ΟΣΤΟΥΝ

Έκδοση της Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης Μεταβολισμού των Οστών (ΕΕΜΜΟ)

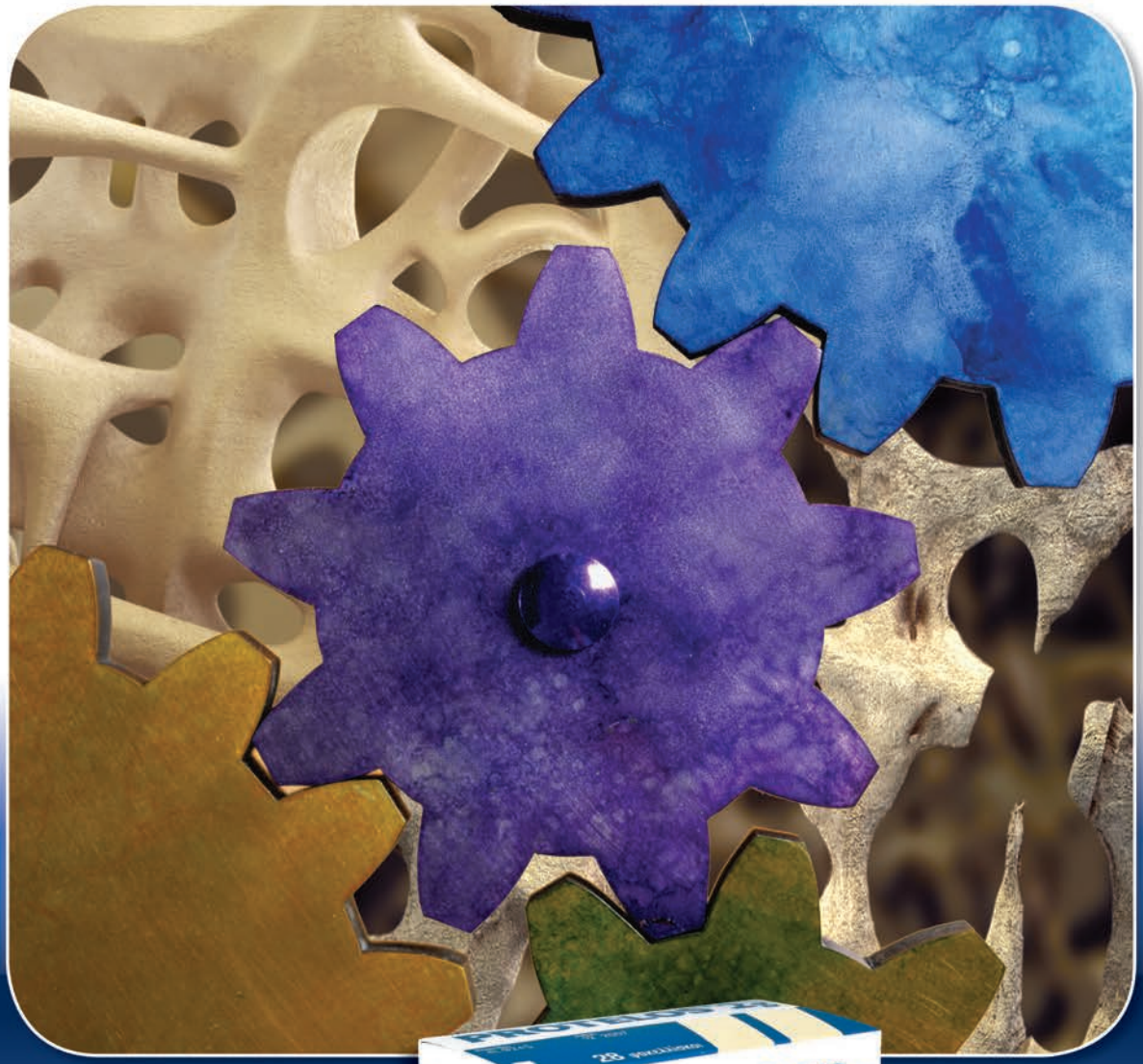
Τόμος 20
Τεύχος 3
Ιούλιος-Αύγουστος-Σεπτέμβριος 2009

Κωδικός 4099

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

PROTELOS®

Strontium ranelate



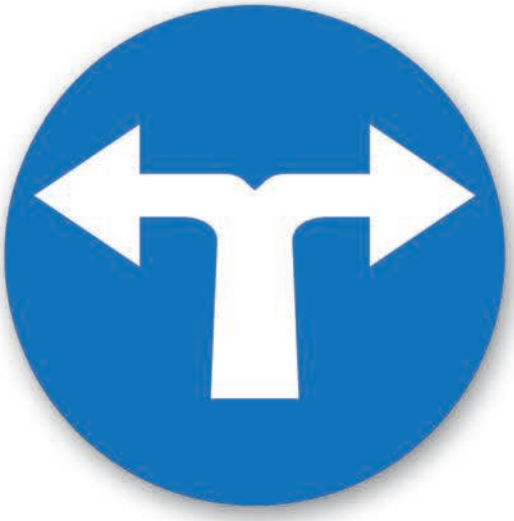
SERVIER

www.servier.com
Les Laboratoires Servier France
Υπεύθυνος κυκλοφορίας
ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Ε.Π.Ε.
Εθνικής Αντιστάσεως 72 & Αγαμέμνονος, 152 31 Χαλάνδρι, Τηλ.: 2109391000

09 PRO PRESS (21/28) (07)

Είναι
ο αυξημένος κίνδυνος κατάγματος,
μετά την εμμηνόπαυση,
«υποχρεωτική πορεία»;

Αλλάξτε κατεύθυνση.



Difonate

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 • http://www.pharmanel.gr

REVERSE

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
Ανδρέας Μαυρογένης

ΜΕΛΗ ΕΚΔΟΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

Βοσκάκη Ειρήνη	Πασπάτη Ιωάννα
Γιαννίκου Παναγιώτα	Ράπτου Παναγιώτα
Ιωακειμίδης Δημήτριος	Σάπκας Γεώργιος
Καπετάνος Γεώργιος	Τζάνος Γεώργιος
Καραχάλιος Θεόφιλος	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
A. Mavrogenis

EDITORIAL BOARD

I. Voskaki	I. Paspati
P. Giannikou	P. Raptou
D. Ioakimidis	G. Sapkas
G. Kapetanos	G. Tzanos
Th. Karahalios	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 2009–2010

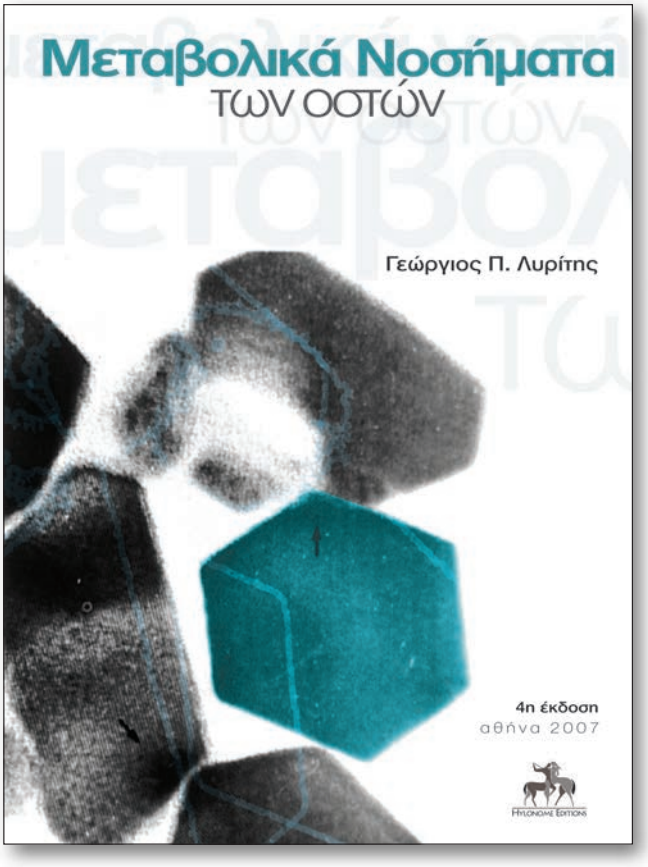
Προεδρος
Θεόφιλος Καραχάλιος

Αντιπροεδρος
Ευαγγελία Καταξάκη

Γενικος Γραμματεας
Χρήστος Κοσμίδης

Ταμιας
Αριστείδης Λαγουδάκης

Μελη
Φίλιππος Καλδρυμίδης
Βικτωρία Καραμήτσιου
Γεώργιος Τροβάς



Η υγεία των οστών μας δεν είναι παιχνίδι…

GREY

Για υγιή οστά… ασβέστιο.

Η εμμηνόπαυση, η εγκυμοσύνη, η γαλουχία αυξάνουν τις ανάγκες του οργανισμού σε ασβέστιο. Η έλλειψη άσκησης, η υπερκατανάλωση καφέ και αλκοόλ, το κάπνισμα αυξάνουν τον κίνδυνο για οστεοπόρωση σε άνδρες και γυναίκες.

Το Caltrate συμπληρώνει καθημερινά τη διατροφή σε ασβέστιο και βιταμίνη D.

- Περιέχει 600mg στοιχειακού ασβεστίου καθώς και βιταμίνη D για κλινικά αποδεδειγμένη απορρόφηση του ασβεστίου.
- Σε μορφή **δισκίου** για εύκολη λήψη.

No 1 στον κόσμο

Συμπλήρωμα ασβεστίου με Βιταμίνη D

Caltrate®

Σωστή φροντίδα για γερά οστά!

ΣΤΑ ΦΑΡΜΑΚΕΙΑ

Για περισσότερες πληροφορίες μπορείτε να απευθυνθείτε στη Wyeth Consumer Healthcare στο τηλέφωνο: 210-99.49.500.

Wyeth
Consumer Healthcare

CAL.08.SEP.001

Κυκλοφορεί Νέα Μορφή

One-Alpha®

alfacalcidol

Τώρα!

Νέα Μορφή
0,5μg

Η νέα πρακτική μορφή
του One-Alpha® έχει ως σκοπό να
διευκολύνει τη μακροχρόνια
αγωγή της Οστεοπόρωσης

Κυκλοφορεί και στις μορφές:

• 0.25 μg • 1 μg • Drops

Για πλήρεις συνταγογραφικές πληροφορίες μπορείτε
να επικοινωνήσετε στην τηλεφωνική γραμμή 210 68 34 322

© LEO copyright One-Alpha® AND LEO® ARE REGISTERED TRADEMARKS OWNED BY LEO GROUP

LEO Pharma Hellas Ltd.
Βασιλέως Γεωργίου 30 & Μικράς Ασίας, 152 33 - Χαλάνδρι, Τηλ. 210 68 34 322, fax. 210 68 34 342
Γραφείο Βορείου Ελλάδος: Υμηττού 5, 544 53 - Θεσσαλονίκη, Τηλ. 2310 989221, Fax. 2310 989236, http://www.leo.gr

LEO®

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Τόμος 20, Τεύχος 3, Ιούλιος-Αύγουστος-Σεπτέμβριος 2009

Οστεοπέτρωση:
Αιτιοπαθογένεια, κλινική εικόνα και επιπλοκές
Γ. Τριανταφυλλόπουλος και συν. 144

Κλινικά, δημογραφικά και στοιχεία της ποιότητας ζωής Ελληνίδων οστεοπορωτικών γυναικών κατά την είσοδό τους στην Ευρωπαϊκή Μελέτη Παρατήρησης για την Τεριπαρατίδη (EFOS)
Δ. Καρράς και συν. 156

Bone Voyage. Νεότερα δεδομένα για τη λειτουργία των οστεοκυττάρων
Μ.Π. Γιαβροπούλου, Ι.Γ. Γιώβος 166

Ιδιοπαθής διάχυτη σκελετική υπερόστωση
Π.Κ. Καραμπίνας και συν. 177

Προϊούσα οστεοποιός ινοδυσπλασία
Σ.Π. Γαλανάκος και συν. 185

Οδηγίες προς τους συγγραφείς 192

Osteopetrosis: etiopathogenesis, clinical presentation and complications
G. Triantafyllopoylos et al 144

Baseline characteristics and quality of life evaluation in Greek women with osteoporosis enrolled in European Teriparatide Observational Study (EFOS)
D. Karras et al 156

Bone Voyage. Current Knowledge on the Osteocyte function
M.P. Yavropoulou, J.G. Yovos 166

Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis
P.K. Karabinas et al 177

Fibrodysplasia ossificans progressiva
S.P. Galanakos et al 185

Instructions to authors 192

ΟΣΤΟΥΝ (2009) 20 (3): 144-155 Ανασκόπηση

Οστεοπέτρωση: Αιτιοπαθογένεια, κλινική εικόνα και επιπλοκές

Γ. ΤΡΙΑΝΤΑΦΥΛΛΟΠΟΥΛΟΣ[1], Α.Φ. ΜΑΥΡΟΓΕΝΗΣ[2], Γ. ΚΟΛΛΙΑΣ[1], Γ. ΡΗΓΟΣ[1], Δ.Σ. ΚΟΡΡΕΣ[1], Π.Ι. ΠΑΠΑΓΓΕΛΟΠΟΥΛΟΣ[2]

[1] Γ' Πανεπιστημιακή Ορθοπαιδική Κλινική, Αθήνα, Ελλάδα

[2] Α' Πανεπιστημιακή Ορθοπαιδική Κλινική, Αθήνα, Ελλάδα

Περίληψη

Η οστεοπέτρωση, παλαιότερα γνωστή και ως οστεομαρμάρωση, είναι μια σπάνια γενετική διαταραχή που προκαλείται από ανεπάρκεια της οστεοκλαστικής δραστηριότητας, διάφορου βαθμού σοβαρότητας. Στις σοβαρότερες μορφές, η ελλιπής απορρόφηση οστού παρεμποδίζει τη διεύρυνση των οστικών κοιλοτήτων, με αποτέλεσμα την ανεπάρκεια του μυελού των οστών. Η σύγκλειση των οστικών τρημάτων προκαλεί πίεση στις εγκεφαλικές συζυγίες, με αποτέλεσμα την έκπτωση της όρασης και της ακοής. Οι ασθενείς εμφανίζουν ακόμη οστεοσκλήρυνση, κοντό ανάστημα, δυσμορφίες και εύθραυστα οστά. Η μορφή αυτή είναι θανατηφόρος κατά τη βρεφική ηλικία, κληρονομείται με τον αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα και θεραπεύεται με τη μεταμόσχευση μυελού των οστών, με ποσοστό επιτυχίας 50%, αλλά με μη ικανοποιητική αποκατάσταση της ανάπτυξης και έκπτωση της όρασης. Η νόσος φείλεται σε απενεργοποιητικές μεταλλάξεις διαφόρων γονιδίων, τα οποία έχουν ταυτοποιηθεί για το 70% των περιπτώσεων, αφήνοτας ένα ποσοστό 30% χωρίς σαφές γενετικό υπόβαθρο. Επικρατούσες απενεργοποιητικές μεταλλάξεις του γονιδίου CICN7 προκαλούν την αποκαλούμενη νόσο Albers-Schönberg, που αντιπροσωπεύει τη συχνότερη και πιο ετερογενή μορφή οστεοπέτρωσης. Προς το παρόν, η θεραπεία δεν είναι ικανοποιητική και απαιτείται προσπάθεια ώστε να αναγνωριστούν εκείνες οι γενετικές διαταραχές που παραμένουν άγνωστες και να αναπτυχθούν νέες θεραπείες που να βελτιώνουν τα συμπτώματα και να σώζουν ζωές.

Λέξεις κλειδιά: Οστεοπέτρωση, Οστεομαρμάρωση

Osteopetrosis: etiopathogenesis, clinical presentation and complications

G. TRIANTAFYLLOPOYLOS[1], A.F. MAVROGENIS[2], G. KOLLIAS[1], G. RIGOS[1], D.S. KORRES[1], P.J. PAPAGELOPOULOS[2]

[1] Third Department of Orthopaedics, Athens University Medical School

[2] First Department of Orthopaedics, Athens University Medical School

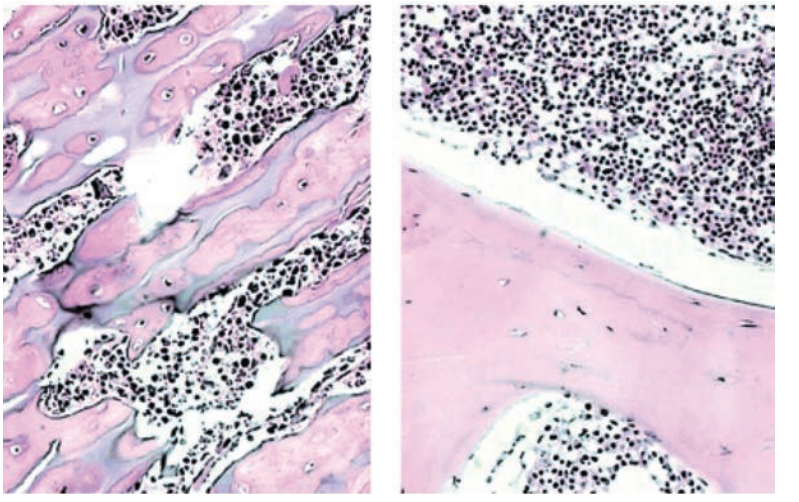
Summary

Osteopetrosis, previously referred to as "marble bone disease", represents a rare genetic disorder caused by osteoclast insufficiency of various severity. Deficient resorption of bone inhibits normal bone cavity formation in the most severe cases, causing bone marrow dysfunction. Bone foramina occlusion results in cranial nerve compression, causing visual and hearing deterioration. Other features of the disease include osteosclerosis, short stature, malformations and fragile bones. During infancy, this form is fatal, has an autosomal recessive inheritance and can be treated with bone marrow transplantation, which shows 50% success rate but does not restore normal growth and vision. Osteopetrosis is caused by deactivating mutations of several genes, which have been identified for 70% of the cases, leaving 30% of patients with an obscure genetic basis. Dominant deactivating mutations of the CICN7 gene lead to Albers-Schönberg disease, which represents the most frequent and heterogeneous form. For the time being, no treatment is satisfactory and more effort is due, in order to recognize all the genetic defects that remain unrevealed and to develop new treatments that can alleviate the symptoms and ultimately save lives.

Keywords: Osteopetrosis, Marble bone disease

Ορισμός

Η οστεοπέτρωση περιλαμβάνει μια ομάδα σκελετικών παθήσεων που χαρακτηρίζεται από διαταραχή της οστεοκλαστικής δραστηριότητας και μείωση της οστικής απορρόφησης [1,2]. Παλαιότερα ήταν γνωστή ως «οστεομαρμάρωση», όρος που δόθηκε από τον Albers-Schönberg, για να περιγράψει ακτινολογικό εύρημα της έντονης οστεοσκλήρυνσης [3]. Το κλινικό φάσμα



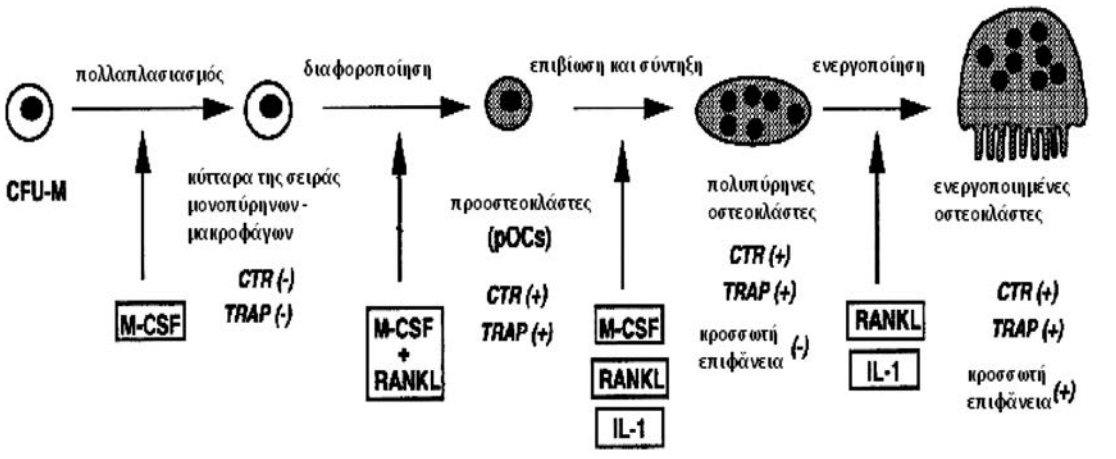
Εικ. 1. Οστικές δοκίδες πριν και μετά τη μεταμόσχευση μυελού των οστών. Η οστική βιοψία πριν τη μεταμόσχευση (αριστερά) αναδεικνύει ανώμαλες και αυξημένες σε αριθμό δοκίδες, οι οποίες περιέχουν υπολείμματα χόνδρου (μπλε-γκρι μέσα στο ροζ δοκιδώδες οστούν). Οι οστεοκλάστες δεν είναι αυξημένοι σε αριθμό. Η μυελική κοιλότητα περιέχει και τις τρεις σειρές αιμοποίησης, αλλά είναι εκσεσημασμένα μικρότερη. Μετά τη μεταμόσχευση (δεξιά), οι οστικές δοκίδες είναι φυσιολογικές, χωρίς υπολειπόμενο χόνδρο. Η μυελική κοιλότητα είναι διευρυσμένη. (Χρώση αιματοξυλίνης - εωσίνης σε μεγέθυνση x140).

της νόσου περιλαμβάνει διάφορα συμπτώματα που ποικίλλουν σε σοβαρότητα, με το ένα άκρο να περιλαμβάνει την ασυμπτωματική νόσο και το άλλο το θάνατο στη βρεφική ηλικία. Επί του παρόντος δεν υπάρχει αποτελεσματική θεραπεία, ενώ η μεταμόσχευση μυελού των οστών εφαρμόζεται μόνο στις σοβαρότερες μορφές, εμφανίζοντας παρόλα αυτά ποσοστό αποτυχίας >50% και υψηλό κίνδυνο υποτροπής (>25%) [5]. Τα τελευταία χρόνια, ωστόσο, έχει σημειωθεί σημαντική πρόοδος σε ό,τι αφορά την κατανόηση του γενετικού και κλινικού υπόβαθρου της νόσου.

Πειραματικά μοντέλα οστεοπέτρωσης

Η οστεοπέτρωση έχει συμβάλλει κατά πολύ στην κατανόηση της φυσιολογίας της οστεοκλάστης [4]. Οι μελέτες που έγιναν σε τρωκτικά στις αρχές της δεκαετίας του 80 οδήγησαν στη διαπίστωση ότι οι οστεοκλάστες προέρχονται από τα αρχέγονα πολυδύναμα αιμοποιητικά κύτταρα και κυκλοφορούν στο αίμα [6]. Ως θεραπεία της νόσου δοκιμάστηκε σε πειραματικά μοντέλα η μεταμόσχευση μυελού [7], μέθοδος που αργότερα εφαρμόστηκε και στον άνθρωπο [8] (Εικόνα 1). Σύντομα αναπτύχθηκαν γενετικά τροποποιημένα μοντέλα επίμυων, ξεκαθαρίζοντας πολλές πτυχές της διαφοροποίησης και λειτουργίας των οστεοκλαστών [9] (Εικόνα 2). Σήμερα γνωρίζουμε ότι η νόσος προκαλείται είτε από διαταραχή των ίδιων των οστεοκλαστών, είτε από μεταβολές του μικροπεριβάλλοντός τους, που επηρεάζουν είτε την ωρίμανση των πρόδρομων οστεοκλαστών, είτε την ικανότητα των ώριμων, πολυπύρηνων οστεοκλαστών να απορροφούν οστό [4].

Οι περισσότερες γενετικές διαταραχές που έχουν αναγνωριστεί στον άνθρωπο διαθέτουν ένα αντίστοιχο πειραματικό πρότυπο στα τρωκτικά. Ο φαινότυπος των ζώων αυτών περιλαμβάνει τα περισσότερα από τα συμπτώματα και σημεία που ανευρίσκονται στους ασθενείς, καθώς και την ανταπόκριση στη θεραπεία. Για παράδειγμα, ζώα με διαταραχές των οστεοκλαστών, όπως οι επίμυες oc/oc, μπορούν να θεραπευθούν με μεταμόσχευση μυελού των οστών [10], ενώ πρόσφατα επιχειρήθηκε με επιτυχία ενδομήτρια θεραπεία, με σκοπό την αποφυγή ανάπτυξης μη αναστρέψιμων βλαβών [11]. Από την άλλη, οι επίμυες op/op, στους οποίους η διαταραχή αφορά την έλλειψη λειτουργικού CSF-1 (colony stimulating factor-1), δεν μπορούν να θεραπευθούν με μεταμόσχευση μυελού [12]. Η κατάσταση αυτή παρατηρείται και στον άνθρωπο, στη σπάνια περίπτωση αδυναμίας σχηματισμού οστεοκλαστών. Παρόλο που τα ζωικά μοντέλα υπήρξαν ο ακρογωνιαίος λίθος της ανάπτυξης θεραπειών, η υπάρχουσα θεραπευτική προσέγγιση στον άνθρωπο δεν είναι ικανοποιητική [5]. Πολλές από τις γενετικές διαταραχές που παρατηρήθηκαν στα τρωκτικά δεν έχουν ακόμη αναγνωριστεί στον άνθρωπο.



Εικ. 2. Διαφοροποίηση των πρόδρομων αιμοποιητικών κυττάρων σε ώριμες οστεοκλάστες. Οι οστεοκλάστες είναι πολυπύρηνα κύτταρα που σχηματίζονται από τη σύντηξη πολλών (10-20) κυττάρων. Η ωρίμανση πραγματοποιείται στο οστό από μονοπύρηνα κύτταρα που προέρχονται από το αίμα και έχουν χαρακτηριστικά της σειράς των μακροφάγων. Οι παράγοντες M-CSF (CSF-1) και RANKL είναι απαραίτητοι για την οστεοκλαστογένεση.

Αυτό δε σημαίνει ότι λιγότερα γονίδια εμπλέκονται στην παθογένεια της νόσου στον άνθρωπο, αφού σε ποσοστό μεγαλύτερο του 30% των ασθενών δεν έχει διαπιστωθεί μοριακή βλάβη. Για το λόγο αυτό χρειάζεται μεγαλύτερη προσπάθεια για την κατανόηση της γενετικής βάσης της νόσου.

Κλινική εικόνα της οστεοπέτρωσης

Παρόλο που η κλινική εικόνα της οστεοπέτρωσης μπορεί να είναι σοβαρή, ορισμένοι ασθενείς έχουν ήπια ή και καθόλου συμπτώματα, ενώ σε μερικές μορφές παρατηρείται μεγάλη ετερογένεια στις κλινικές εκδηλώσεις, ακόμη και μεταξύ των μελών της ίδιας οικογένειας (Εικόνα 3).

Ακόμη και σήμερα, το πιο εντυπωσιακό σημείο που κάνει το θεράποντα γιατρό να υποπτευθεί την οστεοπέτρωση είναι η ακτινολογική εικόνα του σκελετού [15] (Εικόνα 4). Οι σοβαρότερες μορφές έχουν σα χαρακτηριστικό τη διάχυτη σκλήρυνση, η οποία μπορεί να επηρεάσει το μεγαλύτερο μέρος του σκελετού, συμπεριλαμβανομένων του κρανίου, της σπονδυλικής στήλης, της λεκάνης και των μακρών οστών. Οι μεταφύσεις των μακρών οστών μπορεί να έχουν την τυπική χωνοειδή εμφάνιση (φιάλη Erlenmeyer), με τις χαρακτηριστικές εναλλασσόμενες ακτινοδιαυγείς λωρίδες και το σημείο «οστού μέσα στο οστό» (Εικόνα 5). Το σημείο αυτό παρατηρείται και σε άλλα οστά, όπως οι σπόνδυλοι. Η εστιακή σκλήρυνση της βάσης του κρανίου, της λεκάνης και των τελικών πλα-

Εικ. 3. Χαρακτηριστική εικόνα ασθενούς με οστεοπέτρωση.

κών των σπονδύλων (σημείο sandwich ή rugger-jersey) είναι τυπική στις μορφές των ενηλίκων με λιγότερο σοβαρή κλινική εικόνα (Εικόνα 6). Παρόλα αυτά, σε όλες τις περιπτώσεις υπάρχει υψηλός κίνδυνος καταγμάτων χαμηλής ενέργειας, λόγω αυξημένης ευθραυστότητας των οστών.

Μεταξύ των απειλητικών για τη ζωή συμπτωμάτων περιλαμβάνονται η αναιμία, η παγκυτταροπενία και η

Εικ. 4. Ακτινολογική εικόνα οστεοσκλήρυνσης των οστών της πυέλου σε ασθενή με οστεοπέτρωση.

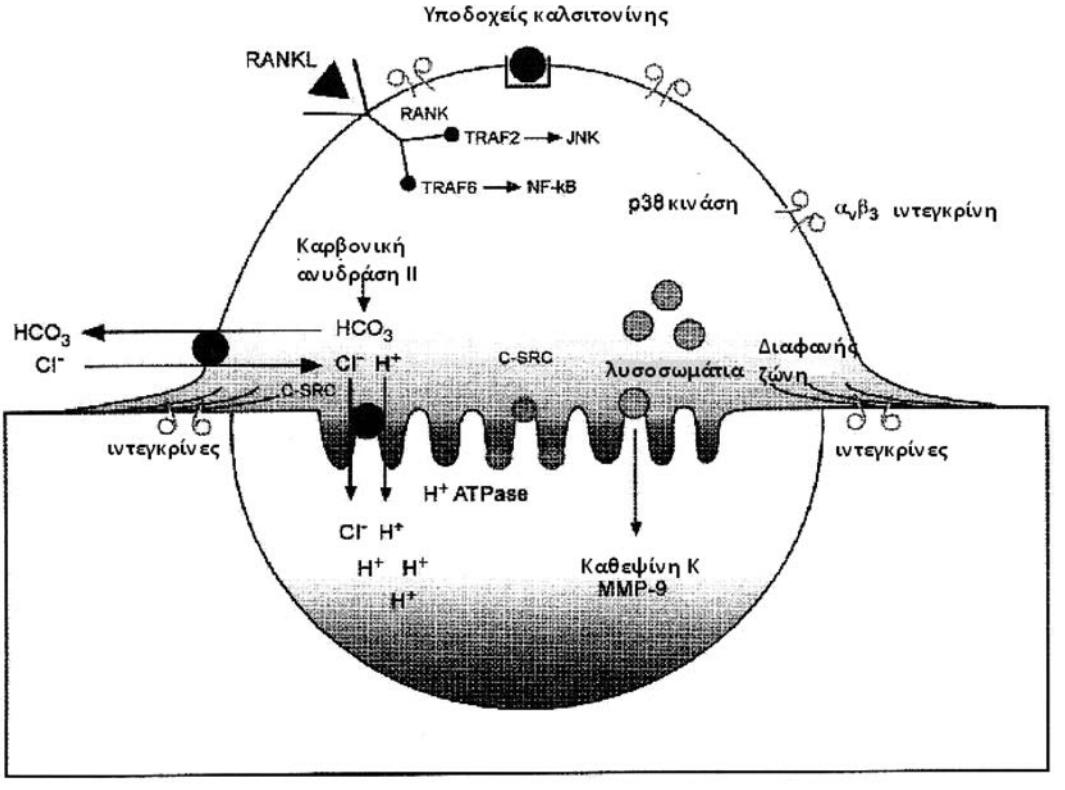
Εικ. 5. Διεύρυνση της μετάφυσης των μακρών οστών (φλασκί Erlenmeyer).

