση εκτός αν συνυπάρχει πίεση του νωτιαίου μυελού και νευρολογικές επιπτώσεις. Η κύφωση στη θωρακοοσφυική μοίρα της σπονδυλικής στήλης και η καθίζηση των σπονδύλων έχει περιγραφεί σε παιδιά με νόσο τύπου Ι [18]. Οι πλευρές εμφανίζουν παθολογικά κατάγματα που αναφέρονται ως «ρομαντικά κατάγματα» γιατί η πιο συχνή αιτία τους είναι η σφικτή αγκαλιά του συντρόφου [7].

Τα προβλήματα στο ισχίο, συχνά αμφοτερόπλευρα είναι συνήθη [29], δεν επηρεάζονται σημαντικά από τη θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης, ενώ η χειρουργική θεραπεία έχει βελτιώσει το λειτουργικό α-



Εικ. 3. Ολική αρθροπλαστική του ισχίου για βελτίωση κινητικότητας και του πόνου σε γυναίκα 38 ετών με νόσο του Gaucher.

Εικ. 4. Έμφρακτο σε αγόρι 15 ετών το οποίο ελάμβανε θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης για 11 έτη.

ποτέλεσμα (Εικόνα 3). Η συμμετοχή του γόνατος στην νόσο Gaucher απαιτεί υψηλό βαθμό κλινικής υποψίας για ισχαιμική νέκρωση ή παθολογικά κατάγματα ακόμη και σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης [22]. Η ποδοκνημική και ο άκρος πόδας μπορεί να είναι τα μόνα σημεία οστικής προσβολής στη νόσο Gaucher κατά την πρώτη εξέταση του ασθενή [19]. Το άνω άκρο επειδή δεν είναι φορτιζόμενο, συχνά δεν είναι επώδυνο κατά την πρώτη επίσκεψη του ασθενή. Σε μία σειρά 55 ασθενών το 1/3 αυτών εμφάνιζε πόνο στο άνω άκρο, με οστεοπενία και λέπτυνση του φλοιού στην άκρα χείρα να παρουσιάζει το 50% αυτών [17]. Η γνάθος σπάνια προσβάλλεται από τη νόσο του Gaucher [34].

Παλαιότερα, η οστεομυελίτιδα θεωρείτο η πλέον συχνή επιπλοκή της νόσου [35]. Σήμερα ωστόσο οι οστικές λοιμώξεις είναι αρκετά σπάνιες. Επεμβατικές αναρροφητικές τεχνικές εφαρμοζόμενες λόγω κρίσεων οστικού πόνου μπορεί να είναι αιτία τοπικής οστικής λοιμώξεως [7].

Όσον αφορά τις οστικές κρίσεις, οι Horev και συνεργάτες [15] στηριζόμενοι στη μαγνητική τομογραφία πρότειναν ότι η υποπεριοστική αιμορραγία ή αιμάτωμα στο οστό μπορεί να εξηγήσει το φαινόμενο των κρίσεων του οξέος οστικού πόνου. Οι Poll και συνεργάτες [28] συμφωνούν με αυτήν την άποψη καθώς η θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης έχει σημαντικά μειώσει την εμφάνιση οστικών κρίσεων, αλλά, αντιθέτως προς άλλους συγγραφείς οι οποίοι έχουν αποδώσει την ελάττωση των οστικών κρίσεων σε επίδραση απευθείας της θεραπείας ενζυμικής υποκατάστασης επί του οστού, οι συγκεκριμένοι συγγραφείς υποστηρίζουν ότι η θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης βελτιώνει την θρομβοπενία και μειώνει την αιμορραγική διάθεση με αποτέλεσμα να μειώνεται η συχνότητα αιμορραγίας/αιματώματος στο οστό και επομένως και οι κρίσεις πόνου.

Αιμάτωμα ή /και απόστημα μέσα στους μυς, ή εξωοστικές εκδηλώσεις μπορεί να μιμηθούν κακοήθεια και πρέπει να διαφοροδιαγνωσθούν [13].

Απεικονιστικές μέθοδοι

Οι απλές ακτινογραφίες της πάσχουσας περιοχής αλλά και του θώρακα, της θωρακικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης, των άνω και κάτω άκρων και της πυέλου πρέπει να γίνονται συστηματικά σε όλους τους ασθενείς που εξετάζονται για πρώτη φορά [7]. Η μαγνητική τομογραφία στην νόσο Gaucher απεικονίζει με ακρίβεια τον μυελό των οστών και τη βλάβη των μαλακών μορίων που οφείλεται σε έμφρακτο (Εικόνα 4) και παρέχει μία αδρή εκτίμηση του φορτίου των «κυττάρων Gaucher» στο μυελό [12,13]. Όσον αφορά τη σπονδυλική στήλη πρέπει να λαμβάνονται Τ1 και Τ2 ακολουθίες σε στεφανιαίο, οβελιαίο και εγκάρσιο επίπεδο [4]. Η μαγνητική τομογραφία έχει χρησιμοποιηθεί και για την τεκμηρίωση των οστικών κρίσεων [15]. Είναι ευαίσθητη μέθοδος για τη διάγνωση της οστεονέκρωσης, μπορεί να

προσδιορίσει την έκταση της βλάβης ακόμη και σε απουσία συμπτωμάτων και δεν έχει κινδύνους από ακτινοβολία και έτσι είναι καλύτερη για την μετέπειτα παρακολούθηση των ασθενών. Οι Johnson και συνεργάτες [16] πρότειναν να γίνονται Τ1 και Τ2 ακολουθίες για ολόκληρο το μηρό και απλές ακτινογραφίες του μηρού, της σπονδυλικής στήλης και των επώδυνων περιοχών σε ασθενείς με τη νόσο. Η ποσοτική χημική απεικόνιση (Quantitative Chemical Shift Imaging - QCSI) θεωρείται μέθοδος ανώτερη από τη μαγνητική τομογραφία γιατί απεικονίζει με ακρίβεια την αντικατάσταση του φυσιολογικού μυελού από τα «κύτταρα Gaucher» μέσω της σύγκρισης της διαφορικής σήμανσης του ύδατος και του λίπους, ειδικά στην οσφυική μοίρα της σπονδυλικής στήλης [14]. Επίσης η μέθοδος αυτή χρησιμοποιείται με επιτυχία για τον έλεγχο της αποτελεσματικότητας της θεραπείας ενζυμικής υποκατάστασης στα οστά [23]. Η αξονική τομογραφία έχει επίσης χρησιμοποιηθεί ως μέθοδος εκτίμησης της σοβαρότητας της νόσου. Ωστόσο η συμβατική αξονική τομογραφία δεν είναι ικανή για ποσοτική μέτρηση και ενέχει τον κίνδυνο της ακτινοβολίας καθιστώντας την εξέταση λιγότερο κατάλληλη για συχνές επανεκτιμήσεις. Έτσι η αξονική τομογραφία παραμένει ατελής μέθοδος εκτίμησης της οστικής συμμετοχής στη νόσο Gaucher.

Πλέον εξειδικευμένες μέθοδοι ελέγχου της σκελετικής βλάβης περιλαμβάνουν εισπνοή ραδιοσεσημασμένου λιποδιαλυτού αερίου Ξένου (133 Xe) για τα οστικά έμφρακτα, technetium-99m sestamibi (Tc99m-MIBI) και technetium- 99m hexametazime (Tc99m-HMPAO). Και αυτές οι μέθοδοι σπανίως διατίθενται και έχουν μικρή προγνωστική αξία [5]. Η διπλής ενέργειας μέτρηση της απορρόφησης με ακτίνες Χ (DEXA) για την εκτίμηση της οστικής πυκνότητας είναι πολύτιμη στην διάγνωση της οστεοπόρωσης και έχει επίσης χρησιμοποιηθεί ως πιθανή απεικονιστική μέθοδος εκτίμησης της σκελετικής προσβολής στη νόσο Gaucher [26].

Θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης

Με την είσοδο της θεραπείας ενζυμικής υποκατάστασης [2] η οποία έχει αποδειχθεί ασφαλής και αποτελεσματική όσον αφορά τη βελτίωση των αιματολογικών και σπλαγχνικών εκδηλώσεων της νόσου γεννήθηκε η ελπίδα ότι και η οστική νόσος θα ανταποκρινόταν θετικά σε αυτήν την θεραπεία. Η γενική εμπειρία ωστόσο είναι ότι η σκελετική απάντηση στην θεραπεία είναι σημαντικά βραδύτερη και δεν είναι σαφές αν οι διαβρωτικές αλλοιώσεις είναι αναστρέψιμες [7,25]. Παρά ταύτα, φαίνεται ότι οι κρίσεις οστικού πόνου είναι πολύ λιγότερες σε ασθενείς υπό θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης και ότι οι σοβαρές σκελετικές επιπλοκές συνήθως προλαμβάνονται αν η θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης αρχίσει νωρίς στους ασθενείς υψηλού κινδύνου [6,8,23,24,26,27]. Δυστυχώς, λόγω του υψηλού κόστους πολλές χώρες δεν μπορούν να καλύψουν οικονομικά τη θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης και πολλοί ασθενείς εξακολουθούν να υποφέρουν από τις συνέπειες της φυσικής πορείας της νόσου.

Παρόλο που η θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης ανακουφίζει από τον οστικό πόνο (και η πρώιμη παρέμβαση μπορεί να θεωρείται ως δεδομένη για την αποτροπή γεγονότων που απολήγουν σε οστική καταστροφή) η θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης δεν μειώνει απαραίτητα τη διήθηση των οστών από τα κύτταρα Gaucher.

Κατά τη διάρκεια της έναρξης της θεραπείας ενζυμικής υποκατάστασης μπορεί να εμφανισθεί πόνος στο χέρι ή/και το πόδι που μοιάζει με πόνο αρθρίτιδας. Αυτός ο πόνος είναι ιδιαίτερα απογοητευτικός σε ασθενείς στους οποίους ο οστικός πόνος είναι ένδειξη για θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης και οι ασθενείς αναγκάζονται να διακόψουν τη θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης, μέχρι να υποχωρήσουν τα συμπτώματα από την αρθρίτιδα που οφείλεται στην ίδια τη θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης. Όπως αναφέρθηκε προηγούμενα τα οστά δεν φαίνονται να απαντούν στην θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης όπως απαντούν οι σπλαγχνικές και αιματολογικές εκδηλώσεις της νόσου [6].

Είναι αξιοσημείωτο ότι η σπληνεκτομή, η οποία στην εποχή πριν τη θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης ήταν ο ακρογωνιαίος λίθος της κλινικής αντιμετώπισης της μεγάλης σπληνομεγαλίας και του επακόλουθου υπερσπληνισμού έχει καταστεί μη αναγκαία μετά την έλευση της θεραπείας ενζυμικής υποκατάστασης. Ωστόσο είναι σημαντικό να τονισθεί ότι στους ασθενείς που έχουν υποστεί σπληνεκτομή πριν τη θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης ή/και όταν η θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης δεν είναι διαθέσιμη, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος οστικής προσβολής [9].

Ορθοπαιδική αντιμετώπιση

Στο παρελθόν αλλά ακόμη και στις μέρες μας η νοσηρότητα εξ αιτίας σοβαρής οστικής προσβολής είναι το κύριο πρόβλημα και συχνά οδηγεί σε σημαντική υποβάθμιση της ποιότητας ζωής και αναπηρία των ασθενών. Η ολική αρθροπλαστική του ισχίου έχει χρησιμοποιηθεί ως μέθοδος εκλογής για την ισχαιμική νέκρωση της μηριαίας κεφαλής επί εδάφους νόσου Gaucher [11]. Μεταξύ των προβλημάτων ήταν ο κίνδυνος λοίμωξης και αιμορραγίας, η ανησυχία για τις προσθέσεις με τσιμέντο στα προσβεβλημένα οστά και

τέλος η αδυναμία να προβλεφθεί το αποτέλεσμα σε νέους ασθενείς [33]. Παρόλα αυτά, εργασίες έχουν δείξει ότι η κατάλληλη αντιβιοτική θεραπεία και ο συστηματικός αιματολογικός έλεγχος εξασφαλίζουν ένα εξαιρετικό αποτέλεσμα σε ασθενείς με νόσο Gaucher [21,32].

Οι τρυπανισμοί του οστού της πάσχουσας άρθρωσης έχει χρησιμοποιηθεί με το σκεπτικό ότι η διήθηση από κύτταρα Gaucher οδηγεί σε μείωση της αιμάτωσης στις αρθρώσεις. Οι τρυπανισμοί συχνά οδηγούν σε μακροχρόνια ανακούφιση από τον πόνο και βελτίωση της λειτουργικότητας, με μικρή αύξηση του κινδύνου πρόκλησης κατάγματος. Ωστόσο, περισσότερη εμπειρία απαιτείται πριν οριστικά αποτελέσματα είναι διαθέσιμα.

Προεγχειρητικά, οι ασθενείς με νόσο Gaucher πρέπει να υποβάλλονται σε αιματολογικό έλεγχο (αιμοσφαιρίνη, αριθμός και ικανότητα συγκόλησης των αιμοπεταλίων, παράγοντες πηκτικότητας και έλεγχος για θρομβοφιλία) ώστε κατάλληλα και επαρκή προϊόντα αίματος να είναι διαθέσιμα. Αυτό ισχύει και στην οδοντιατρική ακόμη και σε περίπτωση καθαρισμού οδοντικής τερηδόνας καθώς αναμένεται απώλεια αίματος. Πτωχή λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων είναι σχετικά συχνή στην νόσο Gaucher και πρέπει να λαμβάνεται πάντοτε υπ' όψιν προεγχειρητικά [10].

Συμπέρασμα

Η νόσος Gaucher χαρακτηρίζεται από μια ετερογένεια αφ' ενός ως προς την ηλικία προσβολής και αφ' ετέρου ως προς το βαθμό και την εξέλιξη της σπλαγχνικής και σκελετικής προσβολής. Γενικά ασθενείς με πρώιμη προσβολή είναι υψηλού κινδύνου για σκελετική νόσο, η φύση και η έκταση της οποίας είναι απρόβλεπτες. Οι ασθενείς υψηλού κινδύνου μπορεί να ωφεληθούν από την πρώιμη παρέμβαση με θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης αν και οι περισσότερες αλλοιώσεις και η οστεονέκρωση είναι μη αναστρέψιμες. Η θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης δεν είναι παγκοσμίως διαθέσιμη. Η ορθοπαιδική αντιμετώπιση παραμένει σημαντική στη νόσο Gaucher. Υπάρχει ελπίδα ότι θεραπευτικές παρεμβάσεις, όπως η γονιδιακή μεταφορά θα αλλάξουν την φυσική ιστορία της νόσου και θα προλαμβάνουν την προσβολή των οστών.