οστεομυελίτιδα λόγω της ελαττωματικής λειτουργίας του μυελού, με αποτέλεσμα τη δευτερογενή αιμοποίηση από το ήπαρ και το σπλήνα και την εμφάνιση ηπατοσπληνομεγαλίας [1-3]. Άλλα σοβαρά συμπτώματα είναι η τύφλωση και η κώφωση, κυρίως λόγω πίεσης νεύρων [2], ενώ σπανιότερα λόγω ατροφίας του αμφιβληστροειδούς που οφείλεται σε αποθηκευτική νόσο των λυσοσωματίων [16-18]. Η θνησιμότητα είναι μεγαλύτερη στις βρεφικές μορφές που παραμένουν χωρίς θεραπεία [2], ενώ διατηρείται σε ποσοστό >50% ακόμη και σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση μυελού [5]. Η επιβίωση είναι σε γενικές γραμμές φυσιολογική στους ενήλικες, οι οποίοι μπορεί να πάσχουν ακόμη από οστεομυελίτιδα και ηπιότερες αιματολογικές ή νευρολογικές διαταραχές. Σε όλους τους ασθενείς με οστεοπέτρωση μπορεί να παρατηρηθεί διαταραχή στην ανατολή των δοντιών, καθώς και σοβαρή τερηδόνα.

Γενετική βάση της οστεοπέτρωσης

Η οστεοπέτρωση διακρίνεται στη μορφή που μεταβιβάζεται με τον αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα, στη μορφή που μεταβιβάζεται με τον αυτοσωμικό επικρατούντα χαρακτήρα και σ' εκείνη που χαρακτηρίζεται από φυλοσύνδετη κληρονομικότητα. Η Αυτοσωμική Υπολειπόμενη Οστεοπέτρωση (ΑΥΟ-βρεφική μορφή) μπορεί να έχει τη σοβαρότερη κλινική εικόνα, με κάποιες μορφές Ενδιάμεσης σοβαρότητας (ΕΥΟ). Η ΑΥΟ έχει επίπτωση στο γενικό πληθυσμό 1:250.000 και είναι συχνότερη σε ορισμένες ε-

Εικ. 6. Εικόνα ριγέ σπονδύλων σε ασθενή με οστεοπέτρωση.



Εικ. 7. Η λειτουργία της οστεοκλάστης. Στην εικόνα φαίνεται ο ρόλος της καρβονικής ανυδράσης, της αντλίας πρωτονίων και της αντλίας Cl^- στη δημιουργία των κατάλληλων συνθηκών στο βοθρίο απορρόφησης, ώστε να συντελεστεί η απορρόφηση του οστού.

θνικές ομάδες. Η ΕΥΟ είναι η λιγότερο συχνή μορφή, με σχετικά λίγες περιπτώσεις να έχουν ταυτοποιηθεί μέχρι τώρα παγκοσμίως [19].

Η πιο συχνή μορφή οστεοπέτρωσης κληρονομείται με τον αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα (ΑΕΟ - ενήλικη μορφή), με επίπτωση 5:100.000 [20]. Η κλινική της εικόνα είναι ηπιότερη και είναι πιο συχνή στους ενήλικες. Είναι γνωστή και ως νόσος Albers-Schönberg ή ΑΕΟ τύπου ΙΙ και η πορεία της μπορεί να είναι από ασυμπτωματική μέχρι και σπάνια θανατηφόρα. Μια αναφερόμενη παραλλαγή είναι και η περιφερική οστεοπέτρωση, που εμφανίζεται με σκλήρυνση του περιφερικού σκελετού των άκρων και του κρανίου [19]. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η πάθηση που παλιότερα ήταν γνωστή ως ΑΕΟ τύπου Ι και χαρακτηρίζεται από ήπια οστεοσκλήρυνση και φυσιολογικά αιματολογικά ευρήματα συσχετίστηκε πρόσφατα με μια ενδογενή διαταραχή των οστεοβλαστών, λόγω ενισχυτικών μεταλλάξεων στο γονίδιο LRP5 [21], με αποτέλεσμα την αύξηση της οστικής παραγωγής. Έτσι, δεν ανήκει στην οικογένεια της οστεοπέτρωσης και θα πρέπει να αναταξινομηθεί ως μία νόσος υψηλής οστικής πυκνότητας.

Η οστεοπέτρωση είναι συνήθως μια αυτοσωματική νόσος χωρίς προτίμηση μεταξύ των δύο φύλων. Εντούτοις, πρόσφατα περιγράφηκαν ορισμένες φυλοσύνδετες περιπτώσεις (ΦΣΟ), που συνδέονται με εξωδερμική δυσπλασία, λεμφοίδημα και ανοσοανεπάρκεια [22].

Κλινική ταξινόμηση

Η κλινική ταξινόμηση της οστεοπέτρωσης είναι δύσκολη λόγω της μεγάλης διακύμανσης της σοβαρότητας και των επιπλοκών της. Οι κλασικές μορφές πιστεύεται ότι σχετίζονται μόνο με διαταραχή της οστικής απορρόφησης [19], άποψη όμως που μπορεί σύντομα να αλλάξει, καθώς οι γνώσεις όσον αφορά την κλινική εικόνα και τη μοριακή βάση της νόσου αυξάνονται. Μερικές μορφές (ΑΥΟ) σχετίζονται επίσης με πρωτοπαθή νευροεκφυλιστική νόσο [16-18] ή θρομβασθένεια Glanzmann [23]. Οι μορφές ΕΥΟ που προκαλούνται από ανεπάρκεια της καρβονικής ανυδράσης σχετίζονται με νεφροσωληναριακή οξέωση, εγκεφαλικές επασβεστώσεις και νοητική υστέ-

ρηση [24]. Από την άλλη, η ΦΣΟ σχετίζεται με δερματικές και ανοσολογικές διαταραχές [22]. Υπάρχουν και άλλοι τύποι οστεοπέτρωσης, που περιλαμβάνουν μια παροδική μορφή που εμφανίζεται στις πρώτες εβδομάδες της ζωής και υφίεται αυτόματα [25], καθώς και σποραδικές μοφρές που σχετίζονται με εκφύλιση των μυών [26], σύνδρομο Dandy-Walker [27], ποικιλόδερμα [28] και κρανιοσυνόστωση [29].

Γενετική διάγνωση και επιπτώσεις στη θεραπεία

Παρότι η γενετική βάση της οστεοπέτρωσης είναι γνωστή για την πλειοψηφία των ασθενών, το 30% από αυτούς παραμένει γενετικά απροσδιόριστο, αν και προβλέπεται ότι σύντομα θα ταυτοποιηθούν όλα τα υπεύθυνα για τη μεταβίβαση της νόσου γονίδια.

Η πλειοψηφία των γονιδίων που εμπλέκονται στην παθογένεια της οστεοπέτρωσης σχετίζονται με τον έλεγχο του ενδοκυττάριου και εξωκυττάριου pH της οστεοκλάστης. Μεταξύ αυτών περιλαμβάνεται το γονίδιο που κωδικοποιεί το ένζυμο καρβονική ανυδράση τύπου II (CA II), η οποία καταλύει την αντίδραση:

$$CO_2 + H_2O \leftrightarrow H^+ + HCO_3^-$$ [30]

Άλλα γονίδια είναι εκείνα που κωδικοποιούν την a3 υπομονάδα της H^+-ATPάσης της κροσσωτής επιφάνειας (TCIRG1) (31,32), την αντλία Cl^- (ClCN7) [16,33,34], την πρωτεΐνη ostm1 (OSTM1) που συνδέεται με την ανταλλαγή Cl^- [18,35] και την πρωτεΐνη plehkm1 (PLEHKM1) που πιθανότατα συμμετέχει στη μετακίνηση των ενδοκυττάριων κυστιδίων και στην οξινοποίηση [36,37]. Διπλές μεταλλάξεις στα γονίδια TCIRG1 και ATP6V1B1, τα οποία κωδικοποιούν τις υπομονάδες a3 και B1 της H^+-ATPάσης αντίστοιχα, βρέθηκαν σε ασθενείς με σοβαρή ΑΥΟ που, λόγω νεφροσωληναριακής οξέωσης, εμφανίζει παρόμοιο φαινότυπο με την έλλειψη καρβονικής ανυδράσης II [38] (Εικόνα 7). Τα παραπάνω ευρήματα συνηγορούν στο ότι ο έλεγχος του pH είναι μια κρίσιμη λειτουργία που πραγματοποιείται από μηχανισμούς εξαιρετικά ειδικούς για τις οστεοκλάστες και ορισμένους άλλους τύπους κυττάρων.

Η αποτυχία της οξινοποίησης του βοθρίου απορρόφησης διαταράσσει την απορρόφηση τόσο της οργανικής όσο και της ανόργανης φάσης του οστού, σε αντίθεση με την πυκνοδυσόστωση, η οποία οφείλεται σε μεταλλάξεις του ενζύμου καθεψίνη Κ και χαρακτηρίζεται από απομετάλλωση της θεμέλιας ουσίας χωρίς απορρόφηση της οργανικής θεμέλιας ουσίας [39]. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η οστική απορρόφηση δεν καταργείται εντελώς σε ασθενείς που πάσχουν από διαταραχές της οξινοποίησης, ακόμη και σε σοβαρές μορφές, όπως εκείνες που οφείλονται σε μεταλλάξεις του γονιδίου TCIRG1 [40]. Οι οστεοκλάστες των ασθενών αυτών διατηρούν in vitro ένα ρυθμό οστικής απορρόφησης 8% σε σχέση με το φυσιολογικό, ενώ πειραματικά δεδομένα συγκλίνουν στο συμπέρασμα ότι οι οστεοκλάστες αυτοί εξακολουθούν να διεγείρονται από εξωγενή ερεθίσματα, όπως η εξωκυττάρια οξινοποίηση, η οποία διπλασιάζει την ικανότητα οστικής απορρόφησης. Έχει διατυπωθεί η υπόθεση ότι γι' αυτή την υπολειπόμενη λειτουργία των οστεοκλαστών ευθύνεται η αντλία Na^+/H^+. Έτσι, μια πιθανή μελλοντική θεραπεία θα μπορούσε να αποτελεί η φαρμακολογική διέγερση της παραπάνω αντλίας [41].

Σήμερα είναι δυνατή η πρώιμη διάγνωση της νόσου, ακόμη και προγεννητικά, τουλάχιστον σε οικογένειες με γνωστές μεταλλάξεις [16,31,33,35,36,41]. Η πρώιμη γενετική διάγνωση έχει μεγαλύτερη αξία για τη θεραπεία των θανατηφόρων μορφών, όπου και εφαρμόστηκε η μεταμόσχευση μυελού των οστών. Σύμφωνα με μια αναδρομική μελέτη [5], η ηλικία στην οποία πραγματοποιείται η μεταμόσχευση φαίνεται ότι παίζει κρίσιμο ρόλο στο τελικό αποτέλεσμα. Για παράδειγμα, πριν την ηλικία των 6 μηνών η έκπτωση της όρασης παρατηρείται στο 48% των ασθενών, ποσοστό που αυξάνεται δραματικά στη συνέχεια, αγγίζοντας το 86%. Μετά από τη μεταμόσχευση, το 69% όσων επέζησαν δεν εμφάνισαν περαιτέρω έκπτωση της όρασης, ενώ μόνο στο 7% παρατηρήθηκε βελτίωση και στο 25% επιδείνωση. Συμπερασματικά, φαίνεται πως η όραση διατηρείται καλύτερα αν η μεταμόσχευση μυελού γίνει πριν την ηλικία των 3 μηνών.

Σε μια άλλη μελέτη (Frattini et al.) [11], πραγματοποιήθηκε ενδομήτρια μεταμόσχευση μυελού των οστών σε ζωικό πρότυπο *oc*/*oc* επίμυων, που εμφάνιζαν μια μετάλλαξη στο γονίδιο *tcirg1*, του οποίου το ανθρώπειο ανάλογο *TCIRG1* είναι εκείνο που κυρίως ενοχοποιείται για την ΑΥΟ. Οι ερευνητές απεδειξαν ότι ο ετερόλογος μυελός έγινε καλά ανεκτός, ενώ οι επίμυες που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση και δεν ήταν ανοσοκατασταλμένοι παρουσίασαν διάσωση του φαινοτύπου, χωρίς νόσο μοσχεύματος εναντίον ξενιστή. Σύμφωνα με τη μελέτη αυτή, η διαφοροποίηση ασύμβατου μυελού των οστών ενδομητρίως αρκεί για την πρόληψη των θανατηφόρων βλαβών της ΑΥΟ, ενώ η παρουσία ελαττωματικών οστεοκλαστών δεν εμποδίζει τη διάσωση του φαινοτύπου. Συμπερασματικά, θα μπορούσε να πει κανείς ότι όταν είναι δυνατή η προγεννητική διάγνωση, η ενδομήτρια μεταμόσχευση μυελού των οστών έχει τις καλύτερες πιθανότητες θεραπείας της νόσου στον άνθρωπο. Από την άλλη, η παρέμβαση αυτή γενικά δεν είναι εφικτή, καθώς όταν τίθεται προγεννητικά η διάγνωση της νόσου, συνήθως το ζευγάρι αποφασίζει τον τερματισμό της εγκυμοσύνης.

Η μεταμόσχευση μυελού παρόλα αυτά δεν αποτελεί πανάκεια. Καταρχάς, η πενταετής επιβίωση μετά τη μεταμόσχευση εξαρτάται από το βαθμό συμβατότητας HLA, φτάνοντας συνολικά το 46% [5]. Η αστοχία του μοσχεύματος και οι πρώιμες επιπλοκές της μεταμόσχευσης αποτελούν τις κύριες αιτίες θανάτου. Παράλληλα, η έκπτωση της όρασης προλαμβάνεται μόλις στο 7% [5], ενώ δεν είναι εφαρμόσιμη στην οστεοπέτρωση Albers-Schönberg, μια και η πλειοψηφία των ασθενών δεν εμφανίζουν συμπτώματα απειλητικά για τη ζωή. Από την άλλη, μπορεί να εμφανίσουν πολλαπλά κατάγματα, ενώ σε ενήλικες έχουν περιγραφεί σπάνιες περιπτώσεις πρώιμων θανάτων και νοητικής υστέρησης [40]. Τέλος, υπάρχουν συμπτώματα σε μερικές θανατηφόρες μορφές οστεοπέτρωσης που δεν μπορούν να θεραπευθούν με τη μεταμόσχευση μυελού των οστών. Μεταξύ αυτών περιλαμβάνονται εκείνες που οφείλονται σε αυτοσωματικές υπολειπόμενες μεταλλάξεις των γονιδίων ClCN7 και OSTM1. Οι ασθενείς αυτοί πάσχουν από πρωτοπαθή ατροφία του αμφιβληστροειδούς και νευροεκφύλιση, για τις οποίες μελέτες τόσο σε ζωικά πρότυπα όσο και σε ασθενείς έχουν αποδείξει ότι οφείλονται σε νόσο λυσοσωμικής αποθήκευσης. Είναι αμφίβολο, λοιπόν, αν οι ασθενείς αυτοί μπορούν να επωφεληθούν από τη μεταμόσχευση μυελού, μια και δεν έχει καμία επίδραση στο νευρικό ιστό.

Σε σπάνιες περιπτώσεις οστεοπέτρωσης χωρίς οστεοκλάστες, οι ασθενείς που επιβιώνουν μετά τη μεταμόσχευση του μυελού γενικά δεν ωφελούνται από τη θεραπεία. Μάλιστα, βιοψίες μετά τη μεταμόσχευση έδειξαν απουσία οστεοκλαστών και οστικής απορρόφησης. Οι ασθενείς λοιπόν αυτοί αποτελούν μια ακόμη ομάδα που δε θα έπρεπε να υποβάλλεται σε μεταμόσχευση, καθώς φαίνεται ότι στην περίπτωσή τους η βλάβη εντοπίζεται στο μικροπεριβάλλον παρά στους ίδιους τους οστεοκλάστες. Ο μοριακός μηχανισμός που αποτρέπει το θετικό αποτέλεσμα από τη μεταμόσχευση έχει αναγνωριστεί, αφού σε ορισμένους ασθενείς έχουν εντοπιστεί μεταλλάξεις στο γονίδιο του RANKL, που αποτελεί απαραίτητο παράγοντα για την ενεργοποίηση των οστεοκλαστών. Έτσι, οι ασθενείς αυτοί μπορούν να θεραπευτούν με τη χορήγηση διαλυτού RANKL ή με μεταμόσχευση μεσεγχυματικών κυττάρων. Ο RANKL εκκρίνεται από τους οστεοβλάστες και τα ενεργοποιημένα Τ-λεμφοκύτταρα. Η γονιδιακή θεραπεία θα μπορούσε να εφαρμοστεί για την έκφραση φυσιολογικού RANKL από τα Τ-λεμφοκύτταρα, αλλά οι υπάρχουσες κλινικές μελέτες αμφισβητούνται. Ο διαλυτός RANKL είναι διαθέσιμος, αλλά προς το παρόν δε διεξάγεται καμία μελέτη για την εφαρμογή του στον άνθρωπο. Μια βασική αδυναμία της χρήσης της είναι η ανοσιακή απάντηση στην πρωτεΐνη, που θα μπορούσε να την εξουδετερώσει ταχύτατα. Η μεταμόσχευση μεσεγχυματικών κυττάρων του μυελού αποτελεί θεωρητικά μια ακόμη επιλογή, αλλά χρειάζεται ακόμη πολλή έρευνα για να αποδειχτεί η αποτελεσματικότητά της σ' αυτή τη μορφή της οστεοπέτρωσης στον άνθρωπο.

Η ετερογένεια της οστεοπέτρωσης

Η οστεοπέτρωση προκαλείται από διάφορες γενετικές μεταλλάξεις που εμφανίζουν ποικίλες κλινικές εκδηλώσεις. Μεταλλάξεις σε πολλά γονίδια οδηγούν στην ελαττωματική οστική απορρόφηση, χαρακτηριστικό στο οποίο οφείλονται οι σκελετικές και αιματολογικές διαταραχές, καθώς και η πίεση των εγκεφαλικών συζυγιών που παρατηρείται στους περισσότερους ασθενείς, ανεξάρτητα από τη μετάλλαξη που εμφανίζουν. Άλλοι ασθενείς παρουσιάζουν επιπρόσθετα συμπτώματα, των οποίων η γενετική βάση είναι επίσης καλά κατανοητή. Για παράδειγμα, ασθενείς με μεταλλάξεις στα γονίδια ClCN7 και OSTM1 εμφανίζουν νόσο λυσοσωμικής αποθήκευσης στον εγκέφαλο και στον αμφιβληστροειδή, με αποτέλεσμα την εκφύλιση των νευρικών αυτών δομών [17,18,41].

Παρόλα αυτά, πολλές πλευρές της ετερογενούς αυτής νόσου δεν έχουν πλήρως αποσαφηνιστεί. Για παράδειγμα, στη φυλοσύνδετη οστεοπέτρωση, πρόσφατα αναγνωρίστηκαν μεταλλάξεις στο γονίδιο NEMO [22], το οποίο εμπλέκεται στην ενδοκυττάρια οδό ενεργοποίησης του παράγοντα NF-κB, που επάγει την οστεοκλαστογένεση [43]. Επίμυες που δεν εκφράζουν καθόλου τον παράγοντα NF-κB δεν έχουν καθόλου οστεοκλάστες, ενώ σε έλλειψη του παράγοντα NEMO υπάρχει παρουσία οστεοκλαστών. Επομένως, σε αυτούς τους ασθενείς, ενώ υπάρχει αρκετός παράγοντας NF-κB για την παραγωγή οστεοκλαστών, η απουσία ισχυρών σημάτων οδηγεί σε ελαττωματική λειτουργία τους [22].

Η πιο ετερογενής μορφή οστεοπέτρωσης όσον αφορά τη σοβαρότητά της είναι η νόσος Albers-Schönberg [40,45,46]. Ακτινολογικά διακρίνεται από τις άλλες μορφές από την εικόνα sandwich των σπονδύλων και την εστιακή σκλήρυνση της βάσης του κρανίου και της πυέλου [15]. Περίπου το 70% των ασθενών αυτών εμφανίζουν ετερόζυγες μεταλλάξεις στο γονίδιο ClCN7, το οποίο κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη που μεταφέρει ιόντα Cl^- στο βοθρίο απορρόφησης. Ο μεταφορέας αυτός είναι μια διμερής πρωτεΐνη και σε ετερόζυγες καταστάσεις πιστεύεται ότι οι ασθενείς έχουν μια ανισορροπία μεταξύ φυσιολογικών και παθολογικών μορφών, οδηγώντας σε ελαττωματική μεταφορά Cl^- [47]. Η σοβαρότητα της ClCN7 εξαρτώ-

μενης νόσου Albers-Schönberg ποικίλλει και η διείσδυση του γονιδίου είναι ατελής [34,40,48,49]. Αν και η ετερογένεια μεταξύ ασθενών που εμφανίζουν διαφορετικές μεταλλάξεις του ίδιου γονιδίου είναι κατανοητή, η φαινοτυπική ετερογένεια σε ασθενείς με την ίδια μετάλλαξη, ακόμη και μέσα στην ίδια οικογένεια, είναι εντελώς ανεξήγητη. Διάφορες υποθέσεις έχουν διατυπωθεί για την ερμηνεία αυτής της παραδοξότητας, όπως η συσχέτιση με άλλα γονίδια, η αστάθεια της μεταλλαγμένης πρωτεΐνης, καθώς και πολυμορφισμοί ενός νουκλεοτιδίου του γονιδίου ClCN7. Διάφορες μελέτες έχουν αναδείξει την ανάμιξη πολυμορφισμών του γονιδίου ClCN7 στην ετερογένεια της νόσου Albers-Schönberg, αλλά και στις διαφορές που παρατηρούνται στην οστική πυκνότητα γενικότερα [1,40,50-52].

Κυτταρική βάση της νόσου

Η οστεοπέτρωση θεωρείται μια αμιγής νόσος των οστεοκλαστών. Δύο κύριες μορφές έχουν αναγνωριστεί, τόσο στα τρωκτικά, όσο και στον άνθρωπο. Η πιο κοινή μορφή χαρακτηρίζεται από φυσιολογικό ή αυξημένο αριθμό οστεοκλαστών [13]. Γενικώς, οι οστεοκλάστες αυτές δεν εμφανίζουν μορφολογικές ανωμαλίες, αλλά φαίνεται ότι δεν μπορούν να σχηματίσουν την κροσσωτή επιφάνεια, που είναι απαραίτητη για την πραγματοποίηση της οστικής απορρόφησης [13]. In vitro, οι παραπάνω οστεοκλάστες έχουν φυσιολογικούς δακτυλίους ακτίνης, κυτταροσκελετό και αριθμό πυρήνων. Με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο είναι δυνατό να παρατηρηθούν έγκλειστα στους πυρήνες, αν και η σημασία τους παραμένει άγνωστη [13]. Σπανιότερα, σε ορισμένους ασθενείς, ex vivo οστεοκλάστες εμφανίζουν μειωμένη ικανότητα πόλωσης και προσκόλλησης στο υπόστρωμα της καλλιέργειας [56]. Σε όλες τις μορφές οστεοπέτρωσης με παρουσία οστεοκλαστών, οι τελευταίες χαρακτηρίζονται από ελάττωση της οστικής απορρόφησης, λόγω αδυναμίας σχηματισμού της κροσσωτής επιφάνειας και διάλυσης της ανόργανης θεμέλιας ουσίας [4,13,56].

Η άλλη μορφή οστεοπέτρωσης διακρίνεται από την απουσία οστεοκλαστών, αλλά και των πρόδρομων μορφών τους [13,14]. Στις περιπτώσεις αυτές, πιστεύεται ότι η βλάβη βρίσκεται στη σηματοδότηση της οστεοκλαστογένεσης, κάτι που μπορεί να οφείλεται είτε στο ίδιο το πρόδρομο κύτταρο, είτε στο μικροπεριβάλλον, λόγω μεταλλάξεων του RANKL [41].

Η μειωμένη οστική απορρόφηση που παρατηρείται και στις δύο μορφές οστεοπέτρωσης εξηγεί την παθογένεια των αιματολογικών και νευρολογικών διαταραχών, αλλά και της ευθραυστότητας των οστών. Κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης, οι οστεοκλάστες είναι απαραίτητες για τη διαδικασία του modeling και τη διεύρυνση των μυελικών κοιλοτήτων, όπως και για την αντικατάσταση του μηχανικά υποδεέστερου άωρου (woven) οστού με πεταλιώδες, που εμφανίζει επαρκή μηχανική αντοχή. Είναι λοιπόν προφανές ότι η απουσία οστικής απορρόφησης εμποδίζει τη φυσιολογική ανάπτυξη των οργάνων που περικλείονται σε οστικές κοιλότητες, μεταξύ αυτών και τον αιμοποιητικό ιστό. Η όραση και η ακοή επηρεάζονται από την πίεση του οπτικού και ακουστικού νεύρου αντίστοιχα. Παράλληλα, η παραμονή πρωτογενούς οστού σε περιοχές όπου η οστική ανακατασκευή είναι επηρεασμένη οδηγεί στην εμφάνιση οστικής ευθραυστότητας. Έτσι, οι ασθενείς μπορεί να υποστούν πολλά κατάγματα κατά τη διάρκεια της ζωής τους, που συχνά επιπλέκονται από σοβαρή οστεομυελίτιδα, λόγω διαταραχής της ανοσιακής τους απάντησης [1,2,4].

Πρόσφατα αποδείχθηκε ότι και οι οστεοβλάστες απορρυθμίζονται στην οστεοπέτρωση [57], εγείροντας το ερώτημα αν εμπλέκονται στην πρόκληση της οστικής ευθραυστότητας και της αυξημένης οστικής πυκνότητας. Η οστεοπέτρωση προσέφερε τις πρώτες αποδείξεις μιας παρακρινούς αλληλεπίδρασης οστεοβλαστών και οστεοκλαστών, ανεξάρτητης από την οστική απορρόφηση [57,61-63]. Έχει βρεθεί ότι στην οστεοπέτρωση Albers-Schönberg οι οστεοκλάστες εμφανίζουν μεγαλύτερη διάρκεια ζωής, αντισταθμίζοντας με τον τρόπο αυτό τον αυξημένο αριθμό υπολειτουργούντων οστεοκλαστών που παρατηρείται γενικά στους ασθενείς αυτούς [57,63]. Παράλληλα, σε ασθενείς με μεταλλάξεις του γονιδίου TCRG1, παράλληλα με τον αυξημένο αριθμό οστεοκλαστών, σε παρασκευάσματα βιοψίας της λαγονίου ακρολοφίας αναδείχθηκαν πολύ ενεργοί (κυβοειδείς) οστεοβλάστες [64]. Τα παραπάνω ευρήματα, σε συνδυασμό με εργασίες που αναφέρουν υπερενεργούς οστεοβλάστες τόσο σε ανθρώπους όσο και σε ζώα με οστεοπέτρωση [65,66], ενισχύουν την υπόθεση ότι και οι οστεοβλάστες θα μπορούσαν να συνεισφέρουν στην αυξημένη οστική μάζα της οστεοπέτρωσης.

Η μέτρηση των δεικτών οστικής εναλλαγής σε ασθενείς με νόσο Albers-Schönberg έδειξε, πέρα από την αυξημένη δραστηριότητα της TRAP (όξινη φωσφατάση ανθεκτική στο άλας του τρυγικού οξέος - δείκτης οστεοκλαστικής δραστηριότητας), απορρύθμιση της οστικής παραγωγής, με γενικά μειωμένο το οστικό κλάσμα της ALP και αύξηση της οστεοκαλσίνης [39]. Είναι πιθανό η απορρύθμιση αυτή της οστεοβλαστικής δραστηριότητας, μαζί με την παραμονή επασβεστωμένου χόνδρου και πρωτογενών δοκίδων, να ευθύνεται για την ευθραυστότητα των οστών που παρατηρείται σε ασθενείς με νόσο Albers-Schönberg.

Από την άλλη, σε ασθενείς με ΑΥΟ βρέθηκαν αυξημένα επίπεδα οστικής ALP στον ορό [39]. Η ιστομορφομετρία επιβεβαίωσε ότι οι ασθενείς με αυξημένο αριθμό οστεοκλαστών εμφάνιζαν επίσης πολλούς και ενεργούς οστεοβλάστες, καθώς και αύξηση της ALP 6,5 φορές πάνω από το φυσιολογικό. Αντίθετα, οι ασθενείς με μειωμένο αριθμό οστεοκλαστών παρουσίαζαν σημαντικά λιγότερο ενεργούς οστεοβλάστες, καθώς και ALP μέσα στα φυσιολογικά όρια. Η iPTH βρέθηκε αυξημένη σε όλους τους ασθενείς, με αποτέλεσμα να μη μπορεί να συσχετιστεί με την αύξηση της οστεοβλαστικής δραστηριότητας [40]. Μπορεί, ωστόσο, να υποτεθεί ότι παράγοντες που εκκρίνονται από τις οστεοκλάστες ή βρίσκονται στην κυτταρική τους μεμβράνη ενισχύουν τη δραστηριότητα των οστεοβλαστών, ανεξάρτητα από την οστική απορρόφηση και την απελευθέρωση αυξητικών παραγόντων από τη θεμέλια ουσία [57,67]. Αν αυτό επιβεβαιωθεί, η απορρύθμιση των οστεοβλαστών μπορεί να σχετίζεται με την παθογένεια της οστεοπέτρωσης, συμβάλλοντας στην αύξηση της οστικής μάζας και πιθανότατα και στην υπολειπόμενη οστική ποιότητα, η οποία με τη σειρά της και σε συνδυασμό με την παραμονή επασβεστωμένου χόνδρου και πρωτογενούς οστού αυξάνει την ευθραυστότητα των οστών [57-59,67,68].

Μάλιστα, σε μια ομάδα ασθενών με ΑΥΟ και μειωμένο αριθμό οστεοκλαστών, ανευρέθησαν μεταλλάξεις του γονιδίου του RANKL, γεγονός που υποδηλώνει ότι οι οστεοβλάστες είναι εκείνοι που ευθύνονται για την έκπτωση της λειτουργίας των οστεοκλαστών σ' αυτή τη μορφή της νόσου [41].

Αν όλες οι παραπάνω παρατηρήσεις συνυπολογιστούν, προκύπτει το συμπέρασμα ότι σε ορισμένες περιπτώσεις οι οστεοβλάστες εμπλέκονται στην παθογένεια της οστεοπέτρωσης, η οποία, ωστόσο, παραμένει μια νόσος που οφείλεται κατά κύριο λόγο σε δυσλειτουργία των οστεοκλαστών.

Συμπεράσματα

Συμπερασματικά, η οστεοπέτρωση έχει συνεισφέρει κατά πολύ στην αναγνώριση της προέλευσης των πρόδρομων οστεοκλαστών από το αίμα, της πληθώρας των οδών που εμπλέκονται στην οστεοκλαστογένεση και των μοριακών μηχανισμών της οστικής απορρόφησης. Επίσης, παρείχε τα πρώτα στοιχεία για την επικοινωνία οστεοκλαστών και οστεοβλαστών ανεξάρτητα από την οστική απορρόφηση, καθώς και για την εμπλοκή των οστεοβλαστών στην παθογένειά της. Σήμερα, είναι διαθέσιμη η μοριακή διάγνωση της νόσου για τουλάχιστον το 70% των ασθενών, συμπεριλαμβανομένης μιας υποομάδας με τη σπάνια μορφή που εμφανίζει μειωμένο αριθμό οστεοκλαστών. Η ανεύρεση αποτελεσματικών κυτταρικών και φαρμακολογικών θεραπειών παραμένει ως πρόκληση για το μέλλον. Παράλληλα, θα πρέπει να δοθεί έμφαση στην αντιμετώπιση των σοβαρών μορφών της νόσου Albers-Schönberg, για την οποία προς το παρόν υπάρχει μόνο παρηγορική θεραπεία.

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. Del Fattore A, Cappariello A, Teti A (2008). Genetics, pathogenesis and complications of osteopetrosis. Bone 42:19-29.
2. Whyte MP. Osteopetrosis. In: Royce PM, Steinman B, editors. Connective tissue and its heritable disorders: medical, genetic, and molecular aspects. Ed2. New York: Wiley-Liss, Inc; 2002. p. 753-770.
3. Albers-Schönberg HE. Röntgenbilder einer seltenen Knockenerkrankung. Munch Med Wochenschr 1904; 5:365-368.
4. Van Wesenbeeck L, Van Hul W (2005). Lessons from osteopetrotic mutations in animals: impact on our current understanding of osteoclast biology. Crit Rev Eukaryot Gene Expr 15:133-162.
5. Driessen GJ, Gerritsen EJ, Fischer A, Fasth A, Hop WC,Veys P, et al (2003). Longterm outcome of haematopoietic stem cell transplantation in autosomal recessive osteopetrosis: an EBMT report. Bone Marrow Transplant 32:657-663.
6. Walker DG (1982). The classic: osteopetrosis cured by temporary parabiosis. Clin Orthop Relat Res 162:2-3.
7. Walker DG (1993). Bone resorption restored in osteopetrotic mice by transplants of normal bone marrow and spleen cells. Clin Orthop Relat Res 294:4-6.
8. Gerritsen EJ, Vossen JM, Fasth A, FriedrichW,

Morgan G, Padmos A, et al (1994). Bone marrow transplantation for autosomal recessive osteopetrosis. A report from the Working Party on Inborn Errors of the European Bone Marrow Transplantation Group. J Pediatr 125:896-902.
9. Teitelbaum SL, Ross FP (2003). Genetic regulation of osteoclast development and function. Nat Rev Genet 4:638-649.
10. Johansson M, Jansson L, Ehinger M, Fasth A, Karlsson S, Richter J (2006). Neonatal hematopoietic stem cell transplantation cures oc/oc mice from osteopetrosis. Exp Hematol 34:242-249.
11. Frattini A, Blair HC, Sacco MG, Cerisoli F, Faggioli F, Cto EM, et al (2005). Rescue of ATPa3-deficient murine malignant osteopetrosis by hematopoietic stem cell transplantation in utero. Proc Natl Acad Sci USA 102:14629-14634.
12. Marks Jr SC, Seifert MF, McGuire JL (1984). Congenitally osteopetrotic (op/op) mice are not cured by transplants of spleen or bone marrow cells from normal littermates. Metab Bone Dis Relat Res 5:183-186.
13. Helfrich MH (2003). Osteoclast diseases. Microsc Res Tech 61:514-532.
14. Flanagan AM, Massey HM, Wilson C, Vellodi A, Horton MA, Steward CG (2002). Macrophage colony-stimulating factor and receptor activator NFkappaB ligand fail to rescue osteoclast-poor human malignant infantile osteopetrosis in vitro. Bone 30:85-90.
15. Van Hul W, Vanhoenacker F, Balemans W, Janssens K, De Schepper AM (2001). Molecular and radiological diagnosis of sclerosing bone dysplasias. Eur J Radiol 40:198-207.
16. Kornak U, Kasper D, Bosl MR, Kaiser E, Schweizer M, Schulz A, et al (2001). Loss of the ClC-7 chloride channel leads to osteopetrosis in mice and man. Cell 104:205-15.
17. Kasper D, Planells-Cases R, Fuhrmann JC, Scheel O, Zeitz O, Ruether K, et al (2005). Loss of the chloride channel ClC-7 leads to lysosomal storage disease and neurodegeneration. EMBO J 24:1079-91.
18. Lange PF,Wartosch L, Jentsch TJ, Fuhrmann JC (2006). ClC-7 requires Ostm1 as a beta-subunit to support bone resorption and lysosomal function. Nature 440:220-223.
19. Balemans W, Van Wesenbeeck L, Van Hul W (2005). A clinical and molecular overview of the human osteopetroses. Calcif Tissue Int 77:263-274.
20. Bollerslev J, Andersen Jr PE (1988). Radiological, biochemical and hereditary evidence of two types of autosomal dominant osteopetrosis. Bone 9:7-13.
21. Van Wesenbeeck L, Cleiren E, Gram J, Beals RK, Benichou O, Scopelliti D, et al (2003). Six novel missense mutations in the LDL receptor-related protein 5 (LRP5) gene in different conditions with an increased bone density. Am J Hum Genet 72:763-771.
22. Smahi A, Courtois G, Rabia SH, Doffinger R, Bodemer C, Munnich A, et al (2002). The F-kappaB signalling pathway in human diseases: from incontinentia pigmenti to ectodermal dysplasias and immune-deficiency syndromes. Hum Mol Genet 11:2371-2375.
23. Yarali N, Fisgin T, Duru F, Kara A (2003). Osteopetrosis and Glanzmann's thrombasthenia in a child. Ann Hematol 82:254-256.
24. Kida E, Palminiello S, Golabek AA, Walus M, Wierzba-Bobrowicz T, Rabe A, et al (2006). Carbonic anhydrase II in the developing and adult human brain. J Neuropathol Exp Neurol 65:664-674.
25. Monaghan BA, Kaplan FS, August CS, Fallon MD, Flannery DB (1991). Transient infantile osteopetrosis. J Pediatr 118:252-256.
26. Lerman-Seige T, Levi Y, Kidron D, Grunebaum M, Nitzan M (1987). Syndrome of osteopetrosis and muscular degeneration associated with cerebro-oculofacio-skeletal changes. Am J Med Genet 28:137-142.
27. Ben Hamouda H, Sfar MN, Braham R, Ben Salah M,Ayadi A, Soua H, et al (2001). Association of severe autosomal recessive osteopetrosis and Dandy-Walker syndrome with agenesis of the corpus callosum. Acta Orthop Belg 67:528-532.
28. Migliaccio S, Luciani M, Taranta A, De Grossi G, Minisola S, El Hachem M, et al (1999). Association of intermediate osteopetrosis with poikiloderma. J Bone Miner Res 14:834-836.
29. Krimmel M, Niemann G, Will B, Reinert S (2004). Surgical correction of craniosynostosis inmalignant osteopetrosis. J Craniofac Surg 15: 218-220.
30. Bolt RJ, Wennink JM, Verbeke JI, Shah GN, Sly WS, Bokenkamp A (2005). Carbonic anhydrase type II deficiency. Am J Kidney Dis 46(A50):e71-73.
31. Frattini A, Orchard PJ, Sobacchi C, Giliani S, Abinun M, Mattsson JP, et al (2000). Defects in T-CIRG1 subunit of the vacuolar proton pumpare responsible for a subset of human autosomal recessive osteopetrosis. Nat Genet 25:343-346.
32. Kornak U, Schulz A, Friedrich W, Uhlhaas S, Kremens B, Voit T, et al (2000). Mutations in the a3 subunit of the vacuolar H^+-ATPase cause infantile malignant osteopetrosis. Hum Mol Genet 9:2059-2063.
33. Cleiren E, Benichou O, Van Hul E, Gram J, Boller-

slev J, Singer FR, et al (2001). Albers-Schonberg disease (autosomal dominant osteopetrosis, type II) results from mutations in the ClCN7 chloride channel gene. Hum Mol Genet 10:2861-2867.
34. Frattini A, Pangrazio A, Susani L, Sobacchi C, Mirolo M, Abinum M, et al (2003). Chloride channel ClCN7 mutations are responsible for severe recessive, dominant, and intermediate osteopetrosis. J Bone Miner Res 18:1740-1747.
35. Chalhoub N, Benachenhou N, Rajapurohitam V, Pata M, Ferron M, Frattini A, et al (2003). Grey-lethal mutation induces severe malignant autosomal recessive osteopetrosis in mouse and human. Nat Med 9:399-406.
36. Van Wesenbeeck L, Odgren PR, Coxon FP, Frattini A, Moens P, Perdu B, et al (2007). PLEKHM1 is involved in osteoclastic vesicular transport and mutations in this gene cause osteopetrosis in incisors absent rat and human. J Clin Invest 117:919-930.
37. Del Fattore A, Van Wesenbeeck L, Fornari R, Peruzzi B, Cappariello A, Rucci N, Spera G, Helfrich M, Van Hul M, Migliaccio S, Teti A (2007). Focal osteosclerosis in an otherwise osteopenic female patient harbouring a new heterozygote mutation (R714C) of the osteopterosis gene, Pleckstrin Homolog Domain Conyaining Family M (with Run Domain) Member 1 (PLEKHM1). Calcif Tissue Int 80(Suppl.1):CC002.
38. Bothwick KJ, Kandemir N, Topaloglu R, Kornak U, Bakkaloglu A, Yordam N, et al (2003). A phenocopy of CAII deficiency: a novel genetic explanation for inherited infantile osteopetrosis with distal renal tubular acidosis. J Med Genet 40:115-121.
39. Gelb BD, Shi GP, Chapman HA, Desnick RJ (1996). Pycnodysostosis, a lysosomal disease caused by cathepsin K deficiency. Science 273: 1236-1238.
40. Del Fattore A, Peruzzi B, Rucci N, Recchia I, Cappariello A, Longo M, et al (2006). Clinical, genetic, and cellular analysis of 49 osteopetrotic patients: implications for diagnosis and treatment. J Med Genet 43:315-325.
41. Sobacchi C, Frattini A, Guerrini MM, Abinun M, Pangrazio A, Susani L, et al (2007). Osteoclast-poor human osteopetrosis due to mutations in the gene encoding RANKL. Nat Genet 39:960-962.
42. Pangrazio A, Poliani PL, Megarbane A, Lefranc G, Lanino E, Di Rocco M, et al (2006). Mutations in OSTM1 (grey lethal) define a particularly severe form of autosomal recessive osteopetrosis with neural involvement. J Bone Miner Res 21:1098-1105.
43. Teitelbaum SL (2007). Osteoclasts: what do they do and how do they do it? Am J Pathol 170:427-435.
44. Swazo NK (2006). Calculating risk/benefit in X-linked severe combined immune deficiency disorder (X-SCID) gene therapy trials: the task of ethical evaluation. J Med Philos 31:533-564.
45. Waguespack SG, Koller DL, White KE, Fishburn T, Carn G, Buckwalter KA, et al (2003). Chloride channel 7 (ClCN7) gene mutations and autosomal dominant osteopetrosis, type II. J Bone Miner Res 18:1513-1518.
46. Benichou OD, Laredo JD, de Vernejoul MC (2000). Type II autosomal dominant osteopetrosis (Albers-Schonberg disease): clinical and radiological manifestations in 42 patients. Bone 26:87-93.
47. Brandt S, Jentsch TJ (1995). ClC-6 and ClC-7 are two novel broadly expressed members of the CLC chloride channel family. FEBS Lett 377:15-20.
48. Campos-Xavier AB, Casanova JL, Doumaz Y, Feingold J, Munnich A, Cormier-Daire V (2005). Intrafamilial phenotypic variability of osteopetrosis due to chloride channel 7 (CLCN7) mutations. Am J Med Genet 133:216-218.
49. Waguespack SG, Hui SL, Dimeglio LA, Econs MJ (2007). Autosomal dominant osteopetrosis: clinical severity and natural history of 94 subjects with a chloride channel 7 gene mutation. J Clin Endocrinol Metab 92:771-778.
50. Kornak U, Ostertag A, Branger S, Benichou O, de Vernejoul MC (2006). Polymorphisms in the CLCN7 gene modulate bone density in postmenopausal women and in patients with autosomal dominant osteopetrosis type II. J Clin Endocrinol Metab 91:995-1000.
51. Chu K, Koller DL, Snyder R, Fishburn T, Lai D, Waguespack SG, et al (2005). Analysis of variation in expression of autosomal dominant osteopetrosis type 2: searching for modifier genes. Bone 37:655-661.
52. Pettersson U, Albagha OM, Mirolo M, Taranta A, Frattini A, McGuigan FE, et al (2005). Polymorphisms of the CLCN7 gene are associated with BMD in women. J Bone Miner Res 20:1960-1967.
53. Chu K, Snyder R, Econs MJ (2006). Disease status in autosomal dominant osteopetrosis type 2 is determined by osteoclastic properties. J Bone Miner Res 21:1089-1097.
54. Blair HC, BorysenkoCW, Villa A, Schlesinger PH, Kalla SE, Yaroslavskiy BB, et al (2004). In vitro differentiation of CD14 cells from osteopetrotic subjects: contrasting phenotypes with TCIRG1, CLCN7, and attachment defects. J Bone Miner Res 19:1329-1338.

55. Henriksen K, Gram J, Schaller S, Dahl BH, Dziegiel MH, Bollerslev J, et al (2004). Characterization of osteoclasts from patients harboring a G215R mutation in ClC-7 causing autosomal dominant osteopetrosis type II. Am J Pathol 164:1537-1545.
56. Teti A, Migliaccio S, Taranta A, Bernardini S, DeRossi G, Lucani M, et al (1999). Mechanisms of osteoclast dysfunction in human osteopetrosis: abnormal osteoclastogenesis and lack of osteoclast-specific adhesion structures. J Bone Miner Res 14:2107-2117.
57. Karsdal MA, Martin TJ, Bollerslev J, Christiansen C, Henriksen K (2007). Are nonresorbing osteoclasts sources of bone anabolic activity? J Bone Miner Res 22:487-494.
58. Zhao C, Irie N, Takada Y, Shimoda K, Miyamoto T, Nishiwaki T, Suda T, Matsuo K (2006). Bidirectional ephrinB2-EphB4 signaling controls bone homeostasis. Cell Metab 4:111-121.
59. Ryu J, Kim HJ, Chang EJ, Huang H, Banno Y, Kim HH (2006). Sphingosine 1-phosphate as a regulator of osteoclast differentiation and osteoclast-osteoblast coupling. EMBO J 25:5840-5851.
60. Martin TJ, Sims NA (2005). Osteoclast-derived activity in the coupling of bone formation to resorption. Trends Mol Med 11:76-81.
61. Bollerslev J, Mosekilde L, Nielsen HK, Mosekilde L (1989). Biomechanical competence of iliac crest trabecular bone in autosomal dominant osteopetrosis type I. Bone 10:159-164.
62. Alatalo SL, Ivaska KK,Waguespack SG, Econs MJ,Vaananen HK, Halleen JM (2004). Osteoclast-derived serum tartrate-resistant acid phosphatase 5b in Albers-Schonberg disease (type II autosomal dominant osteopetrosis). Clin Chem 50:883-890.
63. Karsdal MA, Henriksen K, Sorensen MG, Gram J, Schaller S, Dziegiel MH (2005). Acidification of the osteoclastic resorption compartment provides insight into the coupling of bone formation to bone resorption. Am J Pathol 166:467-476.
64. Taranta A, Migliaccio S, Recchia I, Caniglia M, Luciani M, De Rossi G, et al (2003). Genotype-phenotype relationship in human ATP6i-dependent autosomal recessive osteopetrosis. Am J Pathol 162:57-68.
65. Lian JB, Marks Jr SC (1990). Osteopetrosis in the rat: coexistence of reductions in osteocalcin and bone resorption. Endocrinology 126:955-962.
66. Lajeunesse D, Busque L, Menard P, Brunette MG, Bonny Y (1996). Demonstration of an osteoblast defect in two cases of human malignant osteopetrosis. J Clin Invest 98:1835-1842.
67. Karsdal MA, Henriksen K (2007). Osteoclasts control osteoblast activity. BoneKEy-Osteovision 4:19-24.
68. Lee SH, Rho J, Jeong D, Sul JY, Kim T, Kim N, et al (2006). v-ATPase V0 subunit d2-deficient mice exhibit impaired osteoclast fusion and increased bone formation. Nat Med 12:1403-1409.
69. Jansen I, De Vries T, Rasvesloot J, Everts V, Elferink RO (2006). Loss of anion exchanger 2 (Ae2) in mice results in osteopetrosis. J Bone Miner Res 21:1256 [abstract].

ΟΣΤΟΥΝ (2009) 20 (3): 156-165 Πρωτότυπη Μελέτη

Κλινικά, δημογραφικά και στοιχεία της ποιότητας ζωής Ελληνίδων οστεοπορωτικών γυναικών κατά την είσοδό τους στην Ευρωπαϊκή Μελέτη Παρατήρησης για την Τεριπαρατίδη (EFOS)

Δ. ΚΑΡΡΑΣ[1], Ε. ΔΡΟΣΙΝΟΣ[2], C. BARKER[3], Ε. ΚΟΡΕΛΗΣ[2] ΚΑΙ Η ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΟΜΑΔΑ ΜΕΛΕΤΗΣ ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΗΣ EFOS*

[1] Ρευματολογική Κλινική Νοσοκομείου Ν.Ι.Μ.Τ.Σ. Αθήνα

[2] Ιατρικό Τμήμα Κλινικής Έρευνας, Φαρμασέρβ-ΛΙΛΛΥ, Αθήνα

[3] Eli Lilly & Company, Statistics, Erl Wood, UK

Περίληψη

Σκοπός: Η Ευρωπαϊκή Μελέτη Παρατήρησης του Forsteo (EFOS) έχει ως στόχο την αξιολόγηση της επίπτωσης των οστεοπορωτικών καταγμάτων, του πόνου στην πλάτη, της επίδρασης στην ποιότητα της ζωής που σχετίζεται με την υγεία και της συμμόρφωσης με τη θεραπεία μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών που ξεκινούν θεραπεία με Τεριπαρατίδη, σε πραγματικές συνθήκες. Αυτή η ανάλυση περιγράφει τα κλινικά χαρακτηριστικά, την ποιότητα της ζωής και τον πόνο στην πλάτη Ελληνίδων μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών που εντάχθηκαν στην μελέτη, κατά την αρχική επίσκεψη. **Μέθοδος:** 302 γυναίκες με σοβαρή οστεοπόρωση εντάχθηκαν στη μελέτη από 31 ερευνητικά Κέντρα πανελλαδικά. Οι πληροφορίες που συλλέχθηκαν στην αρχική επίσκεψη αφορούν στα δημογραφικά χαρακτηριστικά, το ιστορικό καταγμάτων, την προηγούμενη αντι-οστεοπορωτική αγωγή και τους παράγοντες κινδύνου για οστεοπόρωση. Η ποιότητα της ζωής που σχετίζεται με την υγεία (HRQoL) μετρήθηκε χρησιμοποιώντας το ερωτηματολόγιο EQ-5D και η ένταση του πόνου στην πλάτη εκτιμήθηκε χρησιμοποιώντας μία Οπτική Αναλογική Κλίμακα (VAS) 100mm. **Αποτελέσματα:** Η μέση (SD) ηλικία ήταν 70,0 (8,46) έτη. Η διάγνωση της οστεοπόρωσης, που πραγματοποιήθηκε με μέτρηση DEXA (στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης, το ισχίο ή τον αυχένα του μηριαίου οστού) έδειξε ότι 94,4% των ασθενών είχαν τιμές T-Score<-2,5. Σε ό,τι αφορά τους παράγοντες κινδύνου καταγμάτων, 16,2% δεν είχαν λάβει προηγούμενη αντι-οστεοπορωτική αγωγή και 74,5% είχαν ένα ιστορικό καταγμάτων μετά την ηλικία των 40 ετών. 44,0% των ασθενών με εγκατεστημένη οστεοπόρωση είχαν 2 ή περισσότερα κατάγματα [μέσος (SD) αριθμός καταγμάτων: 1,8 (1,44)]. Πόνο στην πλάτη κάθε ή σχεδόν κάθε ημέρα αναφέρθηκε από το 40,4% των ασθενών, ενώ το 85,3% αξιολόγησε τον πόνο στην πλάτη ως μέτριο ή σοβαρό. 97,4% των ασθενών παρουσίασαν πόνο στην πλάτη τους τελευταίους 12 μήνες πριν την ένταξή τους στη μελέτη. Η μέση (SD) τιμή της VAS για τον πόνο στην πλάτη τον τελευταίο μήνα ήταν 59,1 (27,61). 59,6% των ασθενών ανέφεραν ότι ο πόνος στην πλάτη περιόρισε τις δραστηριότητές τους μέτρια ή σοβαρά. Σχετικά με το HRQoL, η μέση (SD) EQ-5D Τιμή της Κατάστασης της Υγείας (Health State Value) ήταν 0,36 (0,43) και η μέση (SD) τιμή της EQ-5D VAS ήταν 54,2 (24,94). 32,1% ανέφεραν σοβαρό πόνο και δυσφορία, 12,3% σοβαρά προβλήματα με τις συνήθεις δραστηριότητες και 24,2% σοβαρά προβλήματα με το άγχος και την κατάθλιψη. Σε σχέση με τη κινητικότητα, 52,3% ανέφεραν κάποια προβλήματα και 9,3% σοβαρά προβλήματα. **Συμπέρασμα:** Το προφίλ των ελληνίδων γυναικών της μελέτης EFOS αποδεικνύει ότι οι γυναίκες στις οποίες συνταγογραφείται η TPTD πάσχουν από σοβαρή οστεοπόρωση με σημαντικά συνοδά προβλήματα στην κινητικότητα και τις συνήθεις δραστηριότητες που σχετίζονται με τον πόνο, το άγχος και την κατάθλιψη. Το σύνολο των παραγόντων αυτών οδηγεί σε κακή ποιότητα ζωής, παρά το γεγονός ότι η πλειοψηφία των ασθενών είχε λάβει προηγούμενη αγωγή για την οστεοπόρωση.

Λέξεις κλειδιά: Οστεοπόρωση, Τεριπαρατίδη, Ποιότητα Ζωής, Οστεοπορωτικά Κατάγματα

* *ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΟΜΑΔΑ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ EFOS*

Αλεξίου Π., Γιώτα Α., Δημόπουλος Ν., Δρετάκης Κ., Θεοδωρακόπουλος Π., Κακαβούλη Γ., Καραμπατσάς Δ., Καρράς Δ., Κασκάνη Ε., Κεφαλληνού Μ., Κοσμίδης Χ., Λαγουδάκης Α., Λαζαρίδης Γ., Λασηθιωτάκης Ι., Μαϊδανόγλου Π., Μακίεβ Γ., Μαλτάς Ν., Μαντζίλας Τ., Ματσούκα Α., Μπούκης Μ., Νοταράς Ι., Ξηρογιάννης Γ., Παπακίτσου Ε., Ραμπίδης Ι., Ρεπούσης Π., Σάντικ Γ., Σιδερίδης Α., Σταματιάδου Α., Τροβάς Γ., Φαρχάτ Ι.

Baseline characteristics and quality of life evaluation in Greek women with osteoporosis enrolled in European Teriparatide Observational Study (EFOS)

D. KARRAS[1], V. DROSSINOS[2], C. BARKER[3], E. KORELIS[2] AND THE HELLENIC EFOS STUDY GROUP

[1] *N.I.M.T.S Veterans Administration Hospital , Athens , Greece*

[2] *Department of Medical Research, Pharmaserve-Lilly , Greece*

[3] *Eli Lilly and Company, Statistics, Erl Wood, UK*

Summary

Objective: The European Forsteo Observational Study (EFOS) intends to evaluate the fracture incidence, occurrence of back pain, effects on health-related quality of life and treatment compliance in postmenopausal women who initiate Teriparatide, in a naturalistic setting. This analysis describes the baseline clinical characteristics, quality of life and back pain of Greek postmenopausal women enrolled in the study. **Methods:** 302 patients diagnosed with severe osteoporosis were enrolled in the study by 31 investigational sites. The acquired at baseline information was on the basis of demographic characteristics, fracture history, osteoporosis related medication and osteoporosis risk factors. HRQoL was measured using EQ-5D and back pain severity was evaluated by using a 100mm Visual Analogue Scale. **Results:** The mean (SD) age was 70.0 (8.46) years. The diagnosis of osteoporosis which has been performed by DEXA (measured at lumbar spine vertebra, hip or femoral neck) showed that 94.4% of the patients had ≤-2.5 T-Score values. Concerning fractures risk factors, 16.9% were osteoporosis treatment naive patients and 74.5% had a history of fracture(s) sustained after 40 years of age. 44.0% of these patients with established osteoporosis had 2 or more fractures [mean (SD) number of prevalent fractures per patient: 1.8 (1.44)]. Back pain every, or almost every day was reported by 40.4% of patients, with 85.3% of patients qualifying their back pain as moderate or severe. 97.4% of patients also experienced back pain in the 12 months prior to entering study. Mean (SD) VAS (100mm scale) score for back pain in the last month was 59.1 (27.61). 59.6% of the patients reported that back pain limited their activities moderately or severely. Regarding HRQoL, the mean (SD) EQ-5D Health State Value was 0.36 (0.43) and the mean (SD) EQ-5D VAS was 54.2 (24.94). 32.1% of patients reported extreme back pain and discomfort, 12.3% reported extreme problems with usual activities and 24.2% reported extreme problems with anxiety and depression. Regarding mobility, 52.3% of the patients reported some problems and 9.3% reported extreme problems. **Conclusions:** The profile of the Greek EFOS study cohort suggests that patients being prescribed TPTD are severely osteoporotic, with considerable problems in mobility and their usual activities associated with pain, anxiety and depression. This is associated with a very poor quality of life, despite the majority of patients receiving previous pharmacotherapy for osteoporosis.

Keywords: Osteoporosis, Teriparatide, Quality of life, Osteoporotic fractures

Εισαγωγή

Τα κατάγματα, σπονδυλικά και μη σπονδυλικά, συμπτωματικά ή ακτινολογικώς διαπιστούμενα, αποτελούν σοβαρή επιπλοκή της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης. Αιτιολογικά συνδέονται με ελαττωμένη οστική μάζα, διαταραγμένη οστική μικροαρχιτεκτονική και πιθανώς και με άλλα ποιοτικά χαρακτηριστικά του οστού [1].

Από κλινικής άποψης τα οστεοπορωτικά κατάγματα σχετίζονται με αυξημένη θνησιμότητα και νοσηρότητα, που περιλαμβάνει τον πόνο, τη μειωμένη σωματική δραστηριότητα, τον περιορισμό της κινητικότητας και των κοινωνικών δραστηριοτήτων της αρρώστου, το άγχος, τη κατάθλιψη και γενικώς τη σοβαρή επιδείνωση της ποιότητας της ζωής της [2-4]. Σχεδόν πάντοτε τα κατάγματα του ισχίου και αρκετά συχνά τα σπονδυλικά απαιτούν νοσοκομειακή περίθαλψη ή/και παρατεταμένη νοσηλεία σε κέντρα αποκατάστασης, ενώ προϋπάρχοντα οστεοπορωτικά κατάγματα αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης και νέων καταγμάτων [5,6].

Μέχρι πρόσφατα, οι διαθέσιμες θεραπείες της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης περιελάμβαναν τα διφωσφονικά, τα SERMs, και την καλσιτονίνη, οι οποίες αποδεδειγμένα μειώνουν το ρυθμό της οστικής απώλειας και τον κίνδυνο εμφάνισης νέων καταγμάτων [7,8].

Τον Ιούνιο του 2003, η Τεριπαρατίδη, το ανασυνδυασμένο 1-34 αμινοτελικό μόριο της ανθρώπινης παραθορμόνης, εγκρίθηκε στην Ευρωπαϊκή Ένωση για 18μηνη χρήση στη θεραπεία της εγκατεστημένης μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης. Ο οστεοαναβολικός αυτός παράγοντας έχει καταδειχθεί ότι προλαμβάνει την οστική απορρόφηση, αυξάνει την οστική μάζα, τη διάμετρο των αυλοειδών οστών, τη συνεκτικότητα των οστεοδοκίδων, την οστική πυ-

κνότητα και την αντοχή των οστών [9]. Ο μηχανισμός δράσης της Τεριπαρατίδης διαφέρει εκείνου των αντι-οστεοκλαστικών φαρμάκων κι ως εκ τούτου προσφέρεται ως εναλλακτική θεραπεία σε ασθενείς με εγκατεστημένη οστεοπόρωση, που δεν απαντούν ή δεν ανέχονται τη χορηγηθείσα θεραπεία με αντιοστεοκλαστικά. Σε πρόσφατη διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη κι ελεγχόμενη με placebo μελέτη, η Τεριπαρατίδη μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο σπονδυλικών και μη σπονδυλικών καταγμάτων, ενώ οδήγησε σε αύξηση της οστικής πυκνότητας (BMD) και της οστικής μάζας (ΟΜ), τόσο στην Οσφυϊκή Μοίρα τα Σπονδυλικής Στήλης (ΟΜΣΣ) όσο και στο ισχίο [10].

Ασθενείς της καθημερινής πρακτικής, που συχνά είτε έχουν λάβει προηγουμένως κι άλλες αντι-οστεοπορωτικές θεραπείες, ή έχουν υψηλή συννοσηρότητα και λαμβάνουν συγχρόνως κι άλλα φάρμακα ασφαλώς θα αποκλείονταν από τις φάσης ΙΙΙ κλινικές μελέτες. Γι' αυτό η παρατήρηση σε πραγματικές συνθήκες θεραπείας με Τεριπαρατίδη σ' έναν μεγάλο κι ετερογενή πληθυσμό γυναικών με οστεοπόρωση θα μας αποκαλύψει και θα μας δώσει πληροφορίες σχετικές με τη καθημερινή κλινική πράξη και θα βοηθήσει τον κλινικό γιατρό μέσα από μία τεκμηριωμένη προσέγγιση για τη καλύτερη κι αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση της νόσου.

Η Ευρωπαϊκή Μελέτη Παρατήρησης (EFOS) για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης με την Τεριπαρατίδη είναι μία 3ετής, προοπτική και μη παρεμβατική, πολυκεντρική μελέτη παρατήρησης σε ασθενείς του εξωτερικού ιατρείου και υπό πραγματικές συνθήκες καθημερινής κλινικής πρακτικής. Ένας από τους βασικούς στόχους της μελέτης είναι η εκτίμηση της ποιότητας της ζωής (Quality of Life: HRQoL) μετεμμηνοπαυσικών γυναικών με οστεοπόρωση υπό θεραπεία με Τεριπαρατίδη. Στην Ευρωπαϊκή μελέτη EFOS συμμετέχουν 8 Ευρωπαϊκές Χώρες κι έλαβαν μέρος 1645 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση. Η ελληνική συμμετοχή αντιπροσωπεύει το 18,4% του συνόλου της μελέτης, με 302 ασθενείς, μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση από 31 ερευνητικά κέντρα πανελλαδικά.

Στη παρούσα ανάλυση παρουσιάζονται τα κλινικά, δημογραφικά καθώς και τα στοιχεία της ποιότητας ζωής κατά την είσοδό τους στη μελέτη των 302 ελληνίδων γυναικών με οστεοπόρωση, που συμπεριελήφθησαν στην ευρωπαϊκή μελέτη παρατήρησης EFOS.

Υλικά και μέθοδοι

Κύριος στόχος της Ευρωπαϊκής Μελέτης Παρατήρησης EFOS είναι ο καθορισμός της επίπτωσης των σπονδυλικών και μη σπονδυλικών καταγμάτων ήπιας ενέργειας σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που λαμβάνουν θεραπεία με Τεριπαρατίδη (Forsteo inj. 20 mgr/ημερησίως) έως και 18 μήνες και με περίοδο παρακολούθησης μετά τη θεραπεία διάρκειας άλλων 18 μηνών.

Οι δευτερεύοντες στόχοι της μελέτης περιλαμβάνουν τον προσδιορισμό της εμφάνισης πόνου στη πλάτη, των επιπτώσεων στη ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία, της συμμόρφωσης και του κόστους της θεραπείας που σχετίζεται με τα κατάγματα. Τριάντα και ένας Έλληνες ερευνητές, ειδικευμένοι στην αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης, ενέταξαν στη μελέτη μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση, οι οποίες, σύμφωνα με τη δική τους κλινική εκτίμηση, θα έπρεπε να τεθούν σε θεραπεία με Τεριπαρατίδη για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης. Εξαιρέθηκαν από τη μελέτη ασθενείς που βρίσκονται σε θεραπεία με κάποιο υπό μελέτη αντιοστεοπορωτικό φάρμακο, ή παρουσίαζαν κάποια, από τις αναγραφόμενες στο φύλλο οδηγιών, αντένδειξη για θεραπεία με Τεριπαρατίδη. Όλες οι ασθενείς έδωσαν τη γραπτή τους συγκατάθεση για την εισαγωγή τους στη μελέτη, από την οποία μπορούσαν να εξέλθουν οποιαδήποτε στιγμή το επιθυμούσαν. Η μελέτη εγκρίθηκε από τις αντίστοιχες τοπικές επιτροπές ηθικής και τις λοιπές αρχές.