Correspondence
O.D. Savvidou,
4, Riga Fereou street,
153 42, Agia Paraskevi, Athens, Greece
E-mail: olgasavvidou@gmail.com

Αλληλογραφία:
Ο.Δ. Σαββίδου
Ρήγα Φεραίου 4,
153 42, Αγία Παρασκευή, Αθήνα
E-mail: olgasavvidou@gmail.com

Βιβλιογραφία

1. Abrahamov A, Elstein D, Gross-Tsur V, Farber B, Glaser Y, Hadas-Halpern I, Ronen S, Tafakjdi M, Horowitz M, Zimran A. Gaucher's disease variant characterised by progressive calcification of heart valves and unique genotype. Lancet 1995; 346 (8981):1000-1003.
2. Barton NW, Brady RO, Dambrosia JM, Di Bisceglie AM, Doppelt SH, Hill SC, Mankin HJ, Murray GJ, Parker RI, Argoff CE, et al. Replacement therapy for inherited enzyme deficiency: macrophage-targeted glucocerebrosidase for Gaucher's disease. N Engl J Med 1991; 324:1464-70.
3. Beutler E, Grabowski GA. Gaucher disease. In: The Metabolic and molecular bases of inherited diseases (eds. Scriver CR, Valle D, Beudet A, Sly WS) Vol III. 2001:3635-68. McGraw-Hill. New York.
4. Cremin BJ, Davey H, Goldblatt J. Skeletal complications of type I Gaucher disease: the magnetic resonance features. Clin Radiol 1990; 41(4):244-247.
5. Drugan C, Jebeleanu G, Grigorescu-Sido P, Caillaud C, Craciun AM. Biochemical markers of bone turnover as tools in the evaluation of skeletal involvement in patients with type 1 Gaucher disease. Blood Cells Mol Dis 2002; 28(1):13-20.
6. Elstein D, Hadas-Halpern I, Itzchaki M, Lahad A, Abrahamov A, Zimran A. Effect of low-dose enzyme replacement therapy on bones in Gaucher disease patients with severe skeletal involvement. Blood Cells Mol Dis 1996; 22(2):104-111.
7. Elstein D, Itzchaki M, Mankin HJ. Skeletal involvement in Gaucher disease. In: Bailliere's Clinical haematology. Harcourt brace (ed Zimran A) 1997; 10:793-816.
8. Elstein D, Abrahamov A, Itzchaki M, Zimran A. Commentary: Low-dose high-frequency enzyme replacement therapy prevents fractures without complete suppression of painful bone crises in patients with severe juvenile onset type I Gaucher disease. Blood Cells Mol Dis 1998; 24:303-305.
9. Fleshner P R, Aufses AH Jr, Grabowski GA, Elias R. A 27-year experience with splenectomy for

Gaucher's disease. Am J Surg 1991; 161(1):69-75.
10. Gillis S, Hyam E, Abrahamov A, Elstein D, Zimran A. Platelet function abnormalities in Gaucher disease patients. Am J Hematol 1999; 61:103-106.
11. Goldblatt J, Sacks S, Dall D, Beighton P. Total hip arthroplasty in Gaucher's disease. Long-term prognosis. Clin Orthop 1988; (228):94-98.
12. Hermann G, Goldblatt J, Levy RN, Goldsmith SJ, Desnick RJ, Grabowski GA. Gaucher's disease type 1: assessment of bone involvement by CT and scintigraphy. AJR Am J Roentgenol 1986; 147(5):943-948.
13. Hermann G, Shapiro R, Abdelwahab I F, Klein M J, Pastores G, Grabowski G. Extraosseous extension of Gaucher cell deposits mimicking malignancy. Skeletal Radiol 1994; 23(4):253-256.
14. Hollak C, Maas M, Akkerman E, den Heeten A, Aerts H. Dixon quantitative chemical shift imaging is a sensitive tool for the evaluation of bone marrow responses to individualized doses of enzyme supplementation therapy in type 1 Gaucher disease. Blood Cells Mol Dis 2001; 27(6):1005-1012.
15. Horev G, Kornreich L, Hadar H, Katz K. Hemorrhage associated with "bone crisis" in Gaucher's disease identified by magnetic resonance imaging. Skeletal Radiol 1991; 20(7):479-482.
16. Johnson LA, Hoppel BE, Gerard EL, Miller SP, Doppelt SH, Zirzow GC, Rosenthal DI, Dambrosia JM, Hill SC, Brady RO, et al. Quantitative chemical shift imaging of vertebral bone marrow in patients with Gaucher disease. Radiology 1992; 182(2):451-455.
17. Katz K, Horev G, Rivlin E, Kornreich L, Cohen IJ, Gruenbaum M, Yosipovitch Z. Upper limb involvement in patients with Gaucher's disease. J Hand Surg Am 1993a; 18(5):871-875.
18. Katz K, Sabato S, Horev G, Cohen IJ, Yosipovitch Z. Spinal involvement in children and adolescents with Gaucher disease. Spine 1993b; 18(3):332-335.
19. Katz K, Kornreich L, Horev G, Ziv N, Soudry M, Cohen IJ. Involvement of the foot and ankle in patients with Gaucher disease. Foot Ankle Int 1999; 20(2):104-107.
20. Kolodny EH, Ullman MD, Mankin HJ, Raghavan SS, Topol J, Sullivan JL. Phenotypic manifestations of Gaucher disease: Clinical features in 48 biochemically verified type I patients and comment on type II patients. In: Gaucher disease: A century of delineation and research (eds. Desnick RJ, Gatt S, Grabowski GA) 1982:33-65. Alan R Liss, New York.
21. Lebel E, Itzchaki M, Hadas-Halpern I, Zimran A, Elstein D. Outcome of total hip arthroplasty in patients with Gaucher disease. J Arthroplasty 2001; 16(1):7-12.
22. Lebel E, Elstein D, Hain D, Hadas-Halpern I, Zimran A, Itzchaki M. Osteonecrosis in a patient with Gaucher's disease treated with enzyme replacement. Isr Med Assoc J 2003; 5(8):595-596.
23. Maas M, Hollak CE, Akkerman EM, Aerts JM, Stoker J, Den Heeten GJ. Quantification of skeletal involvement in adults with type I Gaucher's disease: fat fraction measured by Dixon quantitative chemical shift imaging as a valid parameter. AJR Am J Roentgenol 2002; 179(4):961-965.
24. Mariani G, Filocamo M, Giona F, Villa G, Amendola A, Erba P, Buffoni F, Copello F, Pierini A, Minichilli F, Gatti R, Brady RO. Severity of bone marrow involvement in patients with Gaucher's disease evaluated by scintigraphy with 99mTc-sestamibi. J Nucl Med 2003; 44(8):1253-1262.
25. Pastores GM, Einhorn TA. Skeletal complications of Gaucher disease: pathophysiology, evaluation, and treatment. Sem Hemat 1995; 32:20-27.
26. Pastores GM, Wallenstein S, Desnick RJ, Luckey MM. Bone density in Type 1 Gaucher disease. J Bone Miner Res 1996; 11(11):1801-1807.
27. Poll LW, Koch JA, vom Dahl S, Willers R, Scherer A, Boerner D, Niederau C, Haussinger D, Modder U. Magnetic resonance imaging of bone marrow changes in Gaucher disease during enzyme replacement therapy: first German long-term results. Skeletal Radiol 2001; 30(9):496-503.
28. Poll LW, Maas M, Terk MR, Roca-Espiau M, Bembi B, Ciana G, Weinreb NJ. Response of Gaucher bone disease to enzyme replacement therapy. Br J Radiol (Suppl.1) 2002; 75:A25-36.
29. Schein AJ, Arkin AM. The classic: hip-joint involvement in Gaucher's disease. Clin Orthop 1973; (90):4-10.
30. Schwartz AM, Homer MJ, McCauley RG. "Step-off" vertebral body: Gaucher's disease versus sickle cell hemoglobinopathy. AJR Am J Roentgenol 1979; 132(1):81-85.
31. Svennerholm L, Dreborg S, Erikson A, et al. Gaucher disease of the Norbottnian (type III). Phenotypic manifestations. In: Gaucher disease: A century of delineation and research (eds. Desnick R J, Gatt S, Grabowski G A) 1982:67-94. Alan R Liss, New York.
32. Tauber C, Tauber T. Gaucher disease - the orthopaedic aspect. Report of seven cases. Arch Orthop Trauma Surg 1995; 114(3):179-182.
33. van Wellen PA, Haentjens P, Frecourt N, Opdecam P. Loosening of a noncemented porous-coated anatomic femoral component in Gaucher's disease. A case report and review of literature.

Acta Orthop Belg 1994; 60(1):119-123.
34. Weigler JM, Seldin R, Minkowitz S. Gaucher's disease involving the mandible: report of case. J Oral Surg 1967; 25(2):158-163.
35. Yossipovitch ZH, Herman G, Makin M. Aseptic osteomyelitis in Gaucher's disease. Isr J Med Sci 1965; 1(4):531-536.
36. Zimran A, Kay A, Gelbart T, Garver P, Thurston D, Saven A, Beutler E. Gaucher disease. Clinical, laboratory, radiologic and genetic features of 53 patients. Medicine 1992; 71:337-353.

Ιστιοκύττωση

Α.Φ. ΜΑΥΡΟΓΕΝΗΣ[1], Ε.Α. ΜΗΤΣΙΟΚΑΠΑ[2], Ο.Δ. ΣΑΒΒΙΔΟΥ[3], Ι. ΔΕΡΒΕΝΟΥΛΑΣ[4], Π.Ι. ΠΑΠΑΓΓΕΛΟΠΟΥΛΟΣ[1]
[1] Α' Ορθοπαιδική Κλινική, Πανεπιστήμιο Αθηνών,
[2] Κλινική Φυσικής Ιατρικής και Αποκατάστασης, Θριάσιο Νοσοκομείο, Αθήνα,
[3] Ορθοπαιδική Κλινική, Θριάσιο Νοσοκομείο, Ελευσίνα,
[4] Μονάδα Αιματολογίας, Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

Περίληψη

Η ιστιοκύττωση ή ιστιοκύττωση Langerhans ή ιστιοκύττωση Χ αποτελεί ένα κλινικό σύνδρομο το οποίο χαρακτηρίζεται από την πρωτοπαθή συσσώρευση και διήθηση των προσβεβλημένων ιστών από μονοκύτταρα, μακροφάγα και δενδριτικά κύτταρα. Η περιγραφή αυτή αποκλείει καταστάσεις στις οποίες οι κυτταρικές αυτές διηθήσεις είναι αποτέλεσμα άλλης πρωτοπαθούς παθολογίας. Η κλινική εικόνα της ιστιοκύττωσης ποικίλει από ήπια έως απειλητική για τη ζωή. Παρά το γεγονός ότι έχει περάσει σχεδόν ένας αιώνας από την αρχική περιγραφή της νόσου η παθοφυσιολογία της παραμένει ασαφής και η θεραπεία μη ειδική.

Λέξεις κλειδιά: Ιστιοκύττωση, Ηωσινόφιλο Κοκκίωμα, Νόσος Hand-Schüller-Christian, Νόσος Letterer-Siwe

Histiocytosis

A.F. MAVROGENIS[1], E.A. MITSIOKAPA[2], O.D. SAVVIDOU[3], I. DERVENOULAS[4], P.J. PAPAGELOPOULOS[1]
[1] First Department of Orthopaedics, Athens University Medical School,
[2] Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Thriasio Hospital, Elefsis,
[3] Department of Orthopaedics, Thriasio Hospital, Elefsis,
[4] Division of Hematology, Second Department of Internal Medicine-Propaedeutic, Athens University Medical School, Athens, Greece

Summary

Histiocytosis encompasses a group of diverse disorders with the common primary event of the accumulation and infiltration of monocytes, macrophages, and dendritic cells in the affected tissues. Such a description excludes diseases in which infiltration of these cells occurs in response to a primary pathology. The clinical presentations vary greatly, ranging from mild to life threatening. Although nearly a century has passed since histiocytic disorders were recognized, their pathophysiology remains an enigma, and treatment is non-specific.

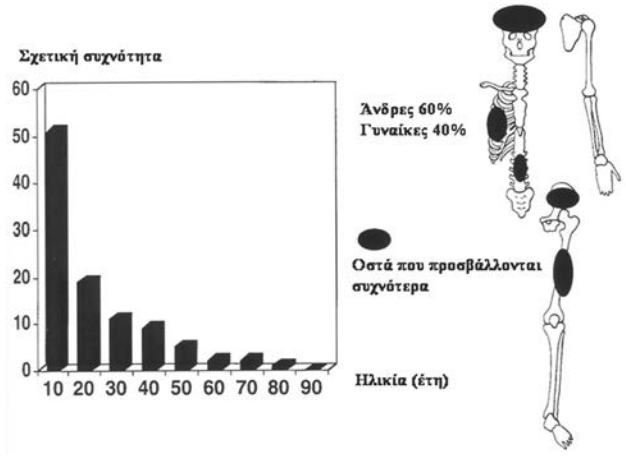
Keywords: Histiocytosis, Eosinophilic Granuloma, Hand-Schüller-Christian Disease, Letterer-Siwe Disease

Η ιστιοκύττωση Langerhans ή ιστιοκύττωση Χ αποτελεί ένα κλινικό σύνδρομο το οποίο χαρακτηρίζεται από την πρωτοπαθή συσσώρευση και διήθηση των ιστών από μονοκύτταρα, μακροφάγα και δενδριτικά κύτταρα. Η περιγραφή αυτή έχει σκοπό να αποκλείσει καταστάσεις στις οποίες οι κυτταρικές αυτές διηθήσεις είναι αποτέλεσμα άλλης πρωτοπαθούς παθολογίας. Παρά το γεγονός ότι έχει περάσει σχεδόν ένας αιώνας από την αρχική περιγραφή της νόσου η παθοφυσιολογία της παραμένει ασαφής και η θεραπεία μη ειδική.

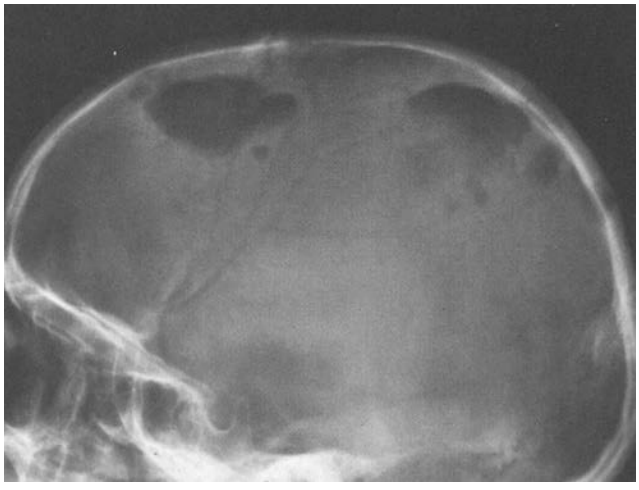
Τα τελευταία 50 χρόνια, η ορολογία για την περιγραφή της ιστιοκύττωσης έχει μεταβληθεί σημαντικά προκειμένου να εκφρασθούν οι ποικίλες κλινικές εκδηλώσεις και τα παθολογοανατομικά ευρήματα της νόσου. Για παράδειγμα, η νόσος η οποία σήμερα ονομάζεται ιστιοκύττωση Langerhans ή ιστιοκύττωση Χ αρχικά, αναλόγως της εντόπισης και της βαρύτητας των κλινικών εκδηλώσεων διακρινόταν σε ηωσινόφιλο κοκκίωμα, νόσο Hand-Schüller-Christian και νόσο Letterer-Siwe. Αργότερα, το 1953 [1], οι καταστάσεις αυτές βρέθηκε ότι αποτελούν εκδηλώσεις μιας κλινικής οντότητας η οποία ονομάστηκε ιστιοκύττωση Χ. Ακόμη πιο πρόσφατα, το 1987 [2], λόγω των χαρακτηριστικών κυττάρων και της παθοφυσιολογίας ονομάστηκε ιστιοκύττωση Langerhans [3].