α. Διάγνωση της οστεοπόρωσης και δεδομένα κατά την είσοδο των γυναικών στη μελέτη

Η διάγνωση της οστεοπόρωσης πραγματοποιήθηκε με τη χρήση της DEXA στην ΟΜΣΣ ή/και το ισχίο και σύμφωνα με τις οδηγίες της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας (WHO) [11]. Η σοβαρότητα των σπονδυλικών καταγμάτων καθορίστηκε σύμφωνα με τη μέθοδο Genant [12]. Ως κλινικό σπονδυλικό κάταγμα ορίσθηκε η εμφάνιση νέου ή η ακτινολογική επιδείνωση προϋπάρχοντος σπονδυλικού κατάγματος, το οποίο συνοδευόταν από συμπτωματολογία ή/και σημεία σπονδυλικού κατάγματος.

Κατά την αρχική επίσκεψη της ασθενούς καταγραφόταν τα δημογραφικά, τα κλινικά και τα σχετιζόμενα με την αναπαραγωγή στοιχεία, το ατομικό κι οικογενειακό ιστορικό οστεοπόρωσης ή οστεοπορωτικού κατάγματος, η προηγούμενη θεραπεία για την οστεοπόρωση, οι παράγοντες κινδύνου οστεοπόρωσης, οι συνήθειες της ασθενούς όσον αφορά το κάπνισμα και το αλκοόλ, καθώς κι ο βαθμός των δραστηριοτήτων της.

Η σχετική με την υγεία ποιότητα ζωής (QoL) των ασθενών εκτιμήθηκε με τη χρήση του ερωτηματολογίου EQ-5D, ένα γενικό εργαλείο για τη ποιότητα ζωής, το οποίο περιλαμβάνει 5 παραμέτρους υγείας (κινητικότητα, αυτοεξυπηρέτηση, συνήθεις δραστηριότητες, πόνος/ενόχληση και άγχος/κατάθλιψη) [13].

Δημογραφικά Στοιχεία	EFOS (N=302) (Μέση τιμή ±SD) ή %
Ηλικία (έτη)	70,0±8,46
Έτη από την εμμηνόπαυση	24,4±9,01
Πρώιμη εμμηνόπαυση (<40 έτη)	9,3
Αριθμός γόνιμων ετών	32,4±5,86
Χειρουργική εμμηνόπαυση	15,9%
Χωρίς τέκνα	10,9%
Αριθμός ζώντων τέκνων	2,2±1,44

Πίν. 1. Δεδομένα αρχικής επίσκεψης του Ελληνικού πληθυσμού της μελέτης EFOS.

Δημογραφικά Στοιχεία	EFOS (N=302) (Μέση τιμή ±SD) ή %
Ύψος (cm)	158,0±7,98
Βάρος (kg)	65,76±11,50
Βάρος <57kg	22,8 %
BMI (kg/m^2)	26,30±3,95
BMI <19 kg/m^2	2,0%

Πίν. 2. Δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών.

Παράγοντες κινδύνου	EFOS (N=302) %	
Ιστορικό κατάγματος ισχίου στη μητέρα[1]		16,6%
Ιστορικό προηγούμενουκατάγματος[2]		74,5%
Πτώσεις κατά το προηγούμενο έτος	Καμία	57,6%
	1	14,9%
	≥2	25,8%
Χρήση χεριών κατά την έγερση από κάθισμα		92,1%
Αγωγή Οστεοπόρωσης (προηγούμενη χρήση)		83,1%
Εσκεμμένη άσκηση (ώρες/εβδομάδα)	Καμία	71,5%
	Έως 7 ώρες	14,9%
	7-14 ώρες	5,3%
	>14 ώρες	6,6%
Αριθμός αλκοολούχων ποτών (/εβδομάδα)	Κανένα	79,1%
	Έως 3 ποτά	10,3%
	≥3 ποτά	8,6%
Καπνίστρια		12,6%
Ακινητοποίηση >12 μήνες		4,0%

[1] 34,4% των δεδομένων είναι ελλιπή
[2] 9,6% των δεδομένων είναι ελλιπή

Πίν. 3. Παράγοντες κινδύνου για οστεοπόρωση/κατάγματα.

BMD	EFOS (N=302) T-Score (Μέση τιμή ±SD)
Οσφυϊκή Μοίρα Σπονδυλικής Στήλης (N=208)	-3,4 ±0,71
Ολικό Ισχίο (N=29)	-2,8±1,05
Αυχένας Μηριαίου (N=48)	-3,1±0,84
Διάμεσος χρόνος έως την BMD (μήνες): 2,00	

Πίν. 4. Τιμές BMD (T-Score).

Η σοβαρότητα του πόνου στην πλάτη εκτιμήθηκε με βάση μία 100βάθμια οπτική αναλογική κλίμακα (VAS), που κυμαίνεται μεταξύ 0 (καθόλου πόνος) και 100 (ο χειρότερος δυνατός πόνος).

β. Στατιστική ανάλυση

Τα χαρακτηριστικά της αρχικής επίσκεψης του πληθυσμού της μελέτης EFOS περιγράφηκαν στατιστικά, παρόλα αυτά δεν πραγματοποιήθηκε επίσημος έλεγχος της στατιστικής σημαντικότητας. Οι συνεχείς μεταβλητές ανακεφαλαιώθηκαν χρησιμοποιώντας τη μέση τιμή και την σταθερή απόκλιση για εκείνες που ακολουθούσαν την κανονική κατανομή ενώ τα μη παραμετρικά δεδομένα περιγράφηκαν χρησιμοποιώντας τη διάμεσο και την ενδοτεταρτημοριακή απόκλιση. Οι ανεξάρτητες μεταβλητές ανακεφαλαιώθηκαν χρησιμοποιώντας την τιμή και το ποσοστό, ενώ η τιμή των ελλειπόντων δεδομένων περιλαμβάνεται στα συνολικά ποσοστά.

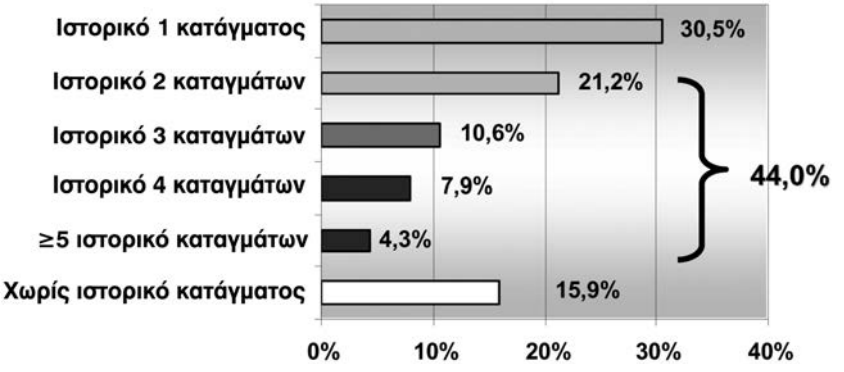
Αποτελέσματα

α. Δημογραφικά στοιχεία

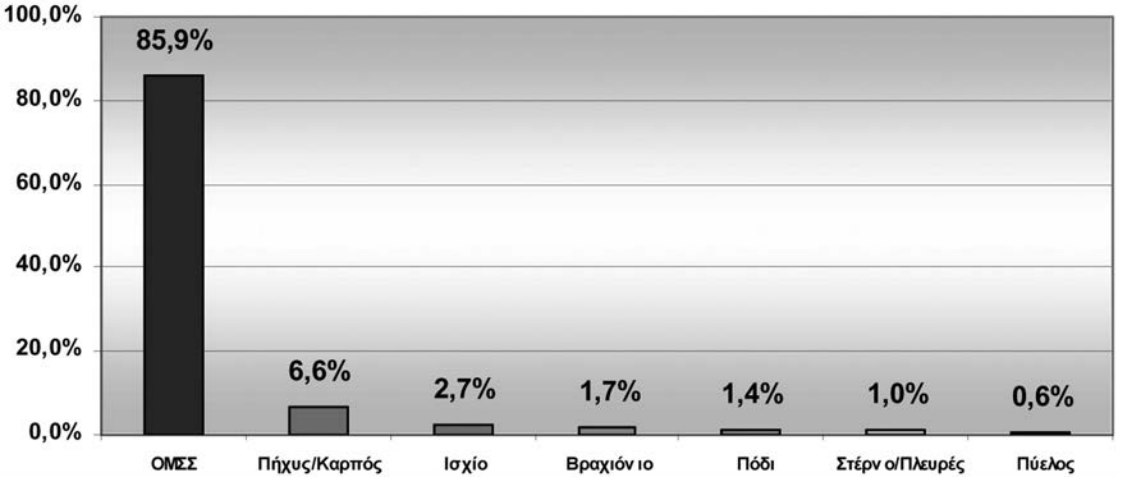
Συνολικά, στα 31 ερευνητικά κέντρα πανελλαδικά, 302 μετεμμηνοπαυσιακές ελληνίδες με σοβαρή οστεοπόρωση συμπεριελήφθησαν στη μελέτη, μέσα στον προκαθορισμένο από το σχεδιασμό της ευρωπαϊκής μελέτης χρόνο.

Τα στοιχεία της αρχικής επίσκεψης, που σχετίζονται με την αναπαραγωγή, παρουσιάζονται στον **Πίνακα 1**. Η μέση (SD) ηλικία των ασθενών ήταν 70,0 (8,46) έτη κι ο μέσος (SD) χρόνος από την εμμηνόπαυση 24,4 (9,01) έτη. Χειρουργική εμμηνόπαυση είχε το 15,9% των γυναικών και πρόωρη το 9,3%. Ο μέσος (SD) όρος γονίμων ετών ήταν 32,4 (5,86) έτη κι ο μέσος (SD) όρος τέκνων 2,2 (1,44).

Οι ασθενείς που εισήχθησαν στη μελέτη είχαν μέ-



Σχ. 1. % των ασθενών με ιστορικό κατάγματος μετά την ηλικία των 40 ετών.



Σχ. 2. Εντοπισμός των καταγμάτων μετά την ηλικία των 40 ετών.

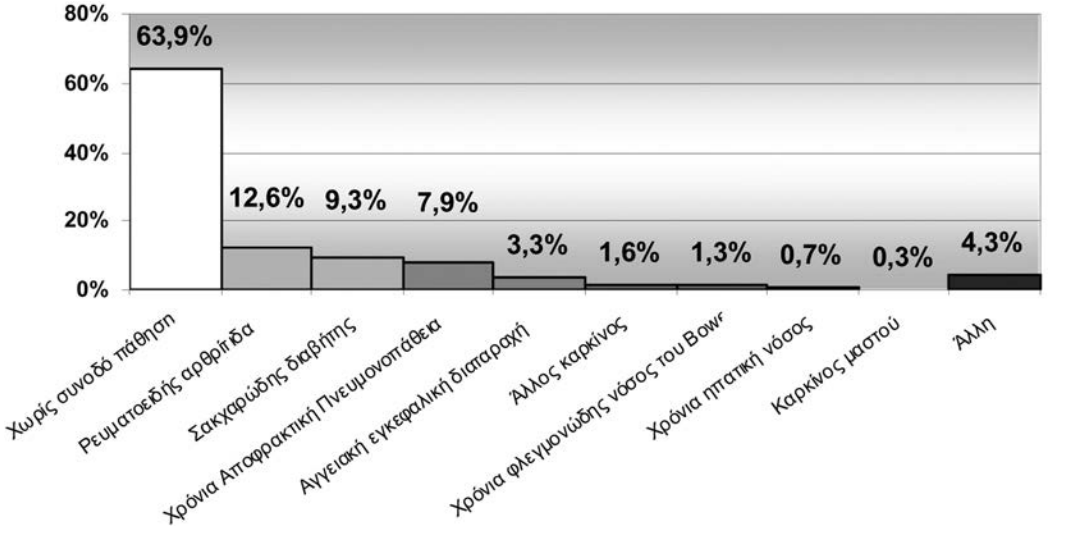
σο (SD) δείκτη μάζας σώματος (BMI) 26,3 (3,95) και μόνον 2,0 % αυτών είχαν BMI < 19 kg/m^2 (**Πίνακας 2**).

β. Παράγοντες κινδύνου για οστεοπόρωση/κατάγματα

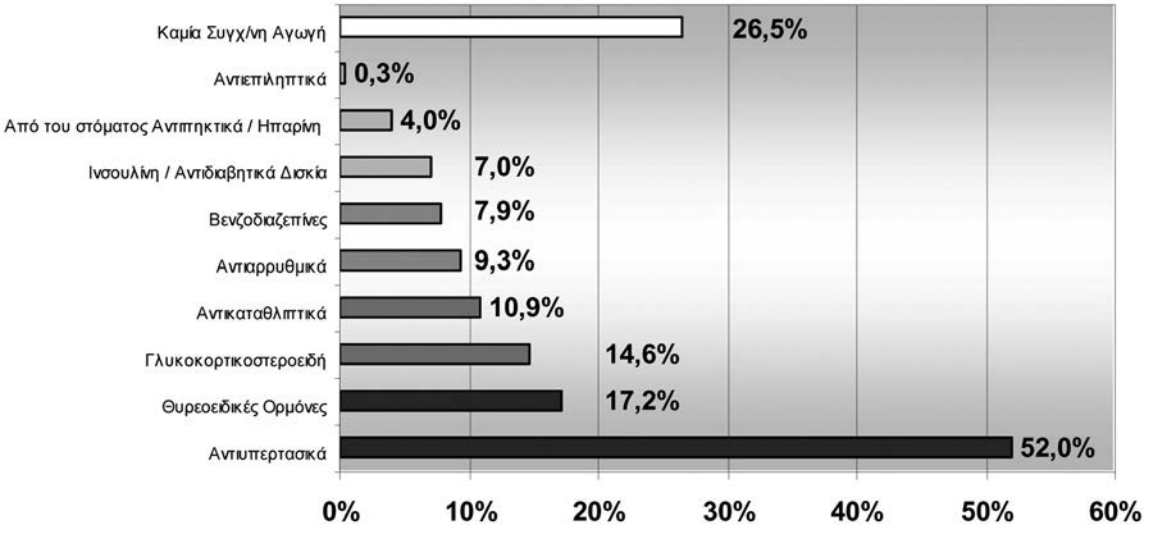
Οι παράγοντες κινδύνου για οστεοπόρωση παρουσιάζονται στον **Πίνακα 3**. Το 74,5% των ασθενών είχε ιστορικό κατάγματος μετά την ηλικία των 40 ετών και το 44,0% αυτών είχε δύο ή περισσότερα επιβεβαιωμένα ακτινολογικώς κατάγματα [μέσος (SD) αριθμός καταγμάτων: 1,8 (1,44) (**Σχήμα 1**). Πτώσεις, μία ή περισσότερες κατά το τελευταίο πριν την ένταξή τους στη μελέτη έτος ανέφερε το 40,7% των γυναικών, ενώ η πλειονότητα (92,1%) χρησιμοποιούσε τα χέρια τους κατά την έγερση από κάθισμα. Τέλος, οι περισσότερες γυναίκες ούτε κάπνιζαν (86,7%), ούτε έπιναν αλκοόλ (79,1%), αλλά κι ούτε γυμνάζονταν (71,5%).

γ. Οστική πυκνότητα και οστεοπορωτικά κατάγματα

Η μέση (SD) τιμή του T-score στη DXA ήταν -3,43 (0,71) για την ΟΜΣΣ, -2,8 (1,05) και -3,1 (0,84) για το ολικό ισχίο και τον αυχένα του μηριαίου αντίστοιχα (**Πίνακας 4**). Το 94,4% των γυναικών είχαν T-score <-2,5 όπως διαπιστώθηκε από μέτρηση DEXA (στην ΟΜΣΣ, στο ισχίο ή στον αυχένα του μηριαίου). 44,0% των γυναικών είχαν 2 ή περισσότερα οστεοπορωτικά κατάγματα, με συχνότερα τα σπονδυλικά (85,9% σ' ένα σύνολο 483 διαπιστωθέντων καταγμάτων) (**Σχήμα 2**).



Σχ. 3. Συνοδές παθήσεις (συνοσηρότητα).



Σχ. 4. Συγχορηγούμενες αγωγές που σχετίζονται με τον κίνδυνο για οστεοπόρωση και πτώσεις.

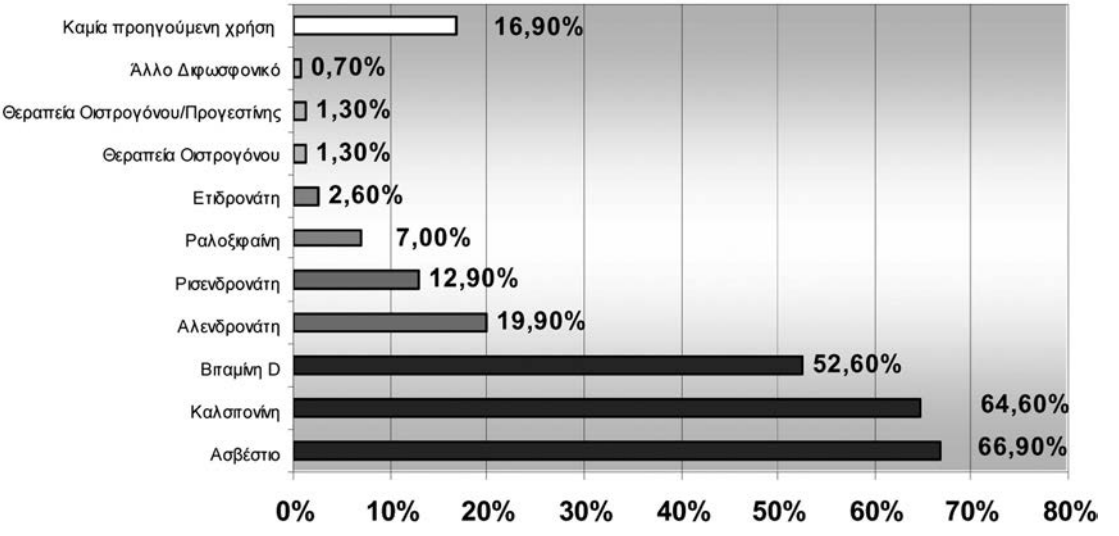
δ. Συννοσηρότητα και συγχορηγούμενα σκευάσματα

Συννοσηρότητα παρουσίαζε το 36,1% των γυναικών, με συχνότερες παθήσεις τη ρευματοειδή αρθρίτιδα (12,6%), τη χρονία αποφρακτική πνευμονοπάθεια (7,9%) και το σακχαρώδη διαβήτη (9,3%). (**Σχήμα 3**).

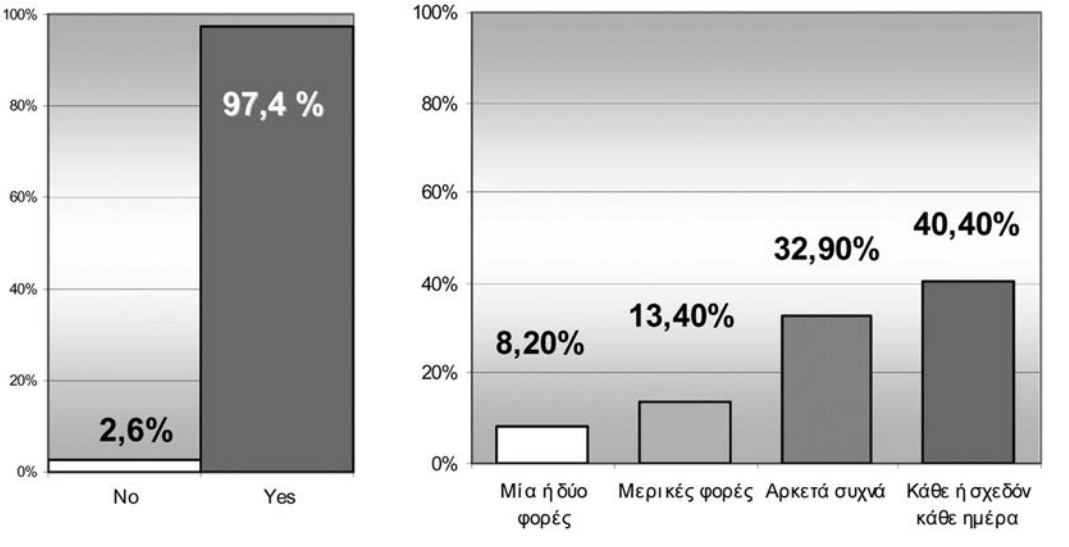
Συγχορηγούμενες θεραπείες ελάμβανε το 73,5% των γυναικών. Από τις θεραπείες που σχετίζονται με τον κίνδυνο οστεοπόρωσης και πτώσεων συχνότερες ήταν τα αντι-υπερτασικά (52,0%), οι θυρεοειδικές ορμόνες (17,2%) και τα γλυκοκορτικοειδή (14,6%) (**Σχήμα 4**).

ε. Προηγούμενες θεραπείες για την οστεοπόρωση

Οι περισσότερες γυναίκες είχαν λάβει προηγουμένως κάποια(ες) θεραπείες για την οστεοπόρωση (83,1%). Συγκεκριμένα, οι περισσότερες είχαν λάβει καλσιτονίνη (64,6%), με δεύτερη πιο συχνή θεραπεία τα διφωσφονικά (36,1%) (**Σχήμα 5**).



Σχ. 5. Αντιοστεοπορωτική αγωγή (προηγούμενη χρήση).



Σχ. 6. Πόνος στην πλάτη κατά τη διάρκεια των τελευταίων 12 μηνών. Συχνότητα του πόνου τον τελευταίο μήνα.

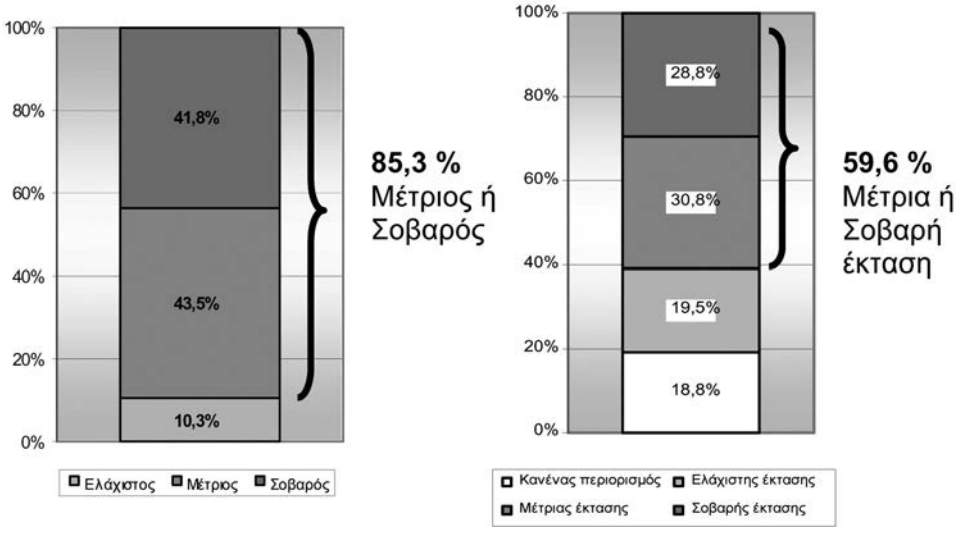
στ. Πόνος στη πλάτη και ποιότητα ζωής

Πόνο στη πλάτη κατά τον τελευταίο χρόνο ανέφερε το 97,4% των γυναικών, από τις οποίες 86,7% εμφάνιζε πόνο τουλάχιστον κάποιες φορές, 32,9% αρκετά συχνά και 40,4% καθημερινά ή σχεδόν καθημερινά (**Σχήμα 6**). Η πλειονότητα των ασθενών (85,3%) χαρακτήριζε τον πόνο ως μέτριο ή σοβαρό, ενώ περιορισμό των δραστηριοτήτων τους κατά τον τελευταίο μήνα σε βαθμό μέτριο ή σοβαρό ανέφερε το 59,6% των ασθενών (**Σχήμα 7**).

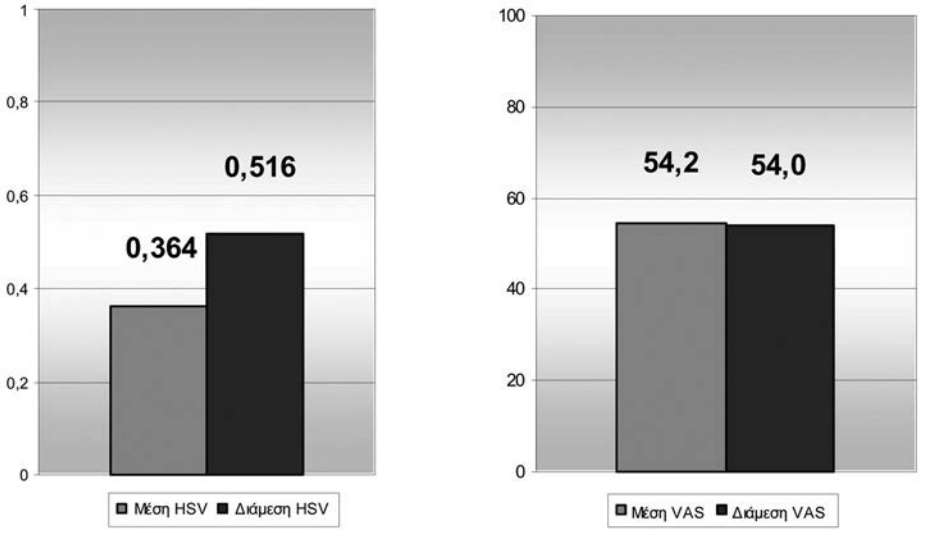
Κάποια προβλήματα με το άγχος ή την κατάθλιψη παρουσίαζε το 71,2% των ασθενών, που στο 24,2% δημιουργούσε σοβαρά προβλήματα.

Τέλος, 49,3% των γυναικών παρουσίαζαν τουλάχιστον κάποια προβλήματα στην αυτοεξυπηρέτησή τους και 61,6% στη κινητικότητά τους.

Η μέση (SD) τιμή της VAS για τον πόνο στην πλάτη τον τελευταίο μήνα ήταν 59,1 (27,61). Η διάμεσος



Σχ. 7. Σοβαρότητα του πόνου στην πλάτη τον τελευταίο μήνα. Περιορισμός των δραστηριοτήτων τον τελευταίο μήνα.



Σχ. 8. EQ-5D Health State Value. EQ-5D Οπτική Αναλογική Κλίμακα (VAS).

(Q1-Q3) τιμή της EQ-5D HSV ήταν 0,516 (-0,016 - 0,725) και η μέση (SD) τιμή της EQ-5D VAS ήταν 54,2 (24,94) (**Σχήμα 8**).

Συζήτηση

Οι Ελληνίδες μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες της μελέτης EFOS, που κατά τη γνώμη του θεράποντος ιατρού τους κρίθηκε σκόπιμο και άρχισαν θεραπεία με Τεριπαρατίδη, είχαν βαριά οστεοπόρωση και υψηλό κίνδυνο για νέα κατάγματα. Αυτό φαίνεται από την προχωρημένη ηλικία τους (μέσος όρος 70,0 έτη), τη χαμηλή οστική πυκνότητα ($T_{ΟΜΣΣ}$-score=-3,4), τον αριθμό των προηγουμένων καταγμάτων, τον υψηλό κίνδυνο για πτώσεις και τη μεγάλη συννοσηρότητα τους. Ο συχνός κι έντονος πόνος στη πλάτη επηρέαζε σημαντικά τη δραστηριότητα και τη κινητικότητα στη καθημερινότητά τους, τις δημιουργού-

σε συχνά άγχος και κατάθλιψη, στοιχεία που επηρέαζουν σε σημαντικό βαθμό την ποιότητα της ζωής τους [14]. Κι όλα αυτά παρ' όλο που οι περισσότερες από αυτές (83,1%) ελάμβαναν ή είχαν λάβει προηγουμένως κάποια αντιοστεοκλαστική αγωγή.

Η σοβαρή επιδείνωση που προκαλούν τα οστεοπορωτικά κατάγματα στην ποιότητα ζωής των ασθενών έχει καταδειχθεί σε πολλές μελέτες με τη χρήση των ειδικών ερωτηματολογίων SF36, EQ-5D ή QUALEFFO [15-17]. Σε παρόμοια συμπεράσματα κατέληξαν και προοπτικές μελέτες σε γυναίκες με οστεοπορωτικά κατάγματα και χαμηλή BMD [18-19].

Η βαρύτητα της επιδείνωσης της ποιότητας ζωής (QoL) των ασθενών της μελέτης EFOS - μέσος όρος της αυτό-αξιολογηθείσας από την ασθενή ποιότητας ζωής, με την εκατοστιαία οπτική αναλογική κλίμακα (VAS) ήταν 54,2 - τιμή που συγκρίνεται με τον βαθμό επιδείνωσης της QoL που καταγράφεται σε ασθενείς με άλλες παθήσεις, όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα, η περιφερική αποφρακτική αγγειοπάθεια και σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς [20-22].

Ο συνδυασμός πόνου στη πλάτη και μείωσης της QoL σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση έχει καταγραφεί και σε άλλες κλινικές μελέτες [23], αλλά και στο γενικό πληθυσμό [24]. Στις μελέτες αυτές, η φαρμακευτική αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης με διφωσφονικά ή ραλοξιφαίνη βελτίωσε τη ποιότητα ζωής των ασθενών [25]. Στη μελέτη EFOS, παρά την αντιοστεοπορωτική (αντιοστεοκλαστική) αγωγή που ελάμβαναν, οι περισσότερες γυναίκες παρουσίαζαν μετρίου ή σοβαρού βαθμού πόνο και περιορισμό στις καθημερινές τους δραστηριότητες, την αυτοεξυπηρέτηση και την κινητικότητά τους γενικότερα. Αφού η χρήση Τεριπαρατίδης, στο πλαίσιο διπλών-τυφλές μελετών, οδήγησε σε μείωση της επίπτωσης καταγμάτων, αλλά και βελτίωση του πόνου σε σχέση με τους συγκριτικούς παράγοντες, αποτελεί μία από τις επιλογές των κλινικών ιατρών για την αντιμετώπιση της σοβαρής οστεοπόρωσης [26]. Η σχεδιασθείσα προοπτική εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της 18μηνης θεραπείας με Τεριπαρατίδη στον πόνο, τα κατάγματα και τη ποιότητα της ζωής των ασθενών θα προσθέσει νέα και χρήσιμα στο κλινικό γιατρό στοιχεία για τη αντιμετώπιση της σοβαρής οστεοπόρωσης με αναβολικούς παράγοντες και συγκεκριμένα με την Τεριπαρατίδη.