Κλινική εικόνα

Η ιστιοκύττωση προσβάλλει συνήθως παιδιά (Σχήμα 1). Η κλινική εικόνα ποικίλει από ήπια έως απειλητική για τη ζωή. Μπορεί να διαπιστωθεί η παρουσία ψηλαφητής μάζας, υποδόριες δερματικές βλάβες οι οποίες μοιάζουν με σμηγματορροϊκή δερ-



Σχήμα 1. Επιδημιολογία της ιστιοκύττωσης.



Εικ. 1. Οστεολυτικές βλάβες στα οστά του θόλου του κρανίου σε ασθενή με ιστιοκύττωση Langerhans.

ματίτιδα και οι οποίες υποδηλώνουν προσβολή του δέρματος, βαρηκοΐα ή κώφωση και διαταραχή της ισορροπίας στο χώρο λόγω προσβολής της μαστοειδούς αποφύσεως, και έντονη ευαισθησία στην περιοχή του προσβεβλημένου οστού [4-6].

Το συχνότερο σύμπτωμα των ασθενών είναι ο πόνος. Τοπικά, στην περιοχή των προσβεβλημένων οστών μπορεί να διαπιστωθεί οίδημα. Αναλόγως της εντόπισης, οι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν ωτόρροια λόγω προσβολής των ώτων, χαλάρωση των φατνίων και απώλεια των οδόντων λόγω προσβολής των γνάθων, και έντονο αίσθημα δίψας λόγω προσβολής του κεντρικού νευρικού συστήματος. Σε σπάνιες περιπτώσεις, η νόσος μπορεί να διαγνωσθεί τυχαία, κατά τη διάρκεια ακτινολογικής εξέτασης η οποία πραγματοποιήθηκε για άλλο λόγο [4-6].

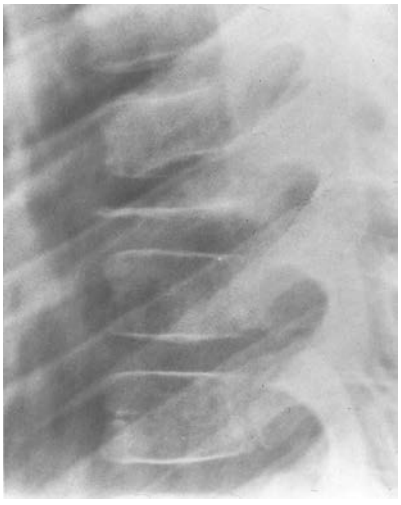
Οι συστηματικές μορφές της ιστιοκύττωσης όπως οι νόσοι Hand-Schüller-Christian και Letterer-Siwe, χαρακτηρίζονται από μεγάλη ποικιλία κλινικών συμπτωμάτων [4-6].

Ακτινολογικά χαρακτηριστικά

Η ακτινολογική εικόνα ποικίλει [5,7]. Η νόσος συνήθως προσβάλλει τα πλατέα οστά, ιδίως του θόλου του κρανίου (Εικόνα 1). Οι αλλοιώσεις μπορεί να είναι μεμονωμένες ή πολυάριθμες. Οι περισσότερες βλάβες είναι οστεολυτικές, και σαφώς περιγεγραμμένες. Μπορεί να παρατηρηθεί διάταση του οστού, περιφερική αντιδραστική σκλήρυνση, και περιοστική σύνθεση συμπαγούς αντιδραστικού οστού. Οι βλάβες συχνά προσβάλλουν το μυελό των οστών, και εμφανίζουν ενδομυελικές διαβρώσεις με ανώμαλα και οδοντωτά όρια (Εικόνα 2). Πολλές από τις αλλοιώσεις συχνά εμφανίζουν διπλή παρυφή. Στη σπον-

Εικ. 2. Οστεολυτική βλάβη στη διάφυση της κνήμης σε ασθενή με ιστιοκύττωση Langerhans.

δυλική στήλη, η νόσος συνήθως προσβάλλει τα σπονδυλικά σώματα, με αποτέλεσμα την εμφάνιση συμπιεστικών παθολογικών καταγμάτων (Εικόνα 3). Άλλες συχνές θέσεις εντόπισης είναι οι θωρακικές πλευρές, η κλείδα, ο αυχένας της ωμοπλάτης, και το



Εικ. 3. Πλήρης συμπίεση και καθίζηση του σπονδυλικού σώματος θωρακικού σπονδύλου («αποπλατυσμένος σπόνδυλος») σε ασθενή με ιστιοκύττωση Langerhans.

Εικ. 4. Οστεολυτική βλάβη ιστιοκύττωσης στην κλείδα. Η βλάβη είναι ασαφώς περιγεγραμμένη και εμφανίζει περιοστική αντίδραση. Η ακτινολογική εικόνα μπορεί να μιμείται σάρκωμα Ewing ή οστεομυελίτιδα.

λαγόνιο οστούν πάνω από την κοτύλη (Εικόνα 4).

Στην ακτινολογική διαφορική διάγνωση θα πρέπει να περιληφθούν η οστεομυελίτιδα, οι πρωτοπαθείς κακοήθεις και οι μεταστατικοί όγκοι των οστών [4-7].

Ιστολογικά χαρακτηριστικά

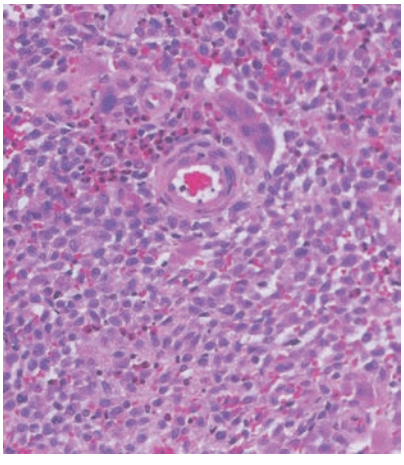
Μακροσκοπικά

Ο ιστός είναι συνήθως μαλακός, με χροιά από σκούρα γκρι έως ανοικτόχρωμη κόκκινη ή κίτρινη. Τα ηωσινόφιλα κύτταρα μπορεί να προσδίδουν πρασινωπή χροιά στον ιστό. Παθολογικά κατάγματα μπορεί να αναγνωρίζονται στο μακροσκοπικό παρασκεύασμα [5,8].

Μικροσκοπικά

Σε χαμηλή μεγέθυνση, ο ιστός εμφανίζει χαλαρή οργάνωση. Νεκρωτικές εστίες ανιχνεύονται συχνά. Η ιστολογική εικόνα είναι εξαιρετικά πολύμορφη, και χαρακτηρίζεται από ποικιλία φλεγμονωδών κυττάρων όπως πολυμορφοπύρηνα ουδετερόφιλα, λεμφοκύτταρα, πλασματοκύτταρα, πολυπύρηνα γιγαντοκύτταρα (Εικόνα 5), και τα χαρακτηριστικά ιστιοκύτταρα του Langerhans (Εικόνα 6) [5,8].