Correspondence
Karras Dimitrios,
Kalidromiou 50, Athens, Greece
E-mail: dkarras@ath.forthnet.gr

Αλληλογραφία:
Καρράς Δημήτριος,
Καλλιδρομίου 50, Αθήνα
E-mail: dkarras@ath.forthnet.gr

Βιβλιογραφία

1. N.I.H Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy. JAMA 2001; 285:785-795.
2. Browner WS, Pressman AR, Nevitt MC, Cummings SR (1996). Mortality following fractures in older women. The study of osteoporotic fractures. Arch Intern Med 156:1521-1525.
3. Nevitt M, Ettinger B, Black D, Stone K, Jamal SA, Ensrud K, et al (1998). The association of radiographically detected vertebral fractures with back pain and function: a prospective study. Ann Intern Med 128:793-800.
4. Riggs BL, Melton LJ (1995). The worldwide problem of osteoporosis: insights afforded by epidemiology. Bone 17:505S-511S.
5. Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, Hanley DA, Barton I, Broy SB, et al (2001). Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. JAMA 285:320-323.
6. Cooper C, Atkinson EJ, Jacobsen S, O'Fallon WM, Melton LJ (1993). Population based study of survival after osteoporosis fracture. AM J Epidemiol 137:1001-1005.
7. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, et al (1996). Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. Lancet 348:1535-1541.
8. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, et al (1999). Effects of risedronate treatment on vertebral and non-vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: A randomised, controlled trial. JAMA 282:1344-1352.
9. Hodsman AB, Bauer DC, Dempster DW, Dian L, Hanley DA, Harris ST, et al (2005). Parathyroid hormone and Teriparatide for the treatment of osteoporosis: a review of the evidence and suggested guidelines for its use. Endocr Rev 26:688-703.
10. Neer RM, Arnaud CD, Zancetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, et al (2001). Effect of parathyroid hormone(1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women

with osteoporosis. N Engl J Med 344:1434-1441.
11. Kanis JA (1994). Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group. Osteopor Int 4:368-381.
12. Genant HK, Jergas M, Palermo L, Nevitt M, Valentin RS, Black D, Cumming SR (1996). Comparison of semiquantitative visual and quantitative morphometric assessment of prevalent and incident vertebral fractures in osteoporosis. The study of Osteoporotic Fractures Research Group. J Bone Miner Res 11(7):984-996.
13. The EuroQuol Group (1990). EuroQol: a new facility for the measurement of health-related quality of life. Health Policy 16:199-208.
14. Silverman SL, Piziak VK, Chen P, Misurski DA, Wagman RB (2005). Relationship of health related quality of life to prevalent and new or worsening back pain in postmenopausal women with osteoporosis. J Rheumatol 32(12):2405-2409.
15. Lips P, van Schoor NM (2005). Quality of life in patients with osteoporosis. Osteopor Int 447-455.
16. Brenneman SK, Barret-Connor E, Sajjan S, Markson LE, Siris ES (2006). Impact of recent fracture on health-related quality of life in postmenopausal women. J Bone Miner Res 21:809-816.
17. Pleksik AM, Ewing S, Shen W, van Schoor NM, Lips P (2005). Impact of incident vertebral fractures on health related quality of life in postmenopausal women with prevalent fractures. Osteopor Int 16:861-870.
18. Hallberg I, Rosenqvist AM, Kartous L, Lofman O, Wahlstrom O, Toss G (2004). Health-related quality of life after osteoporosis fractures. Osteopor Int 15:834-841.
19. Adachi JD, Ioannidis G, Olszynski WP, Brown JP, Hanley DA, Sebaldt RJ, et al (2002). The impact of incident vertebral and non-vertebral fractures on health related quality of life in postmenopausal women. BMC Musculoskeletal disorders 3:11.
20. Marra CA, Woolcott JC, Kopec JA, Shojania K, Offer R, Brazier JE, et al (2005). A comparison of generic, indirect utility measures (The HUI2, HUI3, SF-6D and the EQ-5D) and disease-specific instruments (the RAQoL and the HAQ) in rheumatoid arthritis. Soc Sci Med 60:1571-1582.
21. de Vries M, Ouwendijk R, Kessels AG, de Haan MW, Flobbe K, Hunik MGM et al (2005). Comparaison of generic and disease-specific questionnaires for the assessment of quality of life in patients with peripheral arterial disease. J Vasc Surg 41:261-268.
22. Wassrfallen J-B, Halabi G, Saudan P, Perneger T, Feldman HI, Martin P-Y, Wauters J-P (2004). Quality of life on chronic dialysis: comparison between haemodialysis and peritoneal dialysis. Nephrol Dial Transpant 19:1594-1599.
23. Silverman SL, Piziak VK, Chen P, Misurski DA, Wafman RB (2005). Relationship of health related quality of life to prevalent and new or worsening back pain in postmenopausal women with osteoporosis. J Rheumatol 32:2405-2409.
24. Cockerill W Lunt M, Silman AJ, Cooper C, Lips P, Bhalla AK, et al (2004). Health-related quality of life and radiographic vertebral fracture. Osteopor Int 15:113-119.
25. Oleksik AM, Ewing S, Shen W, van Schoor NM, Lips P (2005). Impact of incident vertebral fractures on health related quality of life(HRQoL) in postmenopausal women with prevalent vertebral fractures. Osteopor Int 16:861-870.
26. Genant HK, Halse J, Briney WG, Xie L, Glass EV, Krege JH (2005). The effects of teriparatide on the incidence of back pain in postmenopausal women with osteoporosis. Curr Med Res Opin 21(7):1027-1034.

ΟΣΤΟΥΝ (2009) 20 (3): 166-176 Ανασκόπηση

Bone Voyage.
Νεότερα δεδομένα για τη λειτουργία των οστεοκυττάρων

Μ.Π. ΓΙΑΒΡΟΠΟΥΛΟΥ[1], Ι.Γ. ΓΙΩΒΟΣ[2]
[1] Εργαστήριο Μοριακής Ενδοκρινολογίας Ά Παθολογική Κλινική Α.Π.Θ.
[2] Τμήμα Κλινικής Ενδοκρινολογίας και Μεταβολισμού, Ά Παθολογική Κλινική Α.Π.Θ.

Περίληψη

Τα οστεοκύτταρα είναι τα περισσότερα σε αριθμό κύτταρα στον οστίτη ιστό. Είναι σχεδόν δεκαπλάσια από τους οστεοβλάστες και χίλιες φορές περισσότερα από τους οστεοκλάστες. Οι χαρακτηριστικές ιδιότητες αλλά και η λειτουργία των οστεοκυττάρων παρέμειναν για πολλά χρόνια στην αφάνεια, κυρίως λόγω της θέσης τους στο εσωτερικό του οστίτη ιστού που δεν διευκόλυνε την απομόνωση τους και την διερεύνηση της λειτουργία τους. Ο ρόλος των οστεοκυττάρων ως οστικού μηχανοστάτη είναι γνωστός απο παλαιότερες in vivo και in vitro μελέτες, ωστόσο υπάρχουν αρκετά αδιευκρίνιστα σημεία αναφορικά με τον ακριβή τρόπο λειτουργίας του ακόμα και σήμερα. Πρόσφατες δημοσιεύσεις αποκαλύπτουν ότι τα οστεοκύτταρα ρυθμίζουν και άλλες, κριτικές για την επιβίωση του σκελετού, διεργασίες όπως είναι η επιμετάλλωση του και η ομοιοστασία των ανοργάνων στοχείων του. Η παρούσα ανασκόπηση περιλαμβάνει τα πιο πρόσφατα δεδομένα για το ρόλο των οστεοκυττάρων στη φυσιολογία του οστού αλλά και την πιθανή συμμετοχή του στην ομοιοστασία ενέργειας ολόκληρου του οργανισμού μέσω παραγωγής ειδικών για τα οστεοπαραγωγικά κύτταρα πρωτεϊνών, όπως η οστεοκαλσίνη.

Λέξεις κλειδιά: Οστεοκύτταρο, Οστικός μηχανοστάτης, Επιμετάλλωση, Ομοιοστασία φωσφόρου, Οστεοκαλσίνη

Bone Voyage.
Current Knowledge on the Osteocyte function

M.P. YAVROPOULOU[1], J.G. YOVOS[2]
[1] Laboratory of Molecular Endocrinology, 1st Clinic of Internal Medicine , AUTH, Greece
[2] Division of Clinical Endocrinology and Metabolism 1st Clinic of Internal Medicine, AUTH, Greece

Summary

The osteocyte is the most abundant cell type of bone. There are approximately 10 times as many osteocytes as osteoblasts in adult human bone. However mainly due to their location, embedded through out in the mineralized matrix, their role in bone remodeling until recently remained obscure. The development of osteocyte isolation techniques and the establishment of osteocytic cell lines, have rapidly increased our knowledge about this bone cell type in the recent past. Their role in mechanosensation and mechanotransduction has been well established by both in vitro and in vivo studies, although many aspects are still under intensive investigation. Recent data suggested additional functions such as the regulation of mineral homeostasis and mineralization of their surrounding matrix. New insights into the death of osteocytes by apoptosis provided critical clues for the role, played by dying osteocytes in bone homeostatic adaptation and remodeling and for how these cells function while alive. In this review we will summarize the most recent findings about the role of osteocytes in the physiology of bone.

Keywords: Osteocyte, Mechanosensation, Mineral homeostasis, Mineralization, Osteocalcin

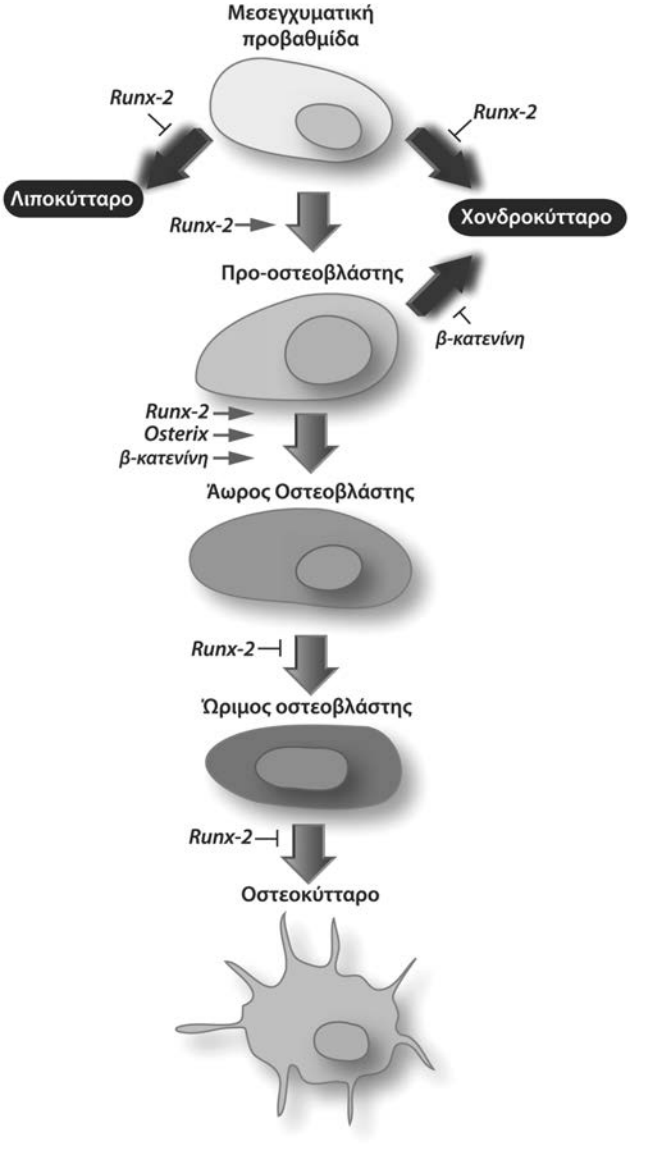
Εισαγωγή

Τα οστεοκύτταρα είναι τα περισσότερα σε αριθμό κύτταρα στον οστίτη ιστό. Είναι σχεδόν δεκαπλάσια από τους οστεοβλάστες και χίλιες φορές περισσότερα από τους οστεοκλάστες. Σε αντίθεση με τους οστεοκλάστες και τους οστεοβλάστες που έχουν βραχεία διάρκεια ζωής και εντοπίζονται σε ένα μικρό τμήμα της οστικής επιφάνειας, τα οστεοκύτταρα έχουν μεγάλη διάρκεια ζωής και είναι διάσπαρτα σε όλη την έκταση του σκελετού. Η λειτουργία των οστεοκυττάρων παρέμεινε για πολλά χρόνια άγνωστη κυρίως λόγω της θέσης τους στο εσωτερικό του οστίτη ιστού που δεν διευκόλυνε την απομόνωση τους και τη διερεύνηση της λειτουργία τους. Είναι γνωστό απο παλαιότερες μελέτες ότι η κύρια λειτουργία των οστεοκυττάρων είναι αυτή του οστικού μηχανοστάτη, δηλαδή η αντίληψη των εξωτερικών πιέσεων που ασκούνται στον σκελετό, η επεξεργασία και μετατροπή των μηχανικών ερεθι-

σμάτων σε χημικά σήματα και η περαιτέρω μετάδοση τους στις υπόλοιπες κυτταρικές δομές του οστίτη ιστού. Πρόσφατα δεδομένα αποκαλύπτουν ότι τα οστεοκύτταρα εκτός απο τη λειτουργία του οστικού μηχανοστάτη ρυθμίζουν και άλλες, κριτικές για την επιβίωση του σκελετού, διεργασίες όπως είναι η επιμετάλλωση του και η ομοιοστασία των ανοργάνων στοχείων του. Η ανάπτυξη τεχνικών απομόνωσης των οστεοκυττάρων από ζωντανούς ιστούς, αλλά και η δημουργία κυτταρικών σειρών που φέρουν τα φαινοτυπικά χαρακτηριστικά και τις ιδιότητες των οστεοκυττάρων (οστεοκυτταρική σειρά MLO-Y4) προώθησαν την έρευνα για το ρόλο των κυττάρων αυτών, που παρέμειναν στην αφάνεια για πολλά χρόνια, αλλά που όπως μόλις αρχίζει να διαφαίνεται είναι ζωτικής σημασίας για τη σωστή λειτουργία και επιβίωση του ανθρωπίνου σκελετού.

Τελική διαφοροποίηση οστεοβλαστών προς οστεοκύτταρα

Οι κύριοι μεταγραφικοί παράγοντες που είναι απαραίτητοι για την διαφοροποίηση των μεσεγχυματικών κυττάρων προς οστεοβλάστες είναι ο Runx-2, ο Osterix και η β-κατενίνη (Σχήμα 1). Οι άωροι οστεοβλάστες εκφράζουν σε υψηλές συγκεντρώσεις οστεοποντίνη και μπορούν να παράγουν και να εκκρίνουν τις πρωτεΐνες που συνιστούν τη θεμέλιο ουσία του σκελετού ενώ παράλληλα συμμετέχουν στην επιμετάλλωση του. Η τελική διαφοροποίηση τους προς ώριμους οστεοβλάστες που εκφράζουν μεγάλες ποσότητες οστεοκαλσίνης και η επακόλουθη μετατροπή τους σε οστεοκύτταρα αναστέλλεται απο τον παράγοντα Runx-2, ο οποίος με τη δράση του σε αυτό στάδιο της διαφοροποίησης εξασφαλίζει τη διατήρηση παροχής άωρων προβαθμίδων των οστεοβλαστών [1] (Σχήμα 1). Ο παράγοντας Osterix επίσης εκφράζεται στα οστεοκύτταρα όπως και στους οστεοβλάστες όλων των αναπτυσσόμενων οστών, ενώ το σηματοδοτικό μονοπάτι της Wnt/β-κατενίνης συμμετέχει στη λειτουργία των οστεοκυττάρων και κυρίως στη μετάδοση του σήματος απο τα μηχανικά ερεθίσματα που ασκούνται στα κύτταρα της οστικής επιφάνειας [2-3]. Ο ακριβής ωστόσο μηχανισμός με τον οποίο οι οστεοβλάστες μετατρέπονται τελικά σε οστεοκύτταρα δεν είναι απόλυτα εξακριβωμένος.



Σχ. 1. Ο μεταγραφικός παράγοντας Runx-2 προάγει τη δέσμευση των μεσεγχυματικών προγονικών κυττάρων σε προοστεοβλάστες αναστέλλοντας τη διαφοροποίηση τους προς λιποκύτταρα ή χονδροκύτταρα. Οι μεταγραφικοί παράγοντες Osterix και β-κατενίνη κατευθύνουν την περαιτέρω ωρίμανση των προοστεοβλαστών σε ανώριμους οστεοβλάστες. Η τελική διαφοροποίηση σε ώριμα κύτταρα και η περαιτέρω μετατροπή τους σε οστεοκύτταρα αναστέλλεται απο τον Runx-2.

Λειτουργίες οστεοκυττάρων

Μηχανοστατική λειτουργία - Μηχανοεπαγωγή

Στα κύτταρα του οστίτη ιστού με δυνατότητα αντίληψης των μηχανικών ερεθισμάτων του εξωτερικού περιβάλλοντος, της επεξεργασίας τους και μετατροπής τους σε βιοχημικά σήματα, περιλαμβάνονται τα επενδυματικά κύτταρα, οι οστεοβλάστες και τα οστεοκύτταρα. Ωστόσο λόγω της ευρείας κατανομής τους σε όλη την έκταση του σκελετού και του εκτεταμένου συνδετικού δικτύου που σχηματίζουν, τα οστεοκύτταρα θεωρούνται τα κύρια οστικά κύτταρα που λειτουργούν

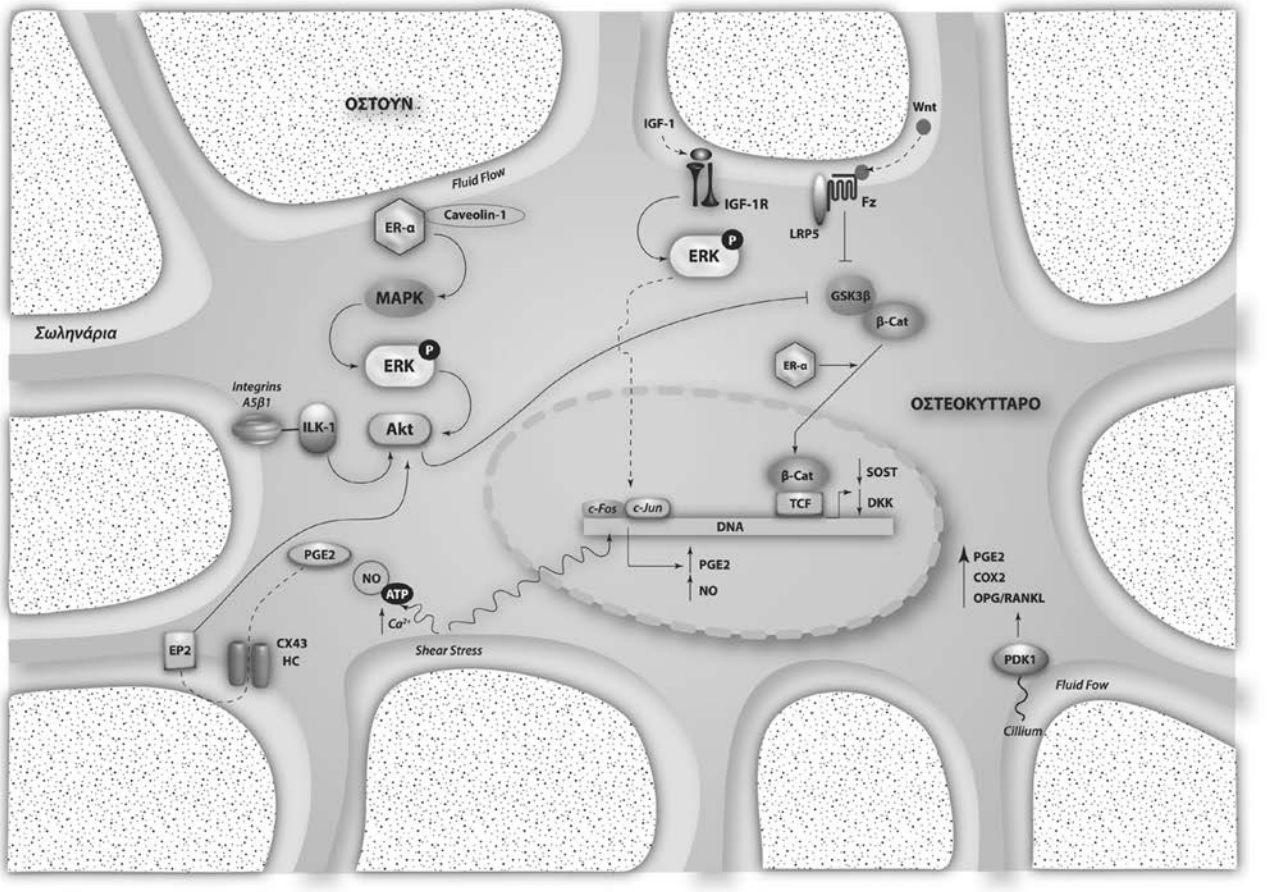
ως μηχανοστάτης και ρυθμίζουν τη μετάδοση σημάτων για την επαγωγή της οστικής κατασκευής και απορρόφησης ανάλογα με τις εκάστοτε ανάγκες. Η εφαρμογή μηχανικής πίεσης στον σκελετό έχει ως αποτέλεσμα τη διέγερση της οστεοκυτταρικής λειτουργίας μέσω της υδροστατικής πίεσης και της τάσης διαχωρισμού (shear stress). Πειράματα in vivo έχουν αποδείξει τη ροή του μεσοκυττάριου υγρού διαμέσου του βοθριοσωληνώδους οστικού δικτύου ως απάντηση στη μηχανική φόρτιση [4]. Τα οστεοκύτταρα είναι πιο ευαίσθητα αναφορικά με την απελευθέρωση προσταγλανδινών ως απάντηση σε μεταβολές της υδροστατικής πίεσης ή της τάσεως διαχωρισμού απ'ότι οι οστεοβλάστες. Επιπλέον έχει αποδειχθεί ότι η ένταση της τάσης διαχωρισμού είναι πιο αποτελεσματική απο την υδροστατική πίεση στην διέγερση της απάντησης των οστεοκυττάρων [5]. Η ροή του υγρού διαμέσου των σωληναρίων που περιβάλλουν τα οστεοκύτταρα προκαλεί την παραμόρφωση της κυτταρικής μεμβράνης και των βλεφαρίδων και την επαγωγή της τάσεως διαχωρισμού κατα μήκος των δενδριτικών προσεκβολών [6-7]. Η τάση διαχωρισμού που προκαλείται απο τη ροή του υγρού (fluid flow shear stress) διεγείρει τη διακυττάρια επικοινωνία μεταξύ των οστεοκυττάρων μέσω των χασματοσυνδέσεων (gap junctions) και αυξάνει την έκφραση της κονεξίνης CX43 μέσω του μηχανισμού απελευθέρωσης προσταγλανδινών [8]. Εν συνεχεία λειτουργικοί ημιδίαυλοι, που βρίσκονται στην κυτταρική επιφάνεια και είναι υπεύθυνοι κυρίως για την επικοινωνία των οστεοκυττάρων με τον εξωκυττάριο χώρο, λειτουργούν ως δίοδοι εξόδου της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης των προσταγλανδινών. Οι προσταγλανδίνες με τη σειρά τους δρούν αυτοκρινικά μέσω των υποδοχέων τους EP2 στην επιφάνεια των οστεοκυττάρων και προκαλούν αύξηση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης του κυκλικού AMP (cAMP) (Σχήμα 2) [9]. Παρά τη μεγάλη πρόοδο που έχει σημειωθεί τα τελευταία χρόνια αναφορικά με τη λειτουργία των οστεοκυττάρων ως οστικού μηχανοστάτη δεν έχει ακόμα διευκρινισθεί αν υπάρχει ένας μόνο μηχανοϋποδοχέας στην επιφάνεια των οστεοκυττάρων ή πρόκειται για έναν συνδυασμό σηματοδοτικών μορίων και μια αλληλουχία γεγονότων που πρέπει να πυροδοτηθεί για τη διέγερση της μηχανοστατικής λειτουργίας και της μηχανοεπαγωγής.

α) Υποδοχέας οιστρογόνων τύπου α (ERa)

Παλαιότερες μελέτες έχουν αποδείξει ότι η οστική απώλεια που παρατηρείται μετά από την απόσυρση των οιστρογόνων είναι ιδίου τύπου με αυτήν που παρατηρείται μετά από χρόνια ακινησία και εξάλειψη της επίδρασης μηχανικού φορτίου [10]. Σε συμφωνία με τα παραπάνω συμπεράσματα, μελέτες σε ποντίκια με πλήρη ανεπάρκεια (knockout mice) για τον οιστρογονικό υποδοχέα τύπου α επιβεβαίωσαν την αρχική υπόθεση ότι οι εν λόγω υποδοχείς σχετίζονται με την απάντηση των οστεοβλαστών και των οστεοκυττάρων στη μηχανική φόρτιση [11-12]. Επιπλέον, μελέτες σε οστικά κύτταρα in vitro απέδειξαν ότι τόσο τα οιστρογόνα όσο και η μηχανική τάση προκαλούν παροδικές αλλαγές στα επίπεδα του αγγελιοφόρου RNA (mRNA) των οιστρογονικών υποδοχέων τύπου α, με τη μηχανική τάση να προκαλεί γρηγορότερα και σε μεγαλύτερο βαθμό τη μεταβολή αυτή. Ωστόσο τα οιστρογόνα είναι αυτά που κυρίως αυξάνουν τη δραστηριότητα του προαγωγέα του γονιδίου που είναι υπεύθυνο για την έκφραση του υποδοχέα [13]. Παρότι η ενδοκυττάρια σηματοδοσία που ενεργοποιείται κατα τη σύνδεση των οιστρογόνων στον υποδοχέα τους στα οστικά κύτταρα δεν είναι ακόμα απόλυτα εξακριβωμένη, δύο πρόσφατες μελέτες παρουσίασαν νέα ευρήματα σχετικά με τη ρύθμιση της μηχανοεπαγωγής από τον οιστρογονικό υποδοχέα. Οι ερευνητές απέδειξαν ότι η διέγερση του υποδοχέα των οιστρογόνων αποτελεί αναγκαία συνθήκη για την ενεργοποίηση του σηματοδοτικού μονοπατιού της Wnt/β-κατενίνης από την άσκηση μηχανικού φορτίου, τόσο σε προπαρασκευασμένες οστεοβλαστικές σειρές (ROS 17/2.8) όσο και σε πρωτοπαθείς καλλιέργειες οστεοβλαστών. Παράλληλα διαπιστώθηκε ότι οι υποδοχείς οιστρογόνων τύπου α ενεργοποιούν τις ενδοκυττάριες κινάσες MAPK μετά από μηχανική διέγερση [14,15]. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον προκάλεσε η παρατήρηση ότι το τμήμα του υποδοχέα που είναι υπεύθυνο για τη σύνδεση με τα οιστρογόνα απο μόνο του είναι αρκετό για την πρόκληση απάντησης στη μηχανική φόρτιση, ανεξάρτητα απο το είδος του συνδέσμου που θα τον ενεργοποιήσει. Κατά συνέπεια τόσο η εντόπιση του υποδοχέα στην πλασματική μεμβράνη όσο και η αλληλεπίδραση του με την μεμβρανική πρωτεΐνη caveolin - 1 είναι σημαντικές παράμετροι για τη μηχανοεπαγωγή [15]. Μελλοντικές μελέτες αναμένονται να επιβεβαιώσουν τη λειτουργία αυτή και στα οστεοκύτταρα.

β) Το σηματοδοτικό μονοπάτι Wnt

Το σηματοδοτικό μονοπάτι Wnt είναι κριτικής σημασίας για τη διαφοροποίηση των οστεοβλαστών [16]. Μεταλλάξεις του μεμβρανικού υποδοχέα LRP-5 και του γονιδίου SOST που κωδικοποιεί τη σκληροστίνη οδηγούν σε σημαντικές μεταβολές στην οστική μάζα και στην οστική αντοχή [17]. Απο μελέτες έχει αποδειχθεί ότι η μηχανική φόρτιση ενεργοποιεί την σηματοδοτική αλληλουχία του Wnt μονοπατιού με αποτέλεσμα τη μεταφορά της κυτταροπλασματικής β -κατενίνης στον πυρήνα και την ενεργοποίηση του προαγωγέα του μεταγραφικού παράγοντα TCF [18-19]. Πρόσφατες μελέτες αναφέρουν οτι ο λιποπρωτεϊνικός συν-υποδοχέας LRP-5 παίζει επίσης σημαντικό ρόλο στη μηχανοεπα-



Σχ. 2. 1) Η εφαρμογή μηχανικής πίεσης στα οστά διεγείρει την απελευθέρωση νιτρικού οξειδίου (NO), προσταγλανδινών (PGE) και άλλων μικρών μορίων όπως ATP, είτε άμεσα μέσω μεταβολών στην ενδοκυττάρια συγκέντρωση του ασβεστίου είτε έμμεσα μέσω επαγωγής της γονιδιακής έκφρασης. **2)** Λειτουργικοί ημιδίαυλοι λειτουργούν ως δίοδοι εξόδου των ενδοκυττάριων προσταγλανδινών που στη συνέχεια ενεργοποιούν τους υποδοχείς τους (EP2). **3)** Οι ιντεγκρίνες α5β1 αλληλεπιδρούν με ένα σηματοδοτικό σύμπλεγμα μορίων που αποτελείται από ινίδια ακτίνης, μικροσωληνίσκους και τη σχετιζόμενη με τις ιντεγρίνες κινάση ILK ενεργοποιώντας την κινάση Akt. **4)** Ενεργοποίηση της σηματοδοτικής οδού της MAPK κινάσης από τον διαμεμβρανικό υποδοχέα τύπου α της οιστραδιόλης οδηγεί στην ενεργοποίηση της ενδοκυττάριας οδού της ERK κινάσης. **5)** Ενεργοποίηση της οδού Wnt αναστέλλει τη δραστηριότητα της GSK3β κινάσης, προάγει τη μετακίνηση της β-κατενίνης στον πυρήνα και μεταβάλλει την έκφραση των γονιδίων στόχων (DKK-1, SOST). **6)** Η πρωτεΐνη πολυκυστίνη -1 (PKD-1) αυξάνει την έκφραση των προσταγλανδινών (PGE2) και της κυκλοοξυγενάσης 2 (COX-2) καθώς και το λόγο RANKL/OPG

γωγή απο τους οστεοβλάστες και στη ρύθμιση της λειτουργίας των ώριμων οστεοβλαστών και των οστεοκυττάρων μετά τη μηχανική φόρτιση. Η εφαρμογή μηχανικής φόρτισης σε knockout για τον υποδοχέα LRP-5 ποντίκια προκάλεσε την αναμενόμενη ενδοκυττάρια αύξηση των προσταγλανδινών αλλά δεν παρατηρήθηκε στη συνέχεια αύξηση της παραγωγής οστού. Φαίνεται ότι η αύξηση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης των προσταγλανδινών προηγείται χρονικά και συμβαίνει ανεξάρτητα από την ενεργοποίηση της κανονικής οδού της Wnt/β-κατενίνης [20]. Παρά τη σημαντική πρόοδο που έχει σημειωθεί στην κατανόηση του ρόλου της οδού Wnt/β-κατενίνης στη διαφοροποίηση και λειτουργία του οστεοβλάστη πολύ λιγότερα ειναι αυτά που γνωρίζουμε για τη λειτουργία της στα οστεοκύτταρα. Πρόσφατα δεδομένα ωστόσο αναγνωρίζουν το συντονιστικό ρόλο των οστεοκυττάρων στην περιοχική και τοπική οστεογένεση ως απάντηση στην επίδραση μηχανικού φορτίου μέσω ρύθμισης της έκφρασης της σκληροστίνης [21]. Η αύξηση των προσταγλανδινών μετά τη μηχανική φόρτιση και η σύνδεση της προσταγλανδίνης PGE2 στον υποδοχέα της EP2 που βρίσκε-

ται στη μεμβράνη των οστεοκυττάρων (αυτοκρινής δράση), ενεργοποιεί την τριμερή G-πρωτεΐνη και στη συνέχεια οι υπομονάδες Ga και Gβ/γ φωσφορυλιώνουν και απενεργοποιούν την GSK3β κινάση μέσω της κινάσης Akt [22]. Με τον τρόπο αυτό η β-κατενίνη αποδεσμεύεται από το σύμπλεγμα της αξίνης και της GSK3β και αναστέλεται η αποδόμηση της από το ενδοκυττάριο πρωτεολυτικό σύστημα ουμπικουϊτίνης-πρωτεασώματος. Ακολουθεί η μεταφορά της στον πυρήνα και η επαγωγή της έκφρασης των γονιδίων που ρυθμίζονται από αυτήν [22-24]. Αξίζει να σημειωθεί ότι η αλληλεπίδραση και η αλληλορύθμιση του κανονικού Wnt σηματοδοτικού μονοπατιού και των προσταγλανδινών συμβαίνει ανεξάρτητα από τη σύνδεση της Wnt πρωτεΐνης με το σύμπλεγμα των υποδοχέων LPR-5/Frizzled [22].

Μελλοντικές κατευθύνσεις

Μελλοντικές μελέτες αναμένεται να επιβεβαιώσουν ή όχι την αλληλεπίδραση μεταξύ του σηματοδοτικού μονοπατιού της Wnt-β-κατενίνης και των άλλων σηματοδοτικών οδών που συμμετέχουν στη λειτουργία του μηχανοστάτη και της μηχανοεπαγωγής, όπως οι υποδοχείς οιστρογόνων και οι οστικές μορφογενετικές πρωτεΐνες (BMP). Οι υποδοχείς των ιντεγκρινών φαίνεται επίσης να εμπλέκονται με την κανονική οδό της Wnt/β-κατενίνης καθώς η ενεργοποίηση της κινάσης που σχετίζεται με την ιντεγκρίνη (integrin-linked kinase) οδηγεί σε φωσφορυλίωση της GSK-3β κινάσης [25]. Τέλος παραμένει να εξακριβωθεί η πιθανή συμμετοχή και των άλλων μη κανονικών Wnt σηματοδοτικών μονοπατιών στη βιολογία του οστεοκυττάρου ή στη ρύθμιση της απάντησης του στη μηχανική φόρτιση.