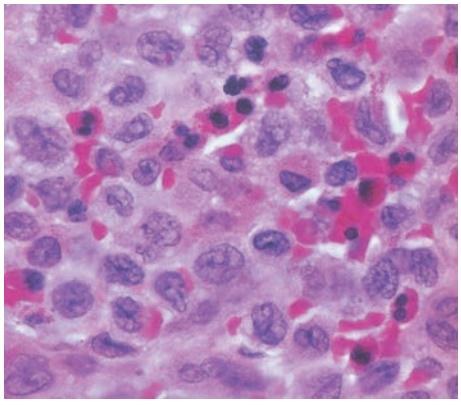
Τα ιστιοκύτταρα του Langerhans είναι διατεταγμένα σε σχετικά συμπαγές στρώμα ή σε αθροίσεις. Σε υψηλή μεγέθυνση, τα ιστιοκύτταρα του Langerhans χαρακτηρίζονται από οδοντωτούς ή πτυχωτούς πυρήνες, ρυτιδωμένη πυρηνική μεμβράνη, λεπτό, στικτό δίκτυο χρωματίνης, μικρά, δυσδιάκριτα πυρήνια, και άφθονο λεπτό ηωσινοφιλικό κυτταρόπλασμα. Τα



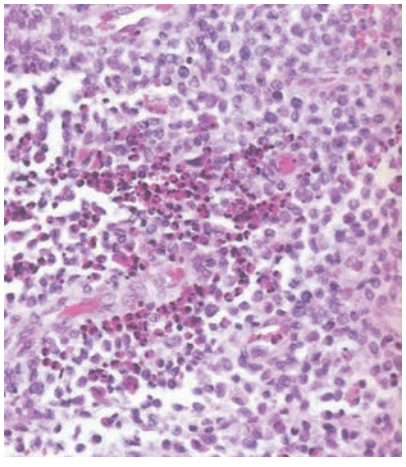
Εικ. 5. Πολυπύρηνα γιγαντοκύτταρα μπορεί να ανιχνεύονται στην ιστιοκύττωση. Η μιτωτική δραστηριότητα μπορεί να είναι σχετικά άφθονη, αλλά το χαρακτηριστικό αυτό δεν φαίνεται να σχετίζεται με την κλινική πορεία και την πρόγνωση της νόσου.

ηωσινόφιλα κύτταρα μπορεί να είναι πολυάριθμα και οργανωμένα σε αθροίσεις μικρών «ηωσινοφιλικών αποστημάτων» (Εικόνα 7). Κατά τόπους, η μιτωτική δραστηριότητα μπορεί να είναι έντονη [8].

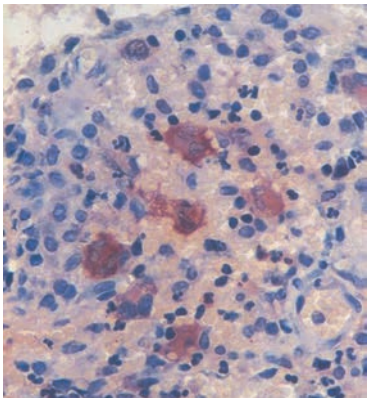
Στην ιστολογική διαφορική διάγνωση θα πρέπει να περιληφθούν καλοήθεις παθήσεις όπως η οστεομυελίτιδα και η νόσος Erdheim-Chester, και κακοήθεις παθήσεις όπως τα κακοήθη λεμφώματα και ο φλεγμονώδης τύπος του κακοήθους ινώδους ιστιοκυττώματος (Εικόνα 8) [5,8].



Εικ. 6. Σε υψηλή μεγέθυνση, οι πυρήνες των κυττάρων Langerhans είναι ωοειδείς ή καφεοειδείς, με χαρακτηριστική επιμήκη αύλακα.



Εικ. 7. Σε χαμηλή μεγέθυνση, ο ιστός εμφανίζει μεγάλη ποικιλία κυττάρων. Οι ηωσινοφιλικές διηθήσεις μπορεί να είναι έντονες, όπως στην περίπτωση αυτή με σχηματισμό «ηωσινοφιλικών αποστημάτων», ή αραιές.



Εικ. 8. Η ανίχνευση των πρωτεϊνών S-100 και CDIa με ανοσοϊστοχημικές μεθόδους είναι χρήσιμη για την αναγνώριση των χαρακτηριστικών κυττάρων Langerhans. Ο παρατηρούμενος κυτταρικός πολυμορφισμός, συχνά δίνει την εντύπωση χρονίας οστεομυελίτιδας.

Θεραπεία

Η κύρια θεραπεία της ιστιοκύττωσης περιλαμβάνει τη χειρουργική αφαίρεση με απόξεση και τοποθέτηση μοσχευμάτων, στις περιπτώσεις όπου οι βλάβες είναι χειρουργικά προσπελάσιμες και μονήρεις. Στις υπόλοιπες περιπτώσεις, οι μονήρεις βλάβες μπορεί απλώς να παρακολουθούνται ή να αντιμετωπίζονται με έγχυση διαλύματος κορτικοστεροειδούς ή τοπική ακτινοθεραπεία [5,6,9].

Σε ασθενείς με πολλαπλές, ασυμπτωματικές σκελετικές εντοπίσεις, η απλή παρακολούθηση μπορεί να είναι αρκετή. Στις περιπτώσεις αυτές μπορεί να παρατηρηθεί αυτόματη υποστροφή. Η τοπική έγχυση διαλύματος οξικής μεθυλο-πρεδνιζολόνης, έχει δώσει ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Σε ασθενείς με συστηματική νόσο Hand-Schüller-Christian και Letterer-Siwe, μπορεί να χορηγηθούν κορτικοστεροειδή ή χημειοθεραπεία [5,6,9].

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. Lichtenstein L (1953). Histiocytosis X; integration of eosinophilic granuloma of bone, Letterer-Siwe disease, and Schüller-Christian disease as related manifestations of a single nosologic entity. A-MA Arch Pathol 56(1):84-102.
2. Chu T, D'Angio GJ, Favara BE, et al (1987). Histiocytosis syndromes in children. Lancet

2(8549):41-42.
3. Nezelof C, Basset F, Rousseau MF (1973). Histiocytosis X histogenetic arguments for a Langerhans cell origin. Biomedicine, 18(5):365-371.
4. Arico M, Egeler RM (1998). Clinical aspects of Langerhans cell histiocytosis. Hematol Oncol North Am, 12(2):247-258.
5. Kilpatrick SE, Wenger DE, Gilchrist GS, et al (1995). Langerhans' cell histiocytosis (histiocytosis X) of bone. A clinicopathologic analysis of 263 pediatric and adult cases. Cancer, 76(12):2471-2484.
6. Vassalo R, Ryu JH, Colby TV, et al (2000). Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. N Engl J Med 342(26):1969-1978.
7. Beltran J, Aparisi F, Bonmati LM, et al (1993). Eosinophilic granuloma: MRI manifestations. Skeletal Radiol, 22:157-161.
8. Herzog KM, Tubbs RR (1998). Langerhans cell histiocytosis. Adv Anat Pathol, 5(6):347-358.
9. Broadbent V, Gadner H (1998). Current therapy for Langerhans' cell histiocytosis. Hematol Oncol Clin North Am, 12(2):327-338.

Decal®

Calcium 1.200mg + Vitamin D_3 800 IU

Φυσικό ξεκίνημα για την πρόληψη και θεραπεία της *Οστεοπόρωσης.*

ΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΕΤΑΙ ΣΤΟΝ ΕΝΙΑΙΟ ΠΙΝΑΚΑ ΤΩΝ ΑΣΦΑΛΙΣΤΙΚΩΝ ΤΑΜΕΙΩΝ

Αντενδείξεις: Τα φάρμακα μπορούν να βοηθήσουν τους αρρώστους, μπορούν όμως να δημιουργήσουν και προβλήματα, όταν αυτά δεν λαμβάνονται σύμφωνα με τις οδηγίες. Γνωστή ατομική υπερευαισθησία σε δραστικά συστατικά ή έκδοχα του φαρμάκου. Υπερασβεστιαιμία (>10,5mg/dl), υπερασβεστιουρία (300mg ή 7,5mmol/24 h), σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια, νεφρολιθίαση, ασβεστολιθίαση, αποτιτάνωση ιστών, παρατεταμένη ακινητοποίηση συνοδευόμενη από υπερασβεστουρία και/ή υπερασβεστιαιμία. Το DECAL® αντενδείκνυται σε παιδιά, εγκύους και θηλάζουσες μητέρες. **Ειδικές προφυλάξεις και προειδοποιήσεις κατά τη χρήση:** Γενικές: Το DECAL® πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε: ● ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια ή όταν υπάρχει έκδηλη τάση για ουρολιθίαση. Σε αυτούς τους ασθενείς πρέπει να ελέγχεται το ασβέστιο στο αίμα και τα ούρα για την πρόληψη υπερασβεστιαιμίας. Εάν το ασβέστιο στα ούρα υπερβεί τα 7,5mmol/24h, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί προσωρινά. ● ασθενείς με καρδιαγγειακές παθήσεις ● ασθενείς στους οποίους χορηγείται δακτυλίτιδα. Αυτοί οι ασθενείς πρέπει να υποβάλλονται περιοδικά σε ΗΚΓ. ● ασθενείς με σαρκοείδωση. Αυτοί οι ασθενείς πρέπει να ελέγχονται για τα επίπεδα ασβεστίου στον ορό του αίματος και τα ούρα. Το DECAL® περιέχει τη χρωστική ουσία Ε110 η οποία μπορεί να προκαλέσει αλλεργικού τύπου αντιδράσεις, ακόμα και άσθμα. Η αλλεργία είναι συχνότερη σε ασθενείς που είναι αλλεργικοί στα σαλικυλικά. Ασθενείς που βρίσκονται σε θεραπεία με DECAL® δεν πρέπει να λαμβάνουν φάρμακα που περιέχουν Βιταμίνη D ή άλλα παράγωγά της. **Ανεπιθύμητες ενέργειες:** Μαζί με τις επιθυμητές ενέργειες, κάθε φάρμακο μπορεί να προκαλέσει και ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες όταν εμφανισθούν, πρέπει να ενημερωθεί ο γιατρός σας για να σας δώσει τις κατάλληλες οδηγίες. Σπάνια έχουν αναφερθεί ήπιες γαστρεντερικές διαταραχές (ναυτία, δυσκοιλιότητα, διάρροια, επιγαστρικό άλγος). Αν και η υπερασβεστιαιμία δεν αναπτύσσεται σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, τα ακόλουθα συμπτώματα μπορεί να είναι ενδεικτικά της υπερασβεστιαιμίας: ανορεξία, ναυτία, έμετος, κεφαλαλγία, αδυναμία, απάθεια, ζάλη, υπέρταση. Σοβαρότερα συμπτώματα περιλαμβάνουν: δίψα, αφυδάτωση, πολυουρία, νυκτουρία, κοιλιακά άλγη, παραλυτικό ειλεό, καρδιακή αρρυθμία. **Ημερομηνία τελευταίας αναθεώρησης του φύλλου οδηγιών:** 7/3/2002 Το φάρμακο αυτό χορηγείται μόνο με ιατρική συνταγή MENARINI International O.L., S.A. - Λουξεμβούργο. Λ.Τ.: 7,42€

MENARINI HELLAS A.E.

ΑΝ. ΔΑΜΒΕΡΓΗ 7, 10445 ΑΘΗΝΑ
ΤΗΛ.: 210/8316.111-13, FAX: 210/8317.343
E-MAIL: menarini@otenet.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.

Preotact®

PARATHYROID HORMONE (rDNA)

Σύντομα στην Ελλάδα!

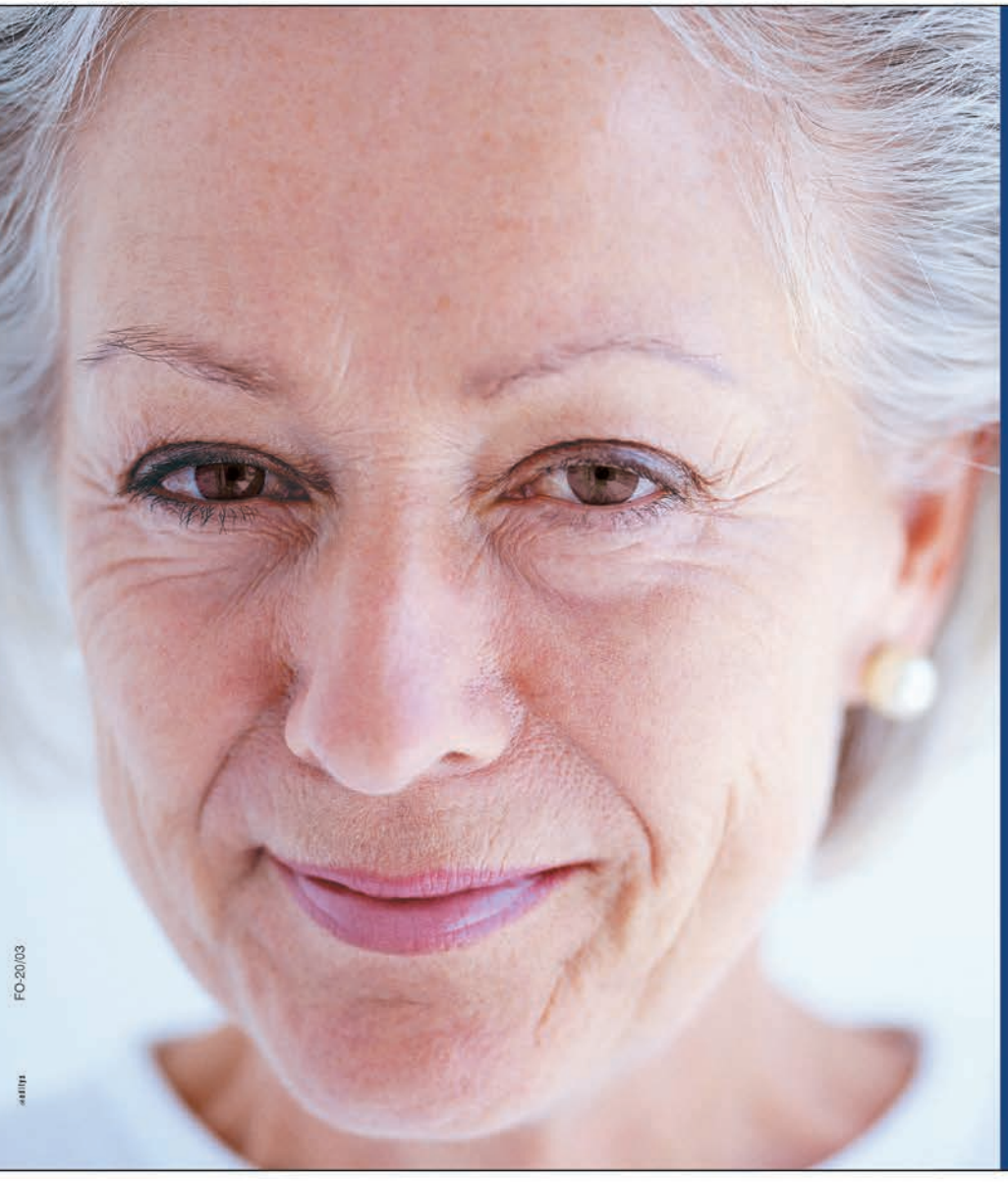
Full-Length PTH (1-84)
NYCOMED

NYCOMED

NYCOMED HELLAS S.A.
Λ. Κηφισίας 196, Χαλάνδρι, 152 31 Αθήνα
Τηλ.: 210 67 29 570, Fax: 210 67 29 571
Λ. Καραμανλή 60, 546 42 Θεσ/νίκη
Τηλ.: 2310 87 04 80, Fax: 2310 87 04 79