γ) Ο ρόλος των κροσσών

Πρόσφατες μελέτες έχουν αποδείξει την παρουσία κροσσωτών σχηματισμών στους οστεοβλάστες και στα οστεοκύτταρα και έχουν συνδέσει την πρωτεΐνη πολυκυστίνη-1 (PKD-1), που σχετίζεται με την αντίληψη της υδροδυναμικής ροής στα κύτταρα του νεφρού από τους κροσσούς [26], με τις σκελετικές διαταραχές που εμφανίζονται σε ποντίκια με ανενεργείς μεταλλάξεις στην PKD-1 [27]. Ερευνητικό ενδιαφέρον προκάλεσε η αποκάλυψη της ομοιότητας του σκελετικού φαινότυπου ποντικιών με μεταλλάξεις στην PKD-1 πρωτεΐνη με αυτόν ποντικιών με ανεπάρκεια στον μεταγραφικό παράγοντα Runx-2 [26]. Επιπλέον τα έμβρυα ποντικιών ομόζυγων για τη μετάλλαξη στην PKD-1 πρωτεΐνη, εμφάνισαν καθυστέρηση στην ενδοχόνδρια και ενδομεμβρανώδη οστική ανάπτυξη που συνοδευόταν με μείωση της έκφρασης του Runx-2 [26]. Παρά τον καθοριστικό ρόλο των βλεφαρίδων στην αντίληψη των μηχανικών ερεθισμάτων απο τα επιθηλιακά κύτταρα του νεφρού, δεν έχει ακόμα εξακριβωθεί αν ο ρόλος τους στα οστεοκύτταρα είναι αντίστοιχος με αυτόν στους νεφρούς. Σε ερενητικές εργασίες των Jacobs και συν. αποδείχθηκε ότι η απώλεια των κροσσών απο την επιφάνεια των οστεοκυττάρων, είχε ως αποτέλεσμα την ελαττωμένη αντίληψη των υδροδυναμικών μεταβολών, χωρίς όμως τη μεσολάβηση των ιόντων ασβεστίου, όπως συμβαίνει με τα νεφρικά κύτταρα [28]. Επιπρόσθετα οι ερευνητές παρατήρησαν ότι η μείωση του αριθμού των κροσσών συνοδεύεται απο ελάττωση στην έκφραση της οστεοποντίνης σε οστεοβλαστικές σειρές, των προσταγλανδινών σε οστεοβλαστικές και οστεοκυτταρικές σειρές και απο αύξηση του λόγου OPG/RANKL και του COX-2 σε οστεοκυτταρικές σειρές ως απάντηση στην υδροδυναμική τάση διαχωρισμού (Σχήμα 2). Ο βασικός ωστόσο προβληματισμός για το ρόλο των βλεφαρίδων στη λειτουργία του μηχανοστάτη των οστεοκυττάρων έγκειται στο γεγονός ότι φαίνεται να υπάρχει μόνο ένας κροσσός τοποθετημένος στο κυτταρικό σώμα και όχι στις κυτταροπλασματικές προσεκβολές, που γεωμετρικά είναι η καταλληλότερη θέση για την αντίληψη της τάσεως απο τις μεταβολές της υδροδυναμικής ροής [29].

δ) Ιντεγκρίνες και μηχανοεπαγωγή

Τα οστεοκύτταρα βρίσκονται σε επικοινωνία με τον εξωκυττάριο χώρο στο περικυττάριο διάστημα μέσω ειδικών περιοχών στις μεμβράνες τους που περιέχουν τους υποδοχείς ιντεγκρινών και βινκουλίνη και μέσω εγκάρσιων στοιχείων που προσκολλούν τα οστεοκύτταρα στο τοίχωμα των μικροσωληναρίων του οστικού δικτύου [30-31]. Οι ιντεγκρίνες δρούν ως διαμεμβρανικός σύνδεσμος ανάμεσα στον εξωκυττάριο χώρο και στις κυτταροσκελετικές πρωτεΐνες βινκουλίνη, ταλίνη και α5-ακτινίνη καθώς και στα ινίδια ακτίνης. Από τους διάφορους τύπους ιντεγκρινών ο τύπος $\alpha_5\beta_1$ εκφράζεται σε όλα τα οστικά κύτταρα. Η υδροδυναμική που αναπτύσσεται στα μικροσωληνάρια μετά την επίδραση του μηχανικού φορτίου προκαλεί τάση διαχωρισμού και παραμόρφωση του εξωκυτταρίου χώρου. Φαίνεται ότι πιθανόν οι μεταβολές στην τάση περιμετρικά των μεμβρανών των οστεοκυττάρων γίνονται αντιληπτές από τους υποδοχείς ιντεγκρινών και μετατρέπονται σε ενδοκυττάρια σήματα μέσω σύνδεσης των ιντεγκρινών με τις πρωτεΐνες του κυτταροσκελετού [32-33]. Οι ιντεγκρίνες $\alpha_2\beta_1$ και $\alpha_5\beta_1$ αλληλεπιδρούν με ένα ενδοκυττάριο σηματοδοτικό σύμπλεγμα που αποτελείται από ινίδια ακτίνης, μικροσωληνάρια, και τις κινάσες Src και FAK (focal adhesion kinase), με τελικό αποτέλεσμα την ενεργοποίηση του μονοπατιού της ERK (extracellular regulatory kinase) κινάσης στα οστεοκύτταρα [34] (Σχήμα 2). Παλαιότερες αλλά και πιο πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι οι ιντεγκρίνες συμμετέχουν επίσης και στη ρύθμιση των χασματοσυνδέσεων και στην έκφραση της κονεξίνης Cx43, καθώς

και στη διάνοιξη των ημιδιαύλων μέσω αλληλεπίδρασης της Cx43 με την $\alpha_5\beta_1$ ιντεγκρίνη [35-36].

Επιπλέον έχει διαπιστωθεί ότι τα συμπλέγματα των ιντεγκρινών κατα μήκος των κυτταρικών προσεκβολών των οστεοκυττάρων ενισχύουν τοπικά και σε σημαντικό βαθμό τη μικρής έντασης τάση που ασκείται σε ιστικό επίπεδο από τις κινήσεις του ατόμου [37]. Αυτή η ενίσχυση του μηχανικού ερεθίσματος σε επίπεδο ιστού αποτελεί απαραίτητη προυπόθεση για την περαιτέρω ενδοκυττάρια μετάδοση του σήματος. Με τον τρόπο αυτό το σύστημα των ιντεγκρινών προσφέρει λύση σε ένα απο τα πλέον θεμελιώδη παράδοξα της οστικής μηχανοβιολογίας που είναι ακριβώς η ενίσχυση των μικρών τάσεων που ασκούνται σε επίπεδο ιστού σε σήματα ικανά να ενεργοποιήσουν σηματοδοτικά ενδοκυττάρια μονοπάτια.

ε) Ο ρόλος του νιτρικού οξειδίου και των προσταγλανδινών

Η μηχανική φόρτιση προκαλεί άμεση απελευθέρωση αναβολικών μορίων στα οστεοκύτταρα όπως οι προσταγλανδίνες, το νιτρικό οξείδιο και το ATP (Σχήμα 2). Το νιτρικό οξείδιο είναι μια ελεύθερη ρίζα βραχείας βιωσιμότητας η οποία παράγεται στους οστεοβλάστες και στα οστεοκύτταρα μετά τη μηχανική φόρτιση και έχει αναβολική δράση αυξάνοντας την οστική παραγωγή και ελαττώνοντας την οστική απορρόφηση [38]. Μελέτες in vivo έδειξαν ότι η κατασκευή νέου οστού που ενεργοποιείται μετά τη μηχανική φόρτιση μπορεί να ανασταλλεί με τη χορήγηση ενός αναστολέα των προσταγλανδινών της ινδομεθακίνης, ενώ αγωνιστές των υποδοχέων των προσταγλανδινών αυξάνουν την παραγωγή νέου οστού [39-41]. Οι ενζυματικοί μηχανισμοί που είναι υπεύθυνοι για την παραγωγή των μορίων αυτών ενεργοποιούνται είτε άμεσα μέσω μεταβολών του ενδοκυτταρίου ασβεστίου και της οργάνωσης του κυτταροσκελετού είτε έμμεσα μέσω επαγωγής της γονιδιακής έκφρασης [42]. Τα μόρια αυτά ενεργοποιούν επίσης την γονιδιακή έκφραση του μεταγραφικού παράγοντα c-fos και του πεπτιδίου IGF-1 στα οστεοκύτταρα [43]. Είναι γνωστή εξάλου απο παλαιότερες μελέτες η άμεση και παρατεταμένη έκφραση του IGF-1 και η παροδική έκφραση του c-fos μετά από μηχανική φόρτιση [44] καθώς και η συμμετοχή του IGF-1 των οστεοκυττάρων στην αύξηση της οστικής παραγωγής που προκαλείται από την επίδραση μηχανικής φόρτισης [45].

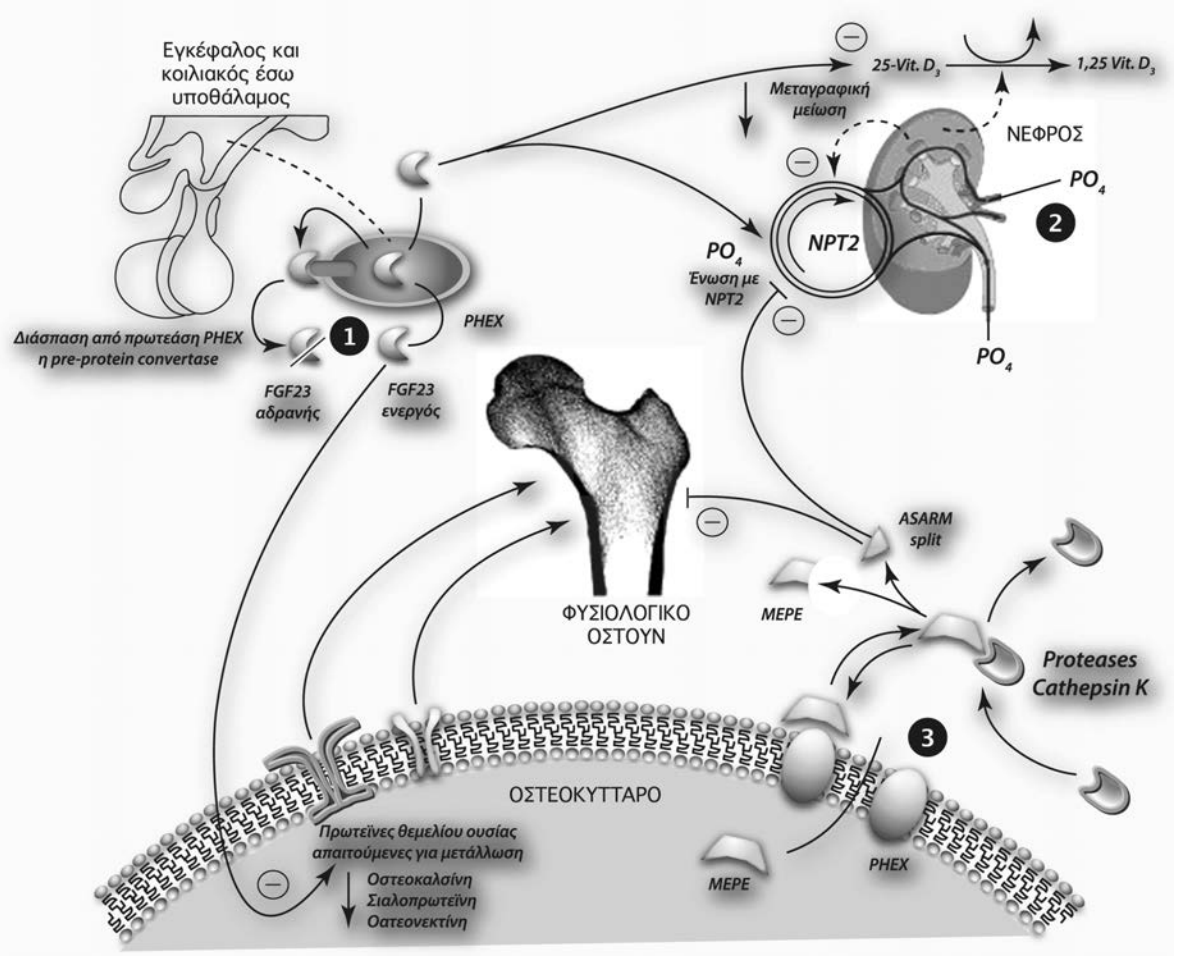
Αλληλεπιδράσεις των διαφόρων σηματοδοτικών μονοπατιών

Πρόσφατες μελέτες σε πειραματόζωα απέδειξαν ότι η αναστολή της σηματοδοτικής οδού των BMP πρωτεϊνών στους οστεοβλάστες από τον ανταγωνιστή τους Noggin οδήγησε σε πλήρη κατάργηση του πολλαπλασιασμού των οστεοβλαστών που προκαλείται απο την τάση διαχωρισμού λόγω της υδροδυναμικής ροής [46]. Παρα το γεγονός ότι οι BMPs κατέχουν πολύ σημαντικό ρόλο στη διαφοροποίηση των οστεοβλαστών, ο μηχανισμός με τον οποίο η αναστολή του σηματοδοτικού μονοπατιού τους καταργεί την απάντηση στην τάση διαχωρισμού που αναπτύσσεται λόγω υδροδυναμικής ροής και την ενεργοποίηση των ERK κινασών στους οστεοβλάστες, δεν είναι ακόμα απόλυτα εξακριβωμένος. Φαίνεται ότι υπάρχει σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ των οδών που εμπλέκονται στην μηχανοεπαγωγή [47]. Ειδικότερα υπάρχουν μελέτες που δείχνουν ότι η σηματοδοτική οδός των BMP πρωτεϊνών αλληλεπιδρά με την κανονική και μη κανονική οδό του Wnt σηματοδοτικού μονοπατιού [48] και με την οδό των οστρογόνων [49] σε άλλους κυτταρικούς τύπους. Απόρροια αυτής της αλληλεπίδρασης φαίνεται να είναι η πλήρης κατάργηση της απάντησης των οστεοβλαστών στη τάση διαχωρισμού μετά την αναστολή ενός μονο σηματοδοτικού μονοπατιού. Ωστόσο, εφόσον τα οστεοκύτταρα είναι οι κύριοι μηχανοστάτες του σκελετού η έκφραση της σηματοδοτικής οδού των BMP πρωτεϊνών και η αλληλεπίδραση τους με τα υπόλοιπα σηματοδοτικά μονοπάτια αναμένεται να επιβεβαιωθεί απο μελέτες. Το σηματοδοτικό μονοπάτι του IGF-1 επίσης αλληλεπιδρά με την ενδοκυττάρια οδό των οιστρογόνων κατά τον πολλαπλασιασμό των οστεοβλαστών που ενεργοποιείται από τη μηχανική φόρτιση [50].

Ομοιοστασία του ανόργανου τμήματος του σκελετού και επιμετάλλωση

Παλαιότερα αλλά και πρόσφατα ερευνητικά δεδομένα αναφέρονται στον ρόλο των οστεοκυττάρων στην ομοιοστασία του ανόργανου τμήματος του σκελετού καθώς και στη ρύθμιση της επιμετάλλωσης του νεοσχηματιζόμενου οστίτη ιστού [51-52]. Η επιμετάλλωση του οστίτη ιστού που περιβάλλει τα οστεοκύτταρα προάγει και την τελική διαφοροποίηση τους απο την άωρη στην ώριμη μορφή [53]. Τα οστεοκύτταρα εκκρίνουν την σκληροστίνη που παίζει πολύ σημαντικό ρόλο στην οστική επιμετάλλωση αναστέλλοντας τη δράση του Wnt σηματοδοτικού μονοπατιού στους οστεοβλάστες. Η έκκριση της σκληροστίνης αποτελεί όψιμο φαινόμενο της οστικής επιμετάλλωσης. Εκκρίνεται μετά την ολοκλήρωση της τελικής διαφοροποίησης των ώριμων οστεοκυττάρων και αναστέλλει την περαιτέρω κατασκευή συμπαγούς οστού και κάλυψη του οστεοειδούς απο κύτταρα της οστεοβλαστικής σειράς [54].

Ανενεργείς μεταλλάξεις γονιδίων που εκφράζο-



Σχ. 3. Ο ινοβλαστικός αυξητικός παράγων (FGF23) αναστέλλει την οστική επιμετάλλωση, τη νεφρική επαναρρόφηση του φωσφόρου και την παραγωγή καλσιτριόλης από τους νεφρούς. Η ενδοπεπτιδάση PHEX απενεργοποιεί τον FGF23, προσκολλάται στην εξωκυττάρια φωσφογλυκοπρωτεΐνη (MEPE) και ρυθμίζει την απελευθέρωση των ASARM πεπτιδίων, που είναι ισχυροί αναστολείς της επιμετάλλωσης.

νται σε σημαντικό βαθμό στα οστεοκύτταρα όπως η πρωτεΐνη Dentin Matrix Protein 1 (DMP-1) και η ενδοπεπτιδάση PHEX (phosphate-regulating gene with homologies to endopeptidases on the X-chromosome) καταλήγουν στην κληρονομούμενη με τον αυτοσωματικό υπολειπόμμενο χαρακτήρα υποφωσφαταιμική ραχίτιδα και στην υποφωσφαταιμική ραχίτιδα με χ-φυλοσύνδετη κληρονόμηση, αντίστοιχα [55]. Η πρωτεΐνη DMP-1 ανήκει στις μη κολλαγονικές πρωτεΐνες που σχηματίζουν τον οστίτη ιστό και εκφράζεται κατα μήκος των μικροσωληναρίων του δικτύου που σχηματίζουν τα οστεοκύτταρα. Πρόσφατες μελέτες υποδεικνύουν τον κριτικό ρόλο της DMP-1 πρωτεΐνης στην ωρίμανση των οστεοβλαστών και τον οδοντοβλαστών και στην επιμετάλλωση του οστεοειδούς, καθώς και τη συμμετοχή της στη ρύθμιση της αντίδρασης των οστεοβλαστών και των οστεοκυττάρων στη μηχανική φόρτιση του σκελετού [56]. Συνεπώς φαίνεται ότι τα οστεοκύτταρα μπορούν να μεταβάλλουν το οστικό μικροπεριβάλλον τους σε απάντηση στα μηχανικά ερεθίσματα που δέχονται, τροποποιώντας την έκφραση ορισμένων πρωτεϊνών τους [57]. Παράλληλα έχει αποδειχθεί απο πειράματα με ποντίκια knockout για την DMP-1 ότι η απώλεια της πρωτεΐνης αυτής οδηγεί σε ελαττωματική ωρίμανση των οστεοκυττάρων, αύξηση του φωσφατουρικού παράγοντα FGF23 και τελικά σε παθολογικές μεταβολές στην οστική επιμετάλλωση [57].

Ο ινοβλαστικός αυξητικός παράγοντας 23 (FGF23) παράγεται απο τα οστεοκύτταρα και αναστέλλει την

νεφρική επαναρρόφηση του φωσφόρου αλλά και τη νεφρική παραγωγή του ενεργού μεταβολίτη της βιταμίνης D_3 (Σχήμα 3). Αποτελεί τον κύριο φωσφατουρικό παράγοντα στον νεφρο-οστικό άξονα ρυθμίζοντας παράλληλα την αποβολή του φωσφόρου και την οστική επιμετάλλωση. Παθολογικά αυξημένες συγκεντρώσεις του κυκλοφορούντος FGF23 προκαλούν υποφωσφαταιμία και οστεομαλακία, ενώ πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις του οδηγούν σε υπερφωσφαταιμία, αυξημένες συγκεντρώσεις 1,25-διυδρόξυβιταμίνης D και επασβεστώσεις μαλακών μορίων [58]. Σε νέες μελέτες αναφέρεται η διαμεμβρανική πρωτεΐνη KLOTHO, που έχει δραστικότητα β-γλυκουρονιδάσης, ως σημαντικός ρυθμιστής της δράσης του FGF23 παρότι η ίδια δεν συμμετέχει στην ενεργοποίηση της ενδοκυττάριας σηματοδοσίας [59]. Φαίνεται ότι η συνδιασμένη δράση του KLOTHO με τμήμα του υποδοχέα FGF23 (IIIc) προκαλούν αναδιαμόρφωση του υποδοχέα προάγοντας την υψηλής συγγένειας σύνδεση με τον FGF23 και συμμετέχοντας έτσι στη ρύθμιση της οστικής επιμετάλλωσης [60]. Η ενδοπεπτιδάση PHEX που είναι μια μεμβρανική μεταλλοπρωτεϊνάση δεσμεύεται με υψηλή ειδικότητα στην εξωκυττάρια φωσφογλυκοπρωτεΐνη του σκελετού (MEPE) και ρυθμίζει την απελευθέρωση μικρών ανθεκτικών στις πρωτεάσες MEPE πεπτιδίων (acidic serine and aspartate-rich MEPE -associated motif (ASARM) peptides). Τα πεπτίδια αυτά είναι ισχυροί αναστολείς της οστικής επιμετάλλωσης (μινχιμπίνες) όπως είναι και η πρωτεΐνη DMP-1 [61]. Μελέτες στα πειραματικά μοντέλα που φέρουν διαταραχή στην ομοιοστασία του φωσφόρου και υπομετάλλωση των οστών και οδόντων λόγω ανενεργούς μετάλλαξης της ενδοπεπτιδάσης PHEX (Hyp mice) καταγράφουν υπερέκφραση του φωσφατουρικού παράγοντα FGF23 λόγω ελαττωμένης πρωτεόλυσης του απο την ενδοπεπτιδάση [62]. Η ενδοπεπτιδάση PHEX όπως και το DMP-1 αυξάνουν διαδοχικά σε απάντηση στη μηχανική φόρτιση του σκελετού [63].

Παρά την εκτεταμένη πρόσφατη βιβλιογραφία που υπάρχει για τον ρόλο των οστεοκυττάρων στην ρύθμιση της ομοιοστασίας του φωσφόρου και της οστικής επιμετάλλωσης, παραμένει άγνωστος ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο η ενδοπεπτιδάση PHEX ρυθμίζει τον μεταβολισμό του παράγοντα FGF23 και των πεπτιδίων MEPE όπως και τα φυσιολογικά υποστρώματα της ενδοπεπτιδάσης PHEX. Μελλοντικές ερευνητικές μελέτες αναμένεται επίσης να αποκαλύψουν αν η ρύθμιση της οστικής επιμετάλλωσης απο τα οστεοκύτταρα επηρεάζεται και αυτή από την επίδραση μηχανικού φορτίου στο σκελετό.

Συμπεράσματα

Οι σημαντικές δράσεις των οστεοκυττάρων τόσο στην οστική ανακατασκευή όσο και στη ρύθμιση της ομοιοστασίας του ανόργανου τμήματος των οστών, συνιστούν την αντιμετώπιση των ίδιων αλλά και του πολύπλοκου δικτύου που αυτά σχηματίζουν περισσότερο ως ένα ενδοκρινικό όργανο παρά ως οστικά κύτταρα. Προς επιβεβαίωση του ενδοκρινικού τους ρόλου πρόσφατες μελέτες ανέδειξαν τη συμβολή των οστεοβλαστών και των οστεοκυττάρων στην ομοιοστασία της ενέργειας μέσα απο τη παραγωγή της, ειδικής για τα οστεοπαραγωγικά κύτταρα, πρωτεΐνης οστεοκαλσίνης. Ειδικότερα, μελέτες σε μεμονωμένα παγκρεατικά νησίδια, β-παγκρεατικές κυτταρικές σειρές και σε πρωτοπαθείς καλλιέργιες κυττάρων του λιπώδους ιστού έδειξαν ότι η οστεοκαλσίνη σε πολύ μικρές συγκεντρώσεις ρυθμίζει την έκφραση των γονιδίων ινσουλίνης και των δεικτών πολλαπλασιασμού των β-κυττάρων ενώ παράλληλα επηρεάζει την έκφραση της αδιπονεκτίνης και του μεταγραφικού παράγοντα PGC-1a στο λευκό και φαιό λιπώδη ιστό αντίστοιχα [64-65]. Φαίνεται λοιπόν ότι η οστεοκαλσίνη και κατ'επέκταση τα οστεοπαραγωγικά κύτταρα διαδραματίζουν ρόλο κλειδί τόσο στη ρύθμιση του μεταβολισμού της γλυκόζης όσο και στη ρύθμιση της ινσουλινοευαισθησίας στο λιπώδη ιστό.

Οι παλαιότερες θεωρήσεις για τα οστεοκύτταρα ως στατικά μεταβολικά αδρανή κύτταρα που καταλαμβάνουν απλά χώρο θαμένα στη θεμέλιο ουσία του οστίτη ιστού είναι πλέον παρελθόν και τα νεότερα δεδομένα προσδίδουν στον τύπο αυτόν των κυττάρων κριτικό ρόλο όχι μόνο για την εύρυθμη λειτουργία του σκελετού, αλλά πιθανότατα και για την ομοιοστασία της ενέργειας ολόκληρου του οργανισμού. Μελλοντικές μελέτες καλούνται να αποδείξουν τη συμβολή τους στη θεραπεία όχι μόνον παθήσεων του σκελετού αλλά και μεταβολικών νοσημάτων του οργανισμού ως σύνολο.

Correspondence
John G. Yovos,
Division of Endocrinology and Metabolism 1st Clinc of Internal Medicine, AHEPA University Hospital,
S. Kyriakidi 1, 54636, Thessaloniki, Greece
E-mail: giovos@med.auth.gr

Αλληλογραφία:
Ιωάννης Γ. Γιώβος,
Ενδοκρινολογικό τμήμα 'Α Παθολογικής Κλινικής,
Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ,
Σ. Κυριακίδη 1, ΤΚ 54636, Θεσσαλονίκη
E-mail: giovos@med.auth.gr

Βιβλιογραφία

1. Bonewald LF, Johnson ML (2008). Osteocytes, mechanosensing and Wnt signaling. Bone 42:606.
2. Liu W, Toyosawa S, Furuichi T, Kanatani N, Yoshida C, Liu Y, Himeno M, Narai S, Yamaguchi A, Komori T (2001). Overexpression of Cbfa1 in osteoblasts inhibits osteoblast maturation and causes osteopenia with multiple fractures. The Journal of Cell Biology 155:157.
3. Komori T (2006). Regulation of Osteoblast Differentiation by Transcription Factors. Journal of Cell Biochemistry 99:1233.
4. Knothe-Tate MI, Knothe U (2000). An ex vivo model to study transport processes and fluid flow in loaded bone. J Biomechanics 33:2475.
5. Klein-nulend J, Van Der Plas A, Semeins CM, Ajubi NE, Frangos JA, Nijweide PJ, Burger EH (1995). Sensitivity of osteocytes to biomechanical stress in vitro. FASEB J 9:441.
6. Whitfield JF (2003). Primary cilium - is it an osteocyte's strain-sensing flowmeter? J Cell Biochem 89:233.
7. Lynda F. Bonewald (2006). Mechanosensation and Transduction in Osteocytes BoneKEy-Osteovision 3:7.
8. Cheng B, Zhao S, Luo J, Sprague E, Bonewald LF, Jiang JX (2001). Expression of functional gap junctions and regulation by fluid flow in osteocyte-like MLO-Y4 cells. J Bone Miner Res 16:249.
9. Cherian PP, Wang X, Gu S, Bonewald LF, Sprague E, Jiang JX (2005). Mechanical strain opens Connexin 43 hemichannels in osteocytes: a novel mechanism for the release of prostaglandin. Molec Biol Cell 16:3100.
10. Lanyon L, Skerry T (2001). Postmenopausal osteoporosis as a failure of bone's adaptation to functional loading: A hypothesis. J Bone Miner Res 16:1937.
11. Damien E, Price JS, Lanyon LE (2000). Mechanical strain stimulates osteoblast proliferation through the estrogen receptor in males as well as females. J Bone Miner Res 15:2169.
12. Lee K, Jessop H, Suswillo R, Zaman G, Lanyon L (2003). Endocrinology: Bone adaptation requires oestrogen receptoralpha. Nature 424:389
13. Zaman G, Jessop HL, Muzylak M, De Souza RL, Pitsillides AA, Price JS, Lanyon LL (2006). Osteocytes use estrogen receptor alpha to respond to strain but their ER alpha content is regulated by estrogen. J Bone Miner Res. 21:1297.
14. Armstrong VJ, Muzylak M, Sunters A, Zaman G, Saxon LK, Price JS, Lanyon LE (2007). Wnt/beta-catenin signaling is a component of osteoblastic bone cell early responses to load-bearing and requires estrogen receptor alpha. J Biol Chem 282:20715.
15. Aguirre JI, Plotkin LI, Gortazar AR, Millan MM, O'Brien CA, Manolagas SC, Bellido T (2007). A novel ligand-independent function of the estrogen receptor is essential for osteocyte and osteoblast mechanotransduction. J Biol Chem 282:25501.
16. Yavropoulou MP, Yovos JG (2007). The role of the Wnt signaling pathway in osteoblast commitment and differentiation. Hormones (Athens) 6:279.
17. Bezooijen RL, Papapoulos SE, Hamdy NA, Dijke P, Löwik CW (2005). Control of Bone Formation by Osteocytes? Lessons from the Rare Skeletal Disorders Sclerosteosis and van Buchem Disease BoneKEy-Osteovision 2:33.
18. Norvell SM, Alvarez M, Bidwell JP, Pavalko FM (2004). Fluid shear stress induces beta-catenin signaling in osteoblasts. Calcif Tissue Int 75:396.
19. Hens JR, Wilson KM, Dann P, Chen X, Horowitz MC, Wysolmerski JJ (2005). TOPGAL mice show that the canonical Wnt signaling pathway is active during bone development and growth and is activated by mechanical loading in vitro. J Bone Miner Res 20:1103.
20. Sawakami K, Robling AG, Ai M, Pitner ND, Liu D, Warden SJ, Li J, Maye P, Rowe DW, Duncan RL, Warman ML, Turner CH (2006). The Wnt co-receptor LRP5 is essential for skeletal mechanotransduction but not for the anabolic bone response to parathyroid hormone treatment. J Biol Chem 281:23698.
21. Robling AG, Niziolek PJ, Baldridge LA, Condon KW, Allen MR, Alam I, Mantila SM, Gluhak-Heinrich J, Bellido TM, Harris SE, Turner CH (2008). Mechanical stimulation of bone in vivo reduces osteocyte expression of Sost/sclerostin. J Biol Chem 283:5866-5875.
22. Castellone MD, Teramoto H, Williams BO, Druey KM, Gutkind JS (2005). Prostaglandin E2 promotes colon cancer cell growth through a Gs-axin- β-catenin signaling axis. Science 310:1504.
23. Kamel MA, Holladay BR, Johnson ML (2006). Potential interaction of prostaglandin and Wnt signaling pathways mediating bone cell responses to fluid flow. J Bone Miner Res 21(Suppl.1):S92.
24. Kamel MA, Kitase Y, Kim-Weroha NA, Holladay BR, Bonewald LF, JohnsonML (2007). Fluid flow shear stress and prostaglandin E2 activates β-catenin signaling in MLO-Y4 osteocytic and 2T3

osteoblastic cells. J Bone Miner Res 22(Suppl.1):S375.
25. Delcommenne M, Tan C, Gray V, Rue L, Woodgett J, Dedhar S (1998). Phosphoinositide-3-OH kinase-dependent regulation of glycogen synthase kinase 3 and protein kinase B/AKT by the integrin-linked kinase. Proc Natl Acad Sci USA 95:11211.
26. Nauli SM, Alenghat FJ, Luo Y, Williams E, Vassilev P, Li X, Elia AE, Lu W, Brown EM, Quinn SJ, Ingber DE, Zhou J (2003). Polycystins 1 and 2 mediate mechanosensation in the primary cilium of kidney cells. Nat Genet 33:129-137.
27. Xiao Z, Zhang S, Mahlios J, Zhou G, Magenheimer BS, Guo D, Dallas SL, Maser R, Calvet JP, Bonewald L, Quarles LD (2006). Cilia-like structures and polycystin-1 in osteoblasts/osteocytes and associated abnormalities in skeletogenesis and Runx2 expression. J Biol Chem 281:30884.
28. Malone AM, Anderson CT, Tummala P, Kwon RY, Johnston TR, Stearns T, Jacobs CR (2007). Primary cilia mediate mechanosensing in bone cells by a calcium-independent mechanism. Proc Natl Acad Sci USA 104:13325.
29. Andrews NA (2006). Roles for Cilia in Bone Cells? New results sharpen the focus on mechanosensory mechanisms BoneKEy-Osteovision, 3:7.
30. Aarden EM, Nijweide PJ, Van Der Plas A, Alblas MJ, Mackie EJ, Horton MA, Helfrich MH (1996). Adhesive properties of isolated chick osteocytes in vitro. Bone 18:305.
31. You LD, Weinbaum S, Cowin SC, Schaffler MB (2004). Ultrastructure of the osteocyte process and its pericellular matrix. Anat Rec 278A:505.
32. Salter DM, Robb JE, Wright MO (1997). Electrophysiological Responses of Human Bone Cells to Mechanical Stimulation: Evidence for Specific Integrin Function in Mechanotransduction. J Bone Miner Res 12:1133.
33. Giancotti FG, Ruoslahti E (1999). Integrin signaling. Science 285:1028.
34. Plotkin LI, Mathov I, Aguirre JI, Parfitt AM, Manolagas SC, Bellido T (2005). Mechanical stimulation prevents osteocyte apoptosis: requirement of integrins, src kinase and ERKs. Am J Physiol (Cell Physiol) 289:633.
35. Guo Y, Martinez-Williams C, Yellowley CE, Donahue HJ, Rannels DE (2001). Connexin expression by alveolar epithelial cells is regulated by extracellular matrix. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 280:L191.
36. Cherian PP, Siller-Jackson AJ, Burra S, et al (2005). Potential role of 5 integrin as a mechanosensor in the opening of hemichannels for the release of prostaglandin in response to mechanical stress. J Bone Min Res 20(Suppl.1):S25.
37. Wang Y, McNamara LM, Schaffler MB, Weinbaum S (2007). A model for the role of integrins in flow induced mechanotransduction in osteocytes. Proc Natl Acad Sci USA 104(40):15941.
38. Bakker AD, Soejima K, Klein-Nulend J, Burger EH (2001). The production of nitric oxide and prostaglandin E(2) by primary bone cells is shear stress dependent. J Biomech 34:671.
39. Ajubi NE, Klein-Nulend J, Alblas MJ, Burger EH, Nijweide PJ (1999). Signal transduction pathways involved in fluid flow-induced PGE2 production by cultured osteocytes. Am J Physiol 276(1Pt1): E171.
40. Forwood MR (1996). Inducible cyclo-oxygenase (COX-2) mediates the induction of bone formation by mechanical loading in vivo. J Bone Miner Res 11:1688.
41. Hagino H, Kuraoka M, Kameyama Y, Okano T, Teshima R (2005). Effect of a selective agonist for prostaglandin E receptor subtype EP4 (ONO-4819) on the cortical bone response to mechanical loading. Bone 36:444.
42. Manolagas SC (2006). Choreography from the Tomb: An Emerging Role of Dying Osteocytes in the Purposeful, and Perhaps Not So Purposeful, Targeting of Bone Remodeling. BoneKEy-Osteovision. 3:5-14.
43. Chow JW (2000). Role of nitric oxide and prostaglandins in the bone formation response to mechanical loading. Exerc Sport Sci Rev 28:185.
44. Lean JM, Mackay AG, Chow JW, Chambers TJ, (1996). Osteocytic expression of mRNA for c-fos and IGF-I: an immediate early gene response to an osteogenic stimulus. Am J Physiol 270(6 Pt 1):E937.
45. Reijnders CM, Bravenboer N, Tromp AM, Blankenstein MA, Lips P (2007). Effect of mechanical loading on insulin-like growth factor-I gene expression in rat tibia. J Endocrinol 192:131.
46. Lau KH, Kapur S, Kesavan C, Baylink DJ (2006). Up-regulation of the Wnt, estrogen receptor, insulin-like growth factor-I, and bone morphogenetic protein pathways in C57BL/6J osteoblasts as opposed to C3H/HeJ osteoblasts in part contributes to the differential anabolic response to fluid shear. J Biol Chem 281:9576.
47. Hughes-Fulford M (2004). Signal transduction and mechanical stress Sci. STKE 249:RE12.
48. von Bubnoff A, Cho K W Y (2001). Intracellular

BMP signaling regulation in vertebrates: pathway or network? Dev Biol 239:1.
49. Paez-Pereda M, Giacomini D, Refojo D, Nagashima AC, Hopfner U, Grubler Y, Chervin A, Goldberg V, Goya R, Hentges ST, Low MJ, Holsboer F, Stalla GK, Arzt E (2003). Involvement of bone morphogenetic protein 4 (BMP-4) in pituitary prolactinoma pathogenesis through a Smad/estrogen receptor crosstalk. Proc Natl Acad Sci USA 100:1034.
50. Cheng M, Zaman G, Rawlinson SC, Mohan S, Baylink DJ, Lanyon LE (1999) through IGF-I. J Bone Miner Res 14:1742.
51. Barragan-Adjemian C, Nicolella DP, Dusevich V, Dallas M, Eick D, Bonewald L (2006). Mechanism by which MLO-A5 late osteoblast/early osteocytes mineralize in culture: similarities with mineralization of lamellar bone. Calcif Tissue Int 79:340.
52. Franz-Odendaal TA, Hall BK, Witten PE (2006). Buried alive: how osteoblasts become osteocytes. Dev Dyn 235:176.
53. Poole KE, van Bezooijen RL, Loveridge N, Hamersma H, Papapoulos SE, Löwik CW, Reeve J (2005). Sclerostin is a delayed secreted product of osteocytes that inhibits bone formation. FASEB J 19:1842.
54. Irie K, Ejiri S, Sakakura Y, Shibui T, Yajima T (2008). Matrix Mineralization as a Trigger for Osteocyte Maturation. Histochem Cytochem. Epub ahead of printing.
55. Strom TM, Francis F, Lorenz B, Böddrich A, Econs MJ, Lehrach H, Meitinger T (1997). PHEX gene deletions in Gy and Hyp mice provide mouse models for X-linked hypophosphatemia. Hum Mol Genet 6:165. Mechanical strain stimulates ROS cell proliferation through IGF-II and estrogen.
56. Qin C, D'Souza R, Feng JQ (2007). Dentin matrix protein 1 (DMP1): new and important roles for biomineralization and phosphate homeostasis. J Dent Res 86:1134.
57. Gluhak-Heinrich J, Ye L, Bonewald LF, Feng JQ, MacDougall M, Harris SE, Pavlin D (2003). Mechanical loading stimulates dentin matrix protein 1 (DMP1) expression in osteocytes in vivo. J Bone Miner Res 18:807.
58. Liu S, Gupta A, Quarles LD (2007). Emerging role of fibroblast growth factor 23 in a bone-kidney axis regulating systemic phosphate homeostasis and extracellular matrix mineralization. Curr Opin Nephrol Hypertens 16:329.
59. Shimada T (2007). Possible role of the FGF23-Klotho axis in bone mineralization. Clin Calcium 17:1548.
60. Urakawa I, Yamazaki Y, Shimada T, Iijima K, Hasegawa H, Okawa K, Fujita T, Fukumoto S, Yamashita T (2006). Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF23. Nature 444:770.
61. Martin A, David V, Laurence JS, Schwarz PM, Lafer EM, Hedge AM, Rowe PS (2008). Degradation of MEPE, DMP1, and release of SIBLING ASARM-peptides (minhibins): ASARM-peptide(s) are directly responsible for defective mineralization in HYP. Endocrinology 149:1757.
62. Onishi T, Umemura S, Shintani S, Ooshima T (2008). Phex mutation causes overexpression of FGF23 in teeth. Arch Oral Biol 53:99.
63. Wiren KM, Toombs AR, Semirale AA, Zhang X (2006). Osteoblast and osteocyte apoptosis associated with androgen action in bone: requirement of increased Bax/Bcl-2 ratio. Bone 38:637.
64. Ferron M, Hinoi E, Karsenty G, Ducy P (2008). Osteocalcin differentially regulates beta cell and adipocyte gene expression and affects the development of metabolic diseases in wild-type mice. Proc Natl Acad Sci USA 105:5266.
65. Lee NK, Sowa H, Hinoi E, Ferron M, Ahn JD, Confavreux C, Dacquin R, Mee PJ, McKee MD, Jung DY, Zhang Z, Kim JK, Mauvais-Jarvis F, Ducy P, Karsenty G (2007) Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton. Cell 130:456.

ΟΣΤΟΥΝ (2009) 20 (3): 177-184 Ανασκόπηση

Ιδιοπαθής διάχυτη σκελετική υπερόστωση

Π.Κ. ΚΑΡΑΜΠΙΝΑΣ[1], Ε.Α. ΜΗΤΣΙΟΚΑΠΑ[2], Π. ΡΩΜΟΥΔΗΣ[3], Α.Φ. ΜΑΥΡΟΓΕΝΗΣ[1], Δ.Σ. ΚΟΡΡΕΣ[3], Π.Ι. ΠΑΠΑΓΓΕΛΟΠΟΥΛΟΣ[1]

[1] Α' Ορθοπαιδική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών

[2] Κλινική Φυσικής Ιατρικής και Αποκατάστασης, Γ.Ν. Ελευσίνας Θριάσιο

[3] Γ' Ορθοπαιδική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών

Περίληψη

Η ιδιοπαθής διάχυτη σκελετική υπερόστωση (DISH), προσβάλλει κατά κύριο λόγο τη θωρακική και την οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης, παρατηρείται όμως σε μεγάλο ποσοστό και στον υπόλοιπο σκελετό. Χαρακτηρίζεται από οστεοφυτικούς γεφυρωτικούς σχηματισμούς που οδηγούν σε δυσκαμψία της άρθρωσεις που ενδιαφέρει. Τα ακτινολογικά ευρήματα είναι ισχυρά σε ότι αφορά την διάγνωση της πάθησης. Συχνά η διάγνωση τίθεται τυχαία μετά από ακτινολογικό έλεγχο για οσφυαλγία ή άλγος στη ράχη. Στις επιπλοκές της νόσου περιλαμβάνονται κατάγματα από υπερέκταση της σπονδυλικής στήλης, και σοβαρές νευρολογικές επιπλοκές από στενώσεις του σπονδυλικού σωλήνα και των τρημάτων. Η θεραπεία περιλαμβάνει συμπτωματική αγωγή και σπανιότερα χειρουργικές επεμβάσεις για συγκεκριμένες επιπλοκές.

Λέξεις κλειδιά: Ιδιοπαθής διάχυτη σκελετική υπερόστωση, Σπονδυλική στήλη

Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis

P.K. KARABINAS, E.A. MITSIOKAPA, P. ROMOUDIS[3], A.F. MAVROGENIS, D.S. KORRES[3], PJ. PAPAGELOPOULOS

[1] First Department of Orthopaedics, Athens University Medical School

[2] Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Thriasio General Hospital, Elefsis, Greece

3 Third Department of Orthopaedics, Athens University Medical School

Summary

Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH) is a disorder of the skeletal system that mostly affect the thoracic and the lumbar spine. It is characterized by the presence of "flowing" ossification which leads in stiffness of the involved joints. The radiographic appearance is characteristic of the disease. Often the diagnosis is incidental after radiographic evaluation for back pain. The potential sequelae of the disease include fractures from hyperextension of the spine, and neurological complications due to the stenosis of the spinal canal and foramens. Management includes conservative treatment related to patients' symptoms and rarely surgical operations for the management of the specific complications of the disease.

Keywords: Diffuse idiopathic hyperostosis, Spine

Εισαγωγή

Το 1950, οι Forestier και Rotes-Querol περιέγραψαν για πρώτη φορά μια σκελετική νόσο η οποία χαρακτηριζόταν από ακαμψία και σχηματισμό οστεόφυτων με συνεχείς γεφυρωτικούς οστικούς σχηματισμούς κατά μήκος της θωρακικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης. Η παραπάνω διαταραχή μελετήθηκε κλινικά και ακτινολογικά και παρατηρήθηκαν παρόμοιες διαταραχές και εκτός σπονδυλικής στήλης. Η πάθηση ονομάσθηκε αρχικά «γεροντική αγκυλοποιητική υπεροστέωση» και διέφερε από την «αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα». Είναι λοιπόν μια συστηματική νόσος με κλινικά και ακτινολογικά ευρήματα οστεοποίησης, στη σπονδυλική στήλη αλλά και εξωσπονδυλικά [1]. Υπήρξαν πολλές ονομασίες όπως αγκυλοποιητική υπεροστέωση, νόσος Forestier, γενικευμένη εξωαρθρική οστεοποίηση των σπονδυλικών συνδέσμων, και υπεροστική σπονδύλωση. Ωστόσο, θεωρείται ότι ο κατάλληλος χαρακτηρισμός της διαταραχής δόθηκε από τον Resnick ως διάχυτη ιδιοπαθής σκελετική υπερόστωση (diffuse idiopathic skeletal hyperostosis, DISH) [1,2].

Αιτιολογία και παθοφυσιολογία

Έχει παρατηρηθεί συσχέτιση της πάθησης με άλλες συστηματικές νόσους. Η ρευματοειδής αρθρίτιδα και η αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα από παλαιό-

τερα συσχετίστηκαν έμμεσα με την DISH. Επίσης η πάθηση έχει άμεση σχέση με το αντιγόνο HLA-B27, το οποίο παρατηρείται και σε άλλες σπονδυλοαρθροπάθειες [42,45]. Η παραπάνω συσχέτιση δεν επιβεβαιώνεται. Μεταβολικά και ενδοκρινικά σύνδρομα όπως η μεγαλακρία και η υπερβιταμίνωση Α, μπορούν να παρουσιάσουν υπεροστέωση παρόμοια της DISH. Αυξημένη επικράτηση της πάθησης εμφανίζεται στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου ΙΙ, στην υπερουριχαιμία και στις δυσλιπιδαιμίες [3,6,41,42,45,46]. Το αντιγόνο HLA-B8 είναι κοινό σε ασθενείς με DISH και σακχαρώδη διαβήτη [2].

Οι εκφυλιστικές αλλοιώσεις άρχονται στον χόνδρινο ιστό. Νεοσχηματιζόμενα αγγεία προβάλουν στον χόνδρο και μεταφέρουν αρχέγονα βλαστοκύτταρα τα οποία και διαφοροποιούνται σε οστεοβλάστες. Το αποτέλεσμα είναι η οστεοσύνθεση και η ανατομική παραμόρφωση της περιοχής, ξεκινώντας απο τον πρόσθιο επιμήκη σύνδεσμο [42]. Αυτά τα φαινόμενα είναι σημαντικά όταν συνδυάζονται με οστεβλαστική διάθεση όπως στην DISH και άλλες παθήσεις (σπονδύλωση, ακρομεγαλία, τραύμα) [5,41,42].

Επιδημιολογία-Κλινική εικόνα

Η διαταραχή εμφανίζεται με μεγαλύτερο ποσοστό σε άνδρες (65%) σε ηλικία μεγαλύτερη των 50 ετών (48-85 ετών) [7,41,42,45]. Διάφορες μελέτες επιβεβαιώνουν τα παραπάνω και δίνουν ποσοστό επικράτησης στην ηλικία των 50 ετών, για τις γυναίκες 15% και για τους άνδρες 25%, ενώ σε ηλικία 80 ετών ποσοστό 26% και 28% αντίστοιχα [9,10,44]. Σύμφωνα με τους «Resnick ed Niwayama» η πάθηση άρχεται σε ηλικία μεταξύ 20-40 ετών αλλά χρειάζονται πολλά έτη για την κλινική και ακτινολογική εκδήλωση της. Παρατηρήθηκαν επίσης επιδημιολογικές φυλετικές διαφορές (λευκούς και έγχρωμους) [41,42,44].

Οι περισσότεροι ασθενείς είναι ασυμπτωματικοί, ενώ μπορούν να εμφανίσουν συμπτωματολογία περιαρθρίτιδας, τροχαντιρίτιδα, επικονδυλίτιδα, σε οξεία ή υποξεία μορφή μετά από την έναρξη των διεργασιών ενθεσοαπόθεσης [5,42]. Παρουσιάζει άλγος στη ράχη και στην ωμοπλάτη, σπονδυλική αγκύλωση, μείωση της κινητικότητας και απεικονιστικές αλλοιώσεις της θωρακικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης [46]. Τενοντίτιδα μπορεί να εμφανισθεί σε οποιοδήποτε σημείο αλλά επικρατεί στον αχίλλειο τένοντα [46]. Σπανιότερα και ως επιπλοκή ο ασθενής διαμαρτύρεται για δυσφαγία μετά από πιεστικά φαινόμενα μεγάλων οστεόφυτων της αυχενικής μοίρας [4,11-15,42,46] και σπανιότερα νευρολογική συμπτωματολογία από πίεση μεσοσπονδύλιας ρίζας και μείωση του ενδοκανάλιου χώρου από τον νεοσχηματιζόμενο οστίτη ιστό [8-10,42,46]. Τα πιεστικά φαινόμενα μπορεί να εμφανίζονται στον οισοφάγο, στο λάρυγγα και στο φάρυγγα [47].

Τα ακτινολογικά ευρήματα είναι ισχυρά σε ότι αφορά την διάγνωση σε σχέση με τα κλινικά ευρήματα της πάθησης. Για τον λόγο αυτό συχνά η διάγνωση τίθεται τυχαία μετά από έναν ακτινολογικό έλεγχο του ασθενή για οσφυαλγία ή άλγος στη ράχη.

Σκελετικές εκδηλώσεις

Στη σπονδυλική στήλη δύο είναι τα βασικά παθολογοανατομικά ευρήματα:

1. Οστεοποίηση του πρόσθιου επιμήκη συνδέσμου που εμφανίζει ανώμαλη, παραμορφωμένη μορφή στον ακτινολογικό έλεγχο. Τα βαθύτερα τμήματα του συνδέσμου παραμένουν απαραβίαστα και αμετάβλητα και ακτινολογικά δίνουν μία χαρακτηριστική εικόνα ζώνης μεταξύ των σπονδύλων και του οστεοποιημένου σπονδύλου [5,41,42].
2. Οι διαφοροποιήσεις της σπονδυλικής στήλης είναι περιφερικότερα του μεσοσπονδύλιου δίσκου. Ο δίσκος σταδιακά προβάλλει προς τα εμπρός και πιέζει τον πρόσθιο επιμήκη σύνδεσμο. Στις πρόσθιο-πλάγιες επιφάνειες όπου και είναι τα σημεία πρόσφυσης των συνδέσμων (πρόσθιου επιμήκους συνδέσμου), παρατηρούνται οστεοποιητικά φαινόμενα γνωστά ως ενθεσόφυτα και ψευδοσυνδεσμόφυτα [5,41].

Η DISH είναι μια διαταραχή της οποίας η διάγνωση γίνεται πρωταρχικά με τρία βασικά ακτινολογικά διαγνωστικά ευρήματα που καθόρισαν οι «Forestier» και οι «Resnick και Niwayama» ως εξής:

1. Συνεχείς γεφυρωτικούς οστικούς σχηματισμούς κατά μήκος τουλάχιστον τεσσάρων συνεχομένων σπονδύλων.
2. Διατήρηση του ύψους των μεσοσπονδύλιων διαστημάτων και του μεσοσπονδύλιου δίσκου, με έλλειψη οστικών εκφυλιστικών αλλοιώσεων όπως σκληρυντικά φαινόμενα των σπονδύλων.
3. Έλλειψη αγκυλωτικών φαινομένων στις αρθρικές επιφάνειες των σπονδύλων, απώλεια διαβρωτικών εκφυλιστικών φαινομένων στην ιερο-κοκκυγική μοίρα, σκλήρυνση και συνοστέωση των σπονδύλων [5,41,42].

Τα τελευταία δυο κριτήρια θέτουν τη διαφορική διάγνωση της DISH από την εκφυλιστική σπονδύλωση και την αγκυλωτική σπονδυλίτιδα [5].

Στην πρακτική εφαρμογή των παραπάνω πρέπει να προβλέψουμε τις περιπτώσεις εκείνες στις οποίες ο ασθενής μπορεί να έχει κάποια ακτινολογικά ευρήματα στην σπονδυλική στήλη, αλλά να συνυπάρχουν και εξωσπονδυλικές αλλοιώσεις της διαταραχής [1,2].

Το χαρακτηριστικό γνώρισμα της DISH είναι τα α-

ποκαλούμενα ψευδοσυνδεσμόφυτα ή υπεροστικά σπονδυλόφυτα τα οποία και γεφυρώνουν τους γειτονικούς σπονδύλους [37,42]. Η DISH συνυπάρχει με οστεοποίηση του οπίσθιου επιμήκους συνδέσμου της σπονδυλικής στήλης και οστεοποίηση του ωχρού συνδέσμου, έχει όμως διαφορετική κατανομή στη σπονδυλική στήλη. Η DISH επικρατεί στη θωρακοοσφυϊκή μοίρα, η οστεοποίηση του οπίσθιου επιμήκους συνδέσμου στην αυχενική μοίρα και η οστεοποίηση του ωχρού συνδέσμου στα κατώτερα τμήματα της σπονδυλικής στήλης. Η σχέση των παραπάνω παθήσεων και η συνύπαρξη τους μπορεί να καθοριστεί με την αξονική και την μαγνητική τομογραφία [41,42,48].

Θωρακική μοίρα

Η θωρακική είναι η συχνότερη μοίρα της σπονδυλικής στήλης που εμπλέκεται στην πάθηση αυτή και συχνά μπορεί να είναι και η μοναδική [5]. Το άλγος μπορεί να αντανακλά και να ενδιαφέρει διαφορετικά δερμοτόμια, με ακτινολογικές αλλοιώσεις που ενδιαφέρουν τη θωρακική μοίρα και ειδικότερα τις Τ7 έως και Τ11 [2,5]. Θα πρέπει λοιπόν να ελέγχεται ακτινολογικά η θωρακική μοίρα ακόμα και όταν ο ασθενής διαμαρτύρεται για άλγος στην οσφυϊκή ή στην αυχενική μοίρα. Μυελοπάθεια στην θωρακική μοίρα έχει αναφερθεί σπάνια [16,17,46].

Τα ακτινολογικά ευρήματα της DISH μπορούν να δικαιολογήσουν την κλινική εικόνα που παρουσιάζει ο ασθενής. Μεγάλα συνδεσμόφυτα με συνεχείς γεφυρωτικούς οστικούς σχηματισμούς παρατηρούμε κατά μήκος της πρόσθιο-πλάγιας επιφάνειας των σπονδυλικών σωμάτων, τα οποία και συνεχίζουν στα μεσοσπονδύλια διαστήματα. Αυτά προεξέχουν οριζοντίως μπροστά από τα σώματα των σπονδύλων και δίνουν την κλασσική εικόνα λιωμένου κεριού προκαλώντας εξωαρθρική αγκύλωση. Πρέπει να τα διαχωρίσουμε από τα κάθετα συνδεσμόφυτα που δίνουν την εικόνα σπονδυλικής στήλης bamboo και προκαλούν ενδαρθρική αγκύλωση σε ασθενείς με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα. Τα συνδεσμόφυτα στην DISH συνήθως προεξέχουν περισσότερο στη δεξιά πλευρά της θωρακικής μοίρας και συμμετρικά στην αυχενική και οσφυϊκή μοίρα. Αυτό οφείλεται στην ύπαρξη της αορτής στα αριστερά της θωρακικής μοίρας και στο αρτηριακό κύμα συστολής [5]. Σε ασθενείς με αναστροφή των σπλάχνων παρατηρείται μεγαλύτερη οστεοποίηση στα αριστερά της σπονδυλικής στήλης [2,18]. Η συνδεσμική οστεοποίηση μπορεί να φθάσει και τα 2 εκ. σε πάχος. Η υπεροστέωση των οπισθίων στοιχείων είναι σπάνια, ωστόσο, μπορεί να παρατηρηθεί στις σπονδυλοπλευρικές αρθρώσεις.

Η οστεοπενία δεν παρατηρείται στην DISH αλλά είναι συχνή στην αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα. Οι αρθρικές επιφάνειες και τα μεσοσπονδύλια διαστήματα διατηρούνται. Τα στενωτικά φαινόμενα, οι υπερτροφίες των αρθρικών επιφανειών και οι εκφυλιστικές αλλοιώσεις δεν είναι χαρακτηριστικά γνωρίσματα στην DISH. Στο σπινθηρογράφημα παρατηρούνται σημεία υψηλής πρόσληψης Tc το οποίο μπορεί να διαγνωστεί ως καρκίνος του οστού [19].

Οι ασθενείς διαμαρτύρονται για άλγος στη ράχη, στον αυχένα, στα άκρα και για δυσκαμψία η οποία είναι περισσότερο αισθητή τα πρωινά ή τα απογεύματα και επιδεινώνεται με το κρύο. Ακτινολογικά αυτοί οι ασθενείς παρουσιάζουν ευρήματα στη θωρακική μοίρα της σπονδυλικής στήλης [20,46]. Συχνά τίθενται υπό φαρμακευτική αγωγή ή και υποβάλλονται σε χειρουργικές επεμβάσεις της οσφυϊκής μοίρας χωρίς να έχει προηγηθεί η διαφορική διάγνωση της DISH. Ο ακτινολογικός έλεγχος της θωρακικής μοίρας είναι πάντα απαραίτητος για τη διαφορική διάγνωση. Είναι πάντα πιθανή η συνύπαρξη της διαταραχής με άλλες ασθένειες όπως κήλη του μεσοσπονδύλιου δίσκου, εκφυλιστική σπονδύλωση ή άλλες παθήσεις της αυχενικής και οσφυϊκής μοίρας.

Αυχενική μοίρα

Η συμμετοχή της αυχενικής μοίρας δεν είναι συχνή αλλά ούτε είναι σπάνια [9]. Ο ασθενής παρουσιάζει αυχεναλγία και δυσκαμψία τα οποία και σπανιότερα είναι επιπλοκές της πάθησης. Συναντάμε με μεγαλύτερη συχνότητα ακτινολογικά ευρήματα στα κατώτερα τμήματα της ΑΜΣΣ [5]. Κύρια ευρήματα είναι η οστεοποίηση και η μείωση της ελαστικότητας των συνδέσμων και συχνότερα του πρόσθιου επιμήκη συνδέσμου. Η οστεοποίηση εμφανίζεται σε πλάγιες ακτινογραφίες και μπορεί να φτάσει τα 12 χιλ. πάχος [2]. Τα συνδεσμόφυτα έχουν συμμετρική κατανομή στην προσθιοπλάγια επιφάνεια των σπονδύλων. Η αγκύλωση των σπονδυλικών σωμάτων επέρχεται σε δεύτερο χρόνο μετά την οστεοποίηση των αρθρικών επιφανειών των αποφύσεων, σε αντίθεση με την αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα όπου επέρχεται πρωταρχικά. Υπεροστέωση του οπισθίου επιμήκη συνδέσμου, του ωχρού συνδέσμου και μικρή κύφωση στην ΑΜΣΣ μπορούν να οδηγήσουν σε αυχενική στένωση και μυελοπάθεια [2,9,21,41,46].

Οι επιπλοκές αφορούν πιεστικά φαινόμενα των οστεόφυτων στους γειτονικούς ιστούς [47]. Η δυσφαγία δεν είναι σπάνια και τη συναντάμε σε ποσοστό 28% των ασθενών με DISH [2,22,23,41,46]. Εάν τα συνδεσμόφυτα ασκούν πιεστικά φαινόμενα η χειρουργική εκτομή ενδείκνυται ως συμπτωματική αγωγή [13,15]. Σε εκείνες τις περιπτώσεις όπου η στένωση αφορά διάφορα επίπεδα και η μυελοπάθεια έ-

χει εγκατασταθεί, συνίσταται η πεταλεκτομή και πεταλοπλαστική [47]. Σε διαφορετικές περιπτώσεις είναι απαραίτητη η αποσυμπίεση και σταθεροποίηση της σπονδυλικής στήλης.

Οσφυϊκή μοίρα

Οι ακτινολογικές αλλοιώσεις είναι πολύ συχνές στη οσφυϊκή μοίρα και χωρίς την επικράτηση των οστεόφυτων στα δεξιά. Συχνά οι ασθενείς παραπονούνται για οσφυαλγία και δυσκινησία χωρίς εμφανή ακτινολογικά ευρήματα. Τα ευρήματα επικρατούν στα ανώτερα επίπεδα και λιγότερο συχνά στα κατώτερα επίπεδα της ΟΜΣΣ. Η σπονδυλική υπεροστέωση μπορεί να φτάσει και τα 2 εκ. πάχος και οστεοποίηση των μεσακάνθιων σπονδύλων είναι δυνατόν να παρατηρηθεί στον ακτινολογικό έλεγχο. Εκφυλιστικές αλλοιώσεις, στενωτικά φαινόμενα των μεσοσπονδύλιων δίσκων και σκλήρυνση αρθρικών επιφανειών συναντάμε συχνά στους Ο5-Ι1 και δεν είναι χαρακτηριστικά της DISH. Υπεροστέωση και υπερτροφία του οπισθίου επιμήκη και του ωχρού συνδέσμου καθώς και γύρω από τις αρθρικές επιφάνειες των αποφύσεων μπορούν να οδηγήσουν σε στενωτικά φαινόμενα του σπονδυλικού σωλήνα [2,24,25,41]. Έχουν αναφερθεί ακόμα και πιεστικά φαινόμενα στην κάτω κοίλη φλέβα από μεγάλα οστεόφυτα της ΟΜΣΣ [26,46].

Επιπλοκές

Οι ασθενείς με DISH έχουν υψηλό κίνδυνο καταγμάτων μετά από μικρής ενέργειας κακώσεις [42,43]. Τα κατάγματα αυτά χαρακτηρίζονται ιδιαίτερα επικίνδυνα όταν αφορούν τη σπονδυλική στήλη λόγο καθυστερημένης διάγνωσης και υψηλού ποσοστού άμμεσων και έμμεσων επιπλοκών. Τα παραπάνω κατάγματα είναι αποτέλεσμα των αγκυλοποιητικών διεργασιών των απώτερων και εγγείς σπονδύλων. Λειτουργούν ως μοχλοί και μεταδίδουν την ενέργεια κατά τον τραυματισμό στους σπονδύλους [27-29]. Κατάγματα από υπερέκταση είναι συχνά και εκδηλώνονται στους μεσοσπονδύλιους δίσκους και στη μεσότητα του σώματος του σπονδύλου [27-28]. Ο έλεγχος των επιπλοκών αυτών συμπεριλαμβάνει εκτός από τη συμβατική ακτινογραφία την αξονική και την μαγνητική τομογραφία.

Υψηλό ρίσκο για σοβαρές νευρολογικές επιπλοκές επιφέρουν και οι παραμορφώσεις του σπονδυλικού σωλήνα της αυχενικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης και οι διαφοροποιήσεις στον άξονα και την κινητικότητα της. Οι κακώσεις από υπερέκταση στην ΑΜΣΣ είναι συχνές. Έχουν παρατηρηθεί κατάγματα του οδόντα από υπεξάρθρημα του άτλαντα εάν και δεν είναι απόλυτα συσχετισμένο με την DISH [30]. Ακόμα και τραύματα χαμηλής ενέργειας μπορούν να προκαλέσουν κατάγματα στην ΑΜΣΣ σε ασθενείς που πάσχουν από τη διαταραχή, με υψηλό ποσοστό νευρολογικών επιπλοκών ακόμα και θάνατο [9]. Δυστυχώς η διάγνωση έρχεται καθυστερημένα και συνήθως μετά την αναγνώριση των νευρολογικών επιπλοκών [9]. Η αστάθεια της σπονδυλικής στήλης είναι το αποτέλεσμα της συνδεσμικής αποδυνάμωσης αυτής, εξαιτίας της οστεοποίησης και των δυνάμεων μοχλών που εξασκούνται στα ενδιάμεσα σπονδυλικά σώματα της διαταραχής. Ο βαθμός αστάθειας δεν μπορεί να καθοριστεί από τα ακτινολογικά ευρήματα. Μεγαλύτερη ευκρίνεια στην κατάσταση της σπονδυλικής στήλης σε ότι αφορά κατάγματα και κακώσεις μπορεί να επιτευχθεί με αξονική και μαγνητική τομογραφία. Η έλξη στην αυχενική μοίρα μπορεί να επιφέρει κάκωση και ρήξη των συνδέσμων και θα πρέπει να εφαρμόζεται με ιδιαίτερη προσοχή. Η ανοιχτή ανάταξη και εσωτερική οστεοσύνθεση προτείνεται για την προφύλαξη και την επιβράδυνση των νευρολογικών επιπλοκών. Προεχγειρητικά η σπονδυλική στήλη έχει ένα βαθμό δυσκαμψίας και εμφανίζει συνοστεοτικά στοιχεία χωρίς παρόλα ταύτα να θυσιάζεται η κινητικότητα της. Αυτό μπορεί να προσφέρει μεγαλύτερη οπίσθια σταθερότητα στη σπονδυλική στήλη. Στους 20 ασθενείς με κατάγματα ΑΜΣΣ και DISH που μελετήθηκαν, η θνησιμότητα μετεγχειρητικά ήταν 15% και μετά από συντηρητική αγωγή 67% [9].

Εξωσπονδυλικές εκδηλώσεις

Οι πρώτες αναφορές είναι από τυχαία ευρήματα εξωσπονδυλικών εκδηλώσεων της DISH και ειδικότερα σε τενοντίτιδα και ενθεσόφυτα, δηλαδή οστεοποιήσεις στα σημεία πρόσφυσης των τενόντων, των συνδέσμων και της αρθρικής κάψας. Διάφορες αρθρώσεις μπορούν να εμπλακούν και πολλοί ασθενείς παρουσιάζουν διάχυτη μορφή της διαταραχής όπως και στη ρευματοειδή μυαλγία [2,46]. Συνοδευόμενη περιοστίτιδα στο σημείο πρόσφυσης του συνδέσμου ή του τένοντα συχνά παρατηρείται. Χαρακτηριστικό γνώρισμα της DISH είναι ότι οι αλλοιώσεις εμφανίζονται αμφοτερόπλευρα και συμμετρικά. Η πύελος και οι αρθρώσεις της, το ισχίο, η επιγονατίδα, η πτέρνα και το ωλέκρανο συχνά εμφανίζουν οστέινες άκανθες [20,21,38,41,42,46].

Πύελος

Τα συχνότερα ευρήματα είναι τα ενθεσόφυτα στη λαγόνιο πτέρυγα και το ισχιακό κύρτωμα καθώς και οστεοποιήσεις στον οσφυολαγόνιο και ισχιοιερό σύνδεσμο [31]. Περιαρθρικά οστεόφυτα στην ιερολα-

γόνια άρθρωση, στην ηβική σύμφυση και στην άρθρωση του ισχίου είναι συχνά [1]. Ενδοαρθρική και περιαρθρική αγκύλωση σπάνια παρατηρείται. Διάβρωση στις ιερολαγόνιες αρθρώσεις και αλλοιώσεις των συνδέσμων της άρθρωσης χαρακτηρίζουν την αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα αλλά σπάνια παρατηρούνται στην DISH. Οστεοποίηση του θυλάκου της άρθρωσης είναι συχνό φαινόμενο και μπορεί να παρατηρηθεί σε αξονικές προβολές κατά την ακτινολογική εκτίμηση [18,19,39]. Ενώ οι αλλοιώσεις στην ιερολαγόνια άρθρωση διαφοροδιαγνώσκουν την DISH από άλλες παθήσεις, η γεφύρωση ή μη με οστεόφυτα στην ιερολαγόνια άρθρωση θέτει την υποψία για την διαταραχή [32]. Τα παραπάνω ευρήματα δεν χρήζουν χειρουργικής αντιμετώπισης.

Ισχίο

Είναι ελάχιστα τα περιστατικά στα οποία συναντάμε αλλοιώσεις στο ισχίο. Μπορεί να παρατηρηθεί περιαρθρική οστεοσύνθεση με ανέπαφες τις αρθρικές επιφάνειες, υπεροστέωση με μείωση του ενδοαρθρικού διαστήματος και οστεονέκρωση [2]. Δεν έχει ακόμα καθοριστεί ποιες από τις παραπάνω αλλοιώσεις είναι συνδεδεμένες με την DISH. Ασθενείς με την διαταραχή αυτή και με βαριάς μορφής αλλοιώσεις της άρθρωσης οδηγούνται στην αρθροπλαστική αντικατάσταση και έχουν μεγάλο ρίσκο έκτοπης οστεοποίησης [2,33-35]. Έχει αναφερθεί ότι η παραπάνω επιπλοκή μπορεί να αντιμετωπισθεί με προεχγειρητική ακτινοβολία και με τη χρήση κουμαρινικών σε μετεχγειρητική περίοδο [33,34]. Σε μία μελέτη παρατηρήθηκε ότι η έκτοπη οστεοποίηση είναι πιο συχνή σε άτομα με DISH (56%) σε σχέση με άλλα χωρίς (39%) [34,35].

Γόνατο

Οι Resnick και οι συνεργάτες παρατήρησαν ότι η συμμετοχή του γόνατος σε ασθενείς με DISH κυμαίνεται σε ένα ποσοστό 29% σε σχέση με τον πληθυσμό ελέγχου 5%. Οστεοποίηση των τενόντων μπορεί να συνοδεύει την οστεοποίηση της επιγονατίδας στους πόλους. Μια προβαλλόμενη άκανθα στην κνήμη είναι συχνό εύρημα. Σύνδεση μεταξύ οστεοαρθρίτιδας και DISH δεν έχει παρατηρηθεί [1,2].

Πόδι και ποδοκνημική άρθρωση

Τουλάχιστον το 70% των ασθενών με DISH παρουσιάζουν διαταραχές στο πόδι και την ποδοκνημική άρθρωση [2,36]. Οποιοδήποτε οστάριο του ποδιού μπορεί να εμφανίσει οστεόφυτα και οστεοποίηση των πολλαπλών συνδέσμων και τενόντων που προσφύονται σε αυτά. Η άκανθα της πτέρνης είναι πολύ συχνή και τη συναντάμε σε ένα ποσοστό 76% σε ασθενείς με τη διαταραχή και 19% στον πληθυσμό ελέγχου [2,36]. Οστεοποίηση του αχίλλειου τένοντα είναι συχνή. Ο Garber υποστηρίζει ότι η οστεοποίηση του αχίλλειου τένοντα πρέπει να θέτουν την υποψία της διαταραχής. Ενθεσόφυτα μπορεί να παρατηρηθούν στο σκαφοειδές και στο κυβοειδές οστό και στη βάση του 5ου μεταταρσίου [1].

Ώμος

Οστεόφυτα μπορούν να διαγνωστούν στο δελτοειδή καθώς και στο μείζον και ελάσσων βραχιόνιο όγκωμα. Επίσης εμφανίζονται σημεία υπεροστέωσης στην κάτω επιφάνεια της ομωγλεινοειδούς απόφυσης και στο έξω τριτημόριο της κλείδας καθώς και στα σημεία πρόσφυσης του κορακοκλειδικού συνδέσμου [1]. Αυτές οι ακτινολογικές διαταραχές προκαλούν άλγος, δυσκαμψία και δυσκινησία. Πρωτογενής οστεοαρθρίτιδα του ώμου είναι σπάνια. Η κλινική εκτίμηση, η ακτινολογική διερεύνηση και το ιστορικό του ασθενή μπορεί να οδηγήσουν στην DISH. Η θεραπεία είναι συμπτωματική με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη και φυσιοθεραπεία.

Αγκώνας

Άκανθες στο ωλέκρανο παρατηρούνται συχνά σε ασθενείς με DISH και σε ποσοστό 48% (πληθυσμός ελέγχου 10%) [2]. Οστεοποίηση μπορεί να ενδιαφέρει και το περιφερικό έσω βραχιόνιο. Οι ασθενείς με συνδεσμόφυτα είναι κλινικά συμπτωματικοί [2]. Ανωμαλίες στις αρθρικές επιφάνειες της κερκιδωλένικης άρθρωσης και επικονδυλίτιδα έχουν παρατηρηθεί. Η θεραπεία είναι συμπτωματική.

Χέρι και καρπός

Παρατηρείται λέπτυνση του φλοιού, υπεροστέωση και σχηματισμός άκανθων περιαρθρικά των μετακαρπίων κεφαλών. Υπερτροφία των μαλακών μορίων και του χόνδρινου ιστού δεν είναι σπάνια στην ακρομεγαλία αλλά δεν παρατηρείται στην DISH. Οστεοαρθριτικά φαινόμενα παρατηρούνται στις φαλλαγο-φαλλαγγικές αρθρώσεις. Ανωμαλίες στην πρόσφυση των μεσόστεων μεμβρανών και στην κερκιδοωλένια άρθρωση έχουν περιστασιακά παρατηρηθεί.

Διάγνωση

Η διαφορική διάγνωση μεταξύ σπονδυλοφύτωσης και ραχιαλγίας συμπεριλαμβάνει πολλές ασθένειες με υπερπαραγωγή οστίτη ιστού [2,17,18,20].

1. DISH
2. Εκφυλιστική σπονδυλίτιδα
3. Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα

4. Ακρομεγαλία
5. Υπερπαραθυροειδισμός
6. Φθορίωση
7. Σπονδυλική στήλη Charcot
8. Στερνοπλευροκλειδική υπεροστέωση
9. Ενδοσπονδυλική οστεοχόνδρωση
10. Σπονδυλίτιδες
11. Παχυδερμοπεριοστέωση
12. Ψευδοουριχαιμία
13. Οστεομαλακία
14. Οροαρνητικές σποδυλοαθρίτιδες

Το ιστορικό του ασθενή, ο εντοπισμός και η φύση του σε ότι αφορά το ραχιαίο άλγος είναι σημαντικά. Το ραχιαίο άλγος με έντονο και οξύ χαρακτήρα κατά την έναρξη του δε σημαδεύει την DISH. Η συμμετοχή εξωσπονδυλικών εστιών μπορεί να θέσει την υποψία. Δεν υπάρχουν εργαστηριακές εξετάσεις που να βοηθούν την διαφοροδιάγνωση. Όταν η υποψία για τη διαταραχή τίθεται, θα πρέπει να εκτελείτε ακτινογραφικός έλεγχος που να συμπεριλαμβάνει την θωρακική μοίρα της σπονδυλικής στήλης. Η παραπάνω ενδείκνυται και για την παρακολούθηση της νόσου στον γενικό πληθυσμό [20]. Η οσφυϊκή μοίρα συμπεριλαμβάνεται στον ακτινολογικό έλεγχο και είναι η περιοχή που αναφέρεται από τον ασθενή ως και επώδυνη. Η απεικόνιση των ιερολαγόνιων βοηθάει στην διαφοροδιάγνωση με τις σπονδυλοαρθροπάθειες. Άλλες περιοχές που μπορούν να αναφερθούν ως επώδυνες είναι οι αγκώνες, οι ιερολαγόνιες αρθρώσεις και η ΑΜΣΣ. Σε μη τραυματικές περιπτώσεις το σπινθηρογράφημα δε βοηθάει.

Η αναγνώριση αυτής της διαταραχής είναι σημαντική για τον ασθενή διότι δίνει μια εξήγηση στη συμπτωματολογία του. Με μια απλή ακτινογραφία τίθεται εύκολα η διάγνωση και η απάντηση στα ερωτήματα του ασθενή. Μετά τη διάγνωση της DISH πρέπει να εκτιμηθούν και οι πιθανές επιπλοκές της διαταραχής. Ακόμα και το πιο μικρό τραύμα πρέπει να εκτιμηθεί με ακτινογραφίες, αξονική τομογραφία, μυελογραφία με αξονική και μαγνητική τομογραφία. Η υποψία και μόνο για ενδοκαναλική στένωση δικαιολογεί εξίσου μια επιθετική διερευνητική προσέγγιση. Η δυσφαγία δικαιούται διερεύνησης με ακτινογραφίες ΑΜΣΣ και βαριούχο γεύμα. Γαστρεντερολογική και ωτορινολαρυγγολογική εκτίμηση είναι απαραίτητη και συνδέει πιο συχνά τη δυσφαγία με την DISH παρά με κάποια κακοήθεια. Ενδοσκοπική διερεύνηση είναι χρήσιμη στη διαφοροδιάγνωση. Η αξονική τομογραφία παρουσιάζει εύκολα τα χαρακτηριστικά της διαταραχής [42,43]. Η συμμετοχή των διαποφυσιακών και ιερολαγόνιων αρθρώσεων είναι ιδιαίτερα εμφανής και η οστεοποίηση του πρόσθιου επιμήκη συνδέσμου απεικονίζεται καθαρά. Επίσης είναι εμφανής και η διπλή ζώνη που σχηματίζεται από των οστεοποιημένο σύνδεσμο και τα σπονδυλικά σώματα.5 Η συμμετοχή του οπίσθιου επιμήκη και ωχρού συνδέσμου μπορούν να επιφέρουν στένωση του μυελικού καναλιού και ριζίτιδα [8,15,16].

Θεραπευτική προσέγγιση

Η θεραπεία στη διαταραχή συμπεριλαμβάνει συμπτωματική αγωγή και σπανιότερα χειρουργικές παρεμβάσεις, ιδιαίτερα σε συγκεκριμένες επιπλοκές. Σε ασθενείς με μόνο το άλγος στη ράχη και ενθεσοπάθειες, η κινησιοθεραπεία, η φυσιοθεραπεία, η αγωγή με μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα και διφωσφονικά αποτελούν την συμπτωματική αγωγή [42,43]. Γενικότερα η χειρουργική αντιμετώπιση δεν ενδείκνυται παρά μόνο σε ειδικές περιπτώσεις όπως κατάγματα, στένωση, κακοήθειες, φλεγμονές. Συχνά το άλγος δεν οδηγεί σε ακινητοποίηση του ασθενή εκτός από τη σπάνια εκείνη κατάσταση όπου η διαταραχή επιφέρει νευρολογική συμμετοχή και συμπτωματολογία. Πιθανότατα η αγκύλωση προλαμβάνει αυτές τις καταστάσεις [43].

Correspondence
P. Karabinas,
Kirinias 2, 15669 Papagos,
Athens, Greece
E-mail: karapana@yahoo.com

Αλληλογραφία:
Π. Καραμπίνας,
Κυρήνειας 2,
15669 Παπάγος, Αθήνα
E-mail: karapana@yahoo.com

Βιβλιογραφία

1. Resnick D, Shaul SR, Robins JM (1975). Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH): Forestier's disease with extraspinal manifestations. Radiology 115:513-524.
2. Resnick D, Niwayama G. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH): Ankylosing hyperostosis of Forestier and Rotes-Querol, in Resnick D (ed): Diagnosis of Bone and Joint Disorders, 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1995, vol 3, p. 1463-1495.
3. Vezyroglou G, Mitropoulos A, Kyriazis N, Antoniadis C (1996). A metabolic syndrome in diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: A controlled study. J Rheumatol 23:672-676.
4. Mata S, Fortin PR, Fitzcharles MA, et al (1997). A

controlled study of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: Clinical features and functional status. Medicine (Baltimore) 76:104-117.
5. European Journal of Radiology 27 (1998) S7-S11 Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis Mario Cammisa, Antonio De Serio, Giuseppe Guglielmi Diagnostic Imaging Department, IRCCS Casa Sollie6o della Sofferenza, V. le Cappuccini, 71013 S. Gio6anni Rotondo (FG), Italy.
6. Matteucci BM (1995). Metabolic and endocrine disease and arthritis. Curr Opin Rheumatol 356-358.
7. Weinfeld RM, Olson PN, Maki DD, Griffiths HJ (1997). The prevalence of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH) in two large American Midwest metropolitan hospital populations. Skeletal Radiol 26:222-225.
8. Huang TS, Msu RW, Liao YS, Shih HN, Chen YS (1997). A rare neurological presentation due to ossification of the posterior longitudinal ligament of the thoracic spine and ankylosing spondylitis: case report. Spinal Cord 35:550-553.
9. Meyer PR Jr (1999). Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis in the cervical spine. Clin Orthop 359:49-57.
10. Weinfeld RM, Olson PN, Maki DD, Griffiths HJ (1997). The prevalence of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH) in two large American Midwest metropolitan hospital populations. Skeletal Radiol 26:222-225.
11. Kritzer RO, Rose JE (1988). Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis presenting with thoracic outlet syndrome and dysphagia. Neurosurgery 22(6 pt1):1071-1074.
12. Davies RP, Sage MR, Brophy BP (1989). Cervical osteophyte induced dysphagia. Australas Radiol 33:223-225.
13. Fahrer H, Markwalder T (1988). Dysphagia caused by diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. Clin Rheumatol 7:117-121.
14. Burkus JK (1988). Esophageal obstruction secondary to diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. Orthopedics 11:717-720.
15. Kibel SM, Johnson PM (1987). Surgery for osteophyte-induced dysphagia. J Laryngol Otol 101:1291-1296.
16. Reisner A, Stiles RG, Tindall SC (1990). Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis causing acute thoracic myelopathy: A case report and discussion. Neurosurgery 26:507-511.
17. Wilson FMA, Jaspan T (1990). Thoracic spinal cord compression caused by diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH). Clin Radiol 42:133-135.
18. Carile L, Verdone F, Aiello A, Buongusto G (1989). Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis and situs viscerum inversus. J Rheumatol 16:1120-1122.
19. Lee S, Coel M, Ko J, Edwards J (1993). Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis can resemble metastases on bone scan. Clin Nucl Med 18:791-792.
20. Mata S, Hill RO, Joseph L, et al (1993). Chest radiographs as a screening test for diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. J Rheumatol 20:1905-1910.
21. Stechison MT, Tator CH (1990). Cervical myelopathy in diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: Case report. J Neurosurg 73:279-282.
22. Gay I, Elidan J (1988). Dysphonia caused by Forestier's disease. Ann Otol Rhinol Laryngol 97(3 pt1):275-276.
23. Palmer JHM, Ball DR (2000). Awake tracheal intubation with the intubating laryngeal mask in a patient with diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. Anaesthesia 55:70-74.
24. Leroux JL, Legeron P, Moulinier L, et al (1992). Stenosis of the lumbar spinal canal in vertebral ankylosing hyperostosis. Spine 17:1213-1218.
25. Karpman RR, Weinstein PR, Gall EP, Johnson PC (1982). Lumbar spinal stenosis in a patient with diffuse idiopathic skeletal hypertrophy syndrome. Spine 7:598-603.
26. Scapinelli R (1997). Compression of the inferior vena cava due to diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. Rev Rhum Engl Ed 64:198-201.
27. Paley D, Schwartz M, Cooper P, Harris WR, Levine AM (1991). Fractures of the spine in diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. Clin Orthop 267:22-32.
28. Burkus JK, Denis F (1994). Hyperextension injuries of the thoracic spine in diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: Report of four cases. J Bone Joint Surg Am 76:237-243.
29. Mody GM, Charles RW, Ranchod HA, Rubin DL (1988). Cervical spine fracture in diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. J Rheumatol 15:129-131.
30. Oostveen JCM, van de Laar MAFJ, Tuynman FHB (1996). Anterior atlantoaxial subluxation in a patient with diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. J Rheumatol 23:1441-1444.
31. Haller J, Resnick D, Miller CW, et al (1989). Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: Diagnostic significance of radiographic abnormalities of the pelvis. Radiology 172:835-839.
32. Durback MA, Edelstein G, Schumacher HR Jr (1988). Abnormalities of the sacroiliac joints in diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: Demonstration by computed tomography. J Rheumatol 15:1506-1511.

33. Pellegrini VD Jr, Gregoritch SJ (1996). Preoperative irradiation for prevention of Theodore A. Belanger, MD, and Dale E. Rowe, MD Vol 9, No 4, July/August 2001 267 heterotopic ossification following total hip arthroplasty. J Bone Joint Surg Am 78:870-881.
34. Guillemin F, Mainard D, Rolland H, Delagoutte JP (1995). Antivitamin K prevents heterotopic ossification after hip arthroplasty in diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: A retrospective study in 67 patients. Acta Orthop Scand 66:123-126.
35. Fahrer H, Koch P, Ballmer P, Enzler P, Gerber N (1988). Ectopic ossification following total hip arthroplasty: Is diffuse idiopathic skeletal hyperostosis a risk factor? Br J Rheumatol 27:187-190.
36. Garber EK, Silver S (1982). Pedal manifestations of DISH. Foot Ankle 3:12-16.
37. Jones MD, Pais MJ, Omija B (1988). Bony overgrowths and abnormal calcifications about the spine. Radiol Clin North Am 26:1213-34.
38. Rotes Querol J (1996). Clinical manifestations of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH). Br J Rheumatol 5:193-1194.
39. Resnick D (1985). Degenerative disease of the vertebral column. Radiology 156:3-14.
40. Pappone N, Di Girolamo C, Del Puente A, Scarpa R, Oriente P (1996). Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH): a retrospective analysis. Clin Rheumatol 15:121-124.
41. Sharon G (2004). Diffuse Idiopathic Skeletal Hyperostosis-Forestier's Disease. Childs Orthopaedic Nursing 23(6):375.
42. Sarzi-Puttini P, Atzeni F (2004). New developments in our understanding of DISH (diffuse idiopathic skeletal hyperostosis). Curr Opin Rheumatol 16:287-292.
43. Belanger TA, Rowe DE (2001). Diffuse Idiopathic Skeletal Hyperostosis: Musculoskeletal Manifestations. J Am Acad Orthop Surg 9:258-267.
44. Weinfeld RM, Olson PN, Maki DD, Griffiths HJ (1997). The prevalence of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH) in two large American Midwest metropolitan hospital populations. Skeletal Radiol 26:222-225.
45. Kiss C, Szilagyi M, Paksy A, Poor G (2002). Risk factors for diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: a case-control study. Rheumatology 41:27-30.
46. Editorials Clinical Manifestations of Diffuse Idiopathic Skeletal Hyperostosis "DISH# British Journal of Rheumatology.
47. Mader R (2002). Clinical manifestations of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis of the cervical spine. Semin Arthritis Rheum 32(2):130-135.
48. Ehara S, Shimamura T, Nakamura R, Yamazaki K (1998). Paravertebral ligamentous ossification: DISH, OPLL and OLF. Eur J Radiol 27(3):196-205.

ΟΣΤΟΥΝ (2009) 20 (3): 185-189 Ανασκόπηση

Προϊούσα οστεοποιός ινοδυσπλασία

Σ.Π. ΓΑΛΑΝΑΚΟΣ[1], Α.Φ. ΜΑΥΡΟΓΕΝΗΣ[2], Γ.Π. ΚΟΛΛΙΑΣ[3], Γ. ΤΡΙΑΝΤΑΦΥΛΛΟΠΟΥΛΟΣ[3], Δ.Σ. ΚΟΡΡΕΣ[3], Π.Ι. ΠΑΠΑΓΓΕΛΟΠΟΥΛΟΣ[2]

[1] Δ' Ορθοπαιδική Κλινική, Νοσοκομείο ΚΑΤ
[2] Α' Ορθοπαιδική Κλινική, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα, Ελλάδα
[3] Γ' Ορθοπαιδική Κλινική, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα, Ελλάδα

Περίληψη

Η προϊούσα οστεοποιός ινοδυσπλασία (ΠΟΙ) αποτελεί μια σπάνια γενετική πάθηση με συγγενείς σκελετικές δυσπλασίες και προοδευτική έκτοπη οστεοποίηση. Η κορύφωση των κλινικών επεισοδίων της νόσου σχετίζεται με τον τραυματισμό μαλακών μορίων οδηγώντας σε προοδευτική ακινητοποίηση. Πρόσφατα, μια επαναλαμβανόμενη μετάλλαξη στο γλυκίνη-σερίνη πεδίο ενεργοποίησης του υποδοχέα ακτιβίνης τύπου ΙΑ (ACVR1), μια οστική μορφογενετική πρωτεΐνη (BMP) - υποδοχέας τύπου Ι, αναφέρθηκε σε όλες τις σποραδικές περιπτώσεις αλλά και στην ίδια οικογένεια, στην τυπική μορφή της FOP. Η ανακάλυψη του γονιδιώματος σηματοδοτεί ένα σημαντικό στοιχείο στην κατανόηση της πάθησης, οδηγώντας στην ανάπτυξη φαρμακευτικών ουσιών που παρεμβαίνουν στη διαβίβαση σήματος του μετατρεπτικού αυξητικού παράγοντα – βήτα (TGF-beta/BMP) και στην δημιουργία ανασταλτικών παραγόντων μεταγωγής σημάτων μορίων του ACVR1/ALK2. Η παρούσα αντιμετώπιση περιλαμβάνει την έγκαιρη διάγνωση, την επιμελή αποφυγή ιατρογενούς κάκωσης των μαλακών μορίων και τη συμπτωματική αλλά και τη χειρουργική προσέγγιση. Η αποτελεσματική θεραπεία για τη FOP μπορεί ενδεχομένως να βασιστεί σε μελλοντικές παρεμβάσεις που εμποδίζουν τη σηματοδότηση του ACVR1/ALK2.

Λέξεις κλειδιά: Προϊούσα οστεοποιός ινοδυσπλασία (ΠΟΙ), Γλυκίνη-σερίνη υποδοχέας ακτιβίνης τύπου ΙΑ (ACVR1), Έκτοπη οστεοποίηση

Fibrodysplasia ossificans progressiva

S.P. GALANAKOS[1], A.F. MAVROGENIS[2], G.P. KOLLIAS[3], G. TRIANTAFYLLOPOULOS[3], D.S. KORRES[3], P.J. PAPAGELOPOULOS[2]

[1] Fourth Department of Orthopaedics, KAT Hospital, Athens, Greece
[2] First Department of Orthopaedics, Athens University Medical School, Athens, Greece
[3] Third Department of Orthopaedics, Athens University Medical School, Athens, Greece

Summary

Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) is a rare genetic condition of congenital skeletal malformations and progressive heterotopic ossification. Episodic disease flare-ups are precipitated by soft tissue injury, and immobility is cumulative. Recently, a recurrent mutation in activin receptor IA/activin-like kinase 2 (ACVR1/ALK2), a bone morphogenetic protein (BMP) type I receptor, was reported in all sporadic and familial cases of classic FOP, making this one of the most highly specific disease-causing mutations in the human genome. The discovery of the FOP gene establishes a critical milestone in understanding FOP, reveals a highly conserved target for drug development in the transforming growth factor (TGF)-beta/BMP signalling pathway, and compels therapeutic approaches for the development of small molecule signal transduction inhibitors for ACVR1/ALK2. Present management involves early diagnosis, assiduous avoidance of iatrogenic harm, and symptomatic amelioration of painful flare-ups. Effective therapies for FOP may potentially be based on future interventions that block ACVR1/ALK2 signalling.

Keywords: Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP), Activin receptor IA/activin-like kinase 2 (ACVR1/ALK2), Heterotopic ossification

Ιστορική αναδρομή

Η προϊούσα οστεοποιός ινοδυσπλασία (ΠΟΙ) είναι μια σπάνια αυτοσωματική επικρατούσα διαταραχή του συνδετικού ιστού που χαρακτηρίζεται από συγγενείς δυσπλασίες και προοδευτική έκτοπη οστεοποίηση γραμμωτών μυών και συνδετικού ιστού [1] (Εικόνα 1).

Περιγράφτηκε για πρώτη φορά το 1692 από τον Patin, και πιο λεπτομερώς το 1740 από τον Freke. Πιο πρόσφατα, το 2006, οι Frederick K και συν. έχοντας ταυτοποιήσει πολλές από τις πρωτεΐνες που συμμετέχουν στην παθογένεια της ασθένειας αναγνώρισαν την υπεύθυνη γονιδιακή μετάλλαξη [2].

Επιδημιολογία και γενετική

Η συχνότητα της ΠΟΙ είναι περίπου 1 με 2 εκατομμύρια του πληθυσμού παγκοσμίως χωρίς φυλε-

Εικ. 1. Μεγάλου βαθμού ανάπτυξη έκτοπης οστεοποίησης σε ασθενής με προϊούσα οστεοποιό ινοδυσπλασία.

τική, εθνική, αναλόγως φύλου ή γεωγραφική κατανομή [3]. Το χαρακτηριστικό επώδυνο οίδημα των μυών που εξελίσσεται σε οστεοποίηση αρχίζει από την παιδική ηλικία, και μπορεί να προκληθεί από χειρουργικό τραύμα, τραυματισμό των μαλακών μορίων, ενδομυϊκούς εμβολιασμούς, ενέσεις για οδοντιατρικές επεμβάσεις ή γριππώδεις ιογενείς συνδρομές [4,5].

Το 2006 οι Shore και συν. [6] χαρτογράφησαν την ΠΟΙ στο χρωμόσωμα 2q23-24 με ανάλυση των χημικών δεσμών και ταυτοποιώντας μια αντίστοιχη ετερόζυγη μετάλλαξη (617G-A; R206H) στο γλυκίνη-σερίνη πεδίο ενεργοποίησης του υποδοχέα ακτιβίνης τύπου ΙΑ (ACVR1), μια οστική μορφογενετική πρωτεΐνη (BMP) - υποδοχέας τύπου Ι, σε όλα τα προσβαλλόμενα άτομα που εξετάστηκαν.

Η ACVR1 αποτελείται από 509 αμινοξέα και στην ΠΟΙ η ιστιδίνη έχει αντικατασταθεί από αργινίνη στη θέση 206 σε όλα τα προσβαλλόμενα άτομα. Η ACVR1 είναι μια σημαντική μορφογενετική πρωτεΐνη των οστών που λειτουργεί ως σηματοδότης στα χονδροκύτταρα των αυξητικών πλακών των αναπτυσσόμενων οστών, κυρίως στα χέρια και τα πόδια, καθώς και στα κύτταρα των σκελετικών μυών.

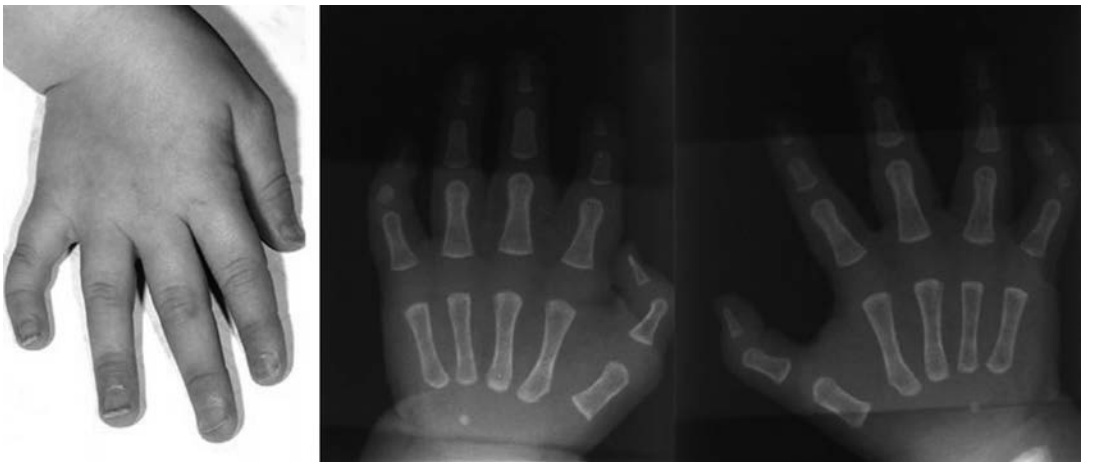
Εικ. 2. Χαρακτηριστική συγγενής ανωμαλία του μεγάλου δακτύλου (βλαισός μεγάλος δάκτυλος).

Κλινικά χαρακτηριστικά και διάγνωση

Υπάρχουν χαρακτηριστικά κλινικά γνωρίσματα: οιδήματα ομοιάζοντα