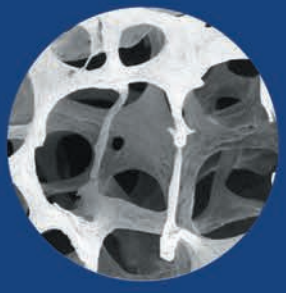
FORSTEO®
teriparatide
ΝΕΟ ΟΣΤΟΥΝ, ΝΕΑ ΔΥΝΑΜΗ

ΤΟ ΜΟΝΑΔΙΚΟ ΟΣΤΕΟΠΑΡΑΓΩΓΙΚΟ ΓΙΑ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΕΓΚΑΤΕΣΤΗΜΕΝΗΣ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗΣ

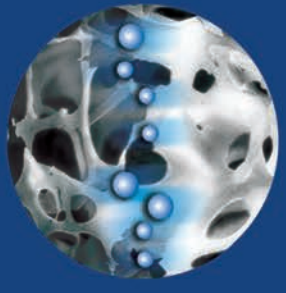


FO-20/03

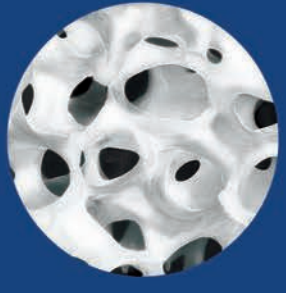
ΣΤΟΧΕΥΕΙ



ΠΑΡΑΓΕΙ



ΙΣΧΥΡΟΠΟΙΕΙ



ΣΥΝΤΕΤΜΗΜΕΝΕΣ ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ: Ενέσιμο διάλυμα σε μία έτοιμη προγεμισμένη πένα. Άχρωμο, καθαρό (διαυγές) διάλυμα. ***Θεραπευτικές ενδείξεις:*** Ενδείκνυται για τη θεραπεία της εγκατεστημένης οστεοπόρωσης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Σημαντική μείωση στην συχνότητα εμφάνισης των σπονδυλικών, αλλά όχι ισχιακών, καταγμάτων έχει αποδειχθεί. ***Δοσολογία και τρόπος χορήγησης:*** Η συνιστώμενη δόση του FORSTEO είναι 20 micrograms άπαξ ημερησίως, χορηγούμενη με υποδόρια ένεση στους μηρούς ή στην κοιλιά. Οι ασθενείς πρέπει να εκπαιδεύονται στη χρήση των σωστών διαδικασιών ένεσης. Επίσης, το Εγχειρίδιο Οδηγιών Χρήσης της Πένας διατίθεται για την εκπαίδευση των ασθενών σχετικά με την ορθή χρήση της πένας για την χορήγηση του φαρμάκου. Η μέγιστη συνολική διάρκεια της αγωγής με FORSTEO πρέπει να είναι 18 μήνες. Οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν συμπληρώματα Ασβεστίου και βιταμίνης D, εάν έχουν διατροφή χαμηλής περιεκτικότητας στα ανωτέρω. Μετά την ολοκλήρωση της αγωγής με FORSTEO, οι ασθενείς μπορούν να συνεχίσουν με άλλη θεραπεία για την οστεοπόρωση. Χρήση σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια: Το FORSTEO δεν πρέπει να λαμβάνεται από ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια. Σε ασθενείς με μέτρια νεφρική ανεπάρκεια, το FORSTEO πρέπει να χορηγείται με προσοχή. Χρήση σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια: Δεν είναι διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη χορήγηση του FORSTEO σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια. ***Αντενδείξεις:*** • Υπερευαισθησία στη τεριπαρατίδη ή σε κάποιο από τα έκδοχα. • Προϋπάρχουσα υπερασβεστιαιμία. • Σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια • Άλλες μεταβολικές παθήσεις των οστών εκτός της πρωτοπαθούς οστεοπόρωσης (συμπεριλαμβανομένου του υπερπαραθυρεοειδισμού και της νόσου Paget των οστών) • Μη-ερμηνεύσιμες αυξήσεις των τιμών της αλκαλικής φωσφατάσης • Προηγούμενη ακτινοθεραπεία στο σκελετό. ***Ανεπιθύμητες ενέργειες:*** Στις κλινικές μελέτες της τεριπαρατίδης αναφέρθηκε μία (1) τουλάχιστον ανεπιθύμητη ενέργεια, σε ποσοστό 82.8% των ασθενών με FORSTEO και σε ποσοστό 84.5% των ασθενών με εικονικό φάρμακο (placebo). Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες στους ασθενείς που έλαβαν FORSTEO, είναι ναυτία, πόνος σε άκρο, κεφαλαλγία και ζάλη. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν σε κλινικές μελέτες 1382 ασθενών. Το FORSTEO αυξάνει τις συγκεντρώσεις του ουρικού οξέος στο πλάσμα. Στις κλινικές μελέτες, ποσοστό 2.8% των ασθενών με FORSTEO, εμφάνισαν συγκεντρώσεις του ουρικού οξέος στο πλάσμα, μεγαλύτερες των ανώτερων φυσιολογικών τιμών, συγκριτικά με ποσοστό 0.7% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο (placebo). Παρόλα αυτά, η υπερουριχαιμία δεν προκάλεσε αύξηση της ουρικής αρθρίτιδας, αρθραλγίας ή ουρολιθίασης. Σε μία μεγάλη κλινική μελέτη, σχηματισμός αντισωμάτων σε διασταυρούμενη αντίδραση με τη τεριπαρατίδη, παρατηρήθηκε σε ποσοστό 2.8% των γυναικών που έλαβαν FORSTEO. Γενικά, σχηματισμός αντισωμάτων παρατηρήθηκε μόνο μετά την πάροδο 12 μηνών θεραπείας και ελαχιστοποιείται μετά την ολοκλήρωση και διακοπή της αγωγής. Δεν αναφέρθηκαν αντιδράσεις υπερευαισθησίας, αλλεργικές αντιδράσεις, επιδράσεις στις συγκεντρώσεις ασβεστίου ή επιδράσεις στην οστική πυκνότητα (BMD). **ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** Eli Lilly Nederland B.V, Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, Ολλανδία. **ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** EU/1/03/247/001. **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ** 10-06-2003. **ΠΟΣΟΣΤΟ ΕΠΙΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΑΠΟ ΤΑ ΤΑΜΕΙΑ 90%.** Χορηγείται με απλή ιατρική συνταγή. Προγεμισμένη πένα των 3ml/ 750μg σε συσκευασία της μίας πένας. Λ.Τ.: 620,33 €

Για περισσότερες πληροφορίες απευθυνθείτε στην εταιρεία

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ - ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.
15ο χλμ. ΕΘΝ. ΟΔΟΥ ΑΘΗΝΩΝ - ΛΑΜΙΑΣ 145 64 ΚΗΦΙΣΙΑ ΤΗΛ.: 210-6294600 FAX: 210-6294610 Τ.Θ. 51288
ΓΡΑΦΕΙΟ ΘΕΣ/ΝΙΚΗΣ: ΑΔΡΙΑΝΟΥΠΟΛΕΩΣ 24 - ΚΑΛΑΜΑΡΙΑ - Τ.Κ.: 551 33 ΘΕΣ/ΝΙΚΗ ΤΗΛ.: (2310) 480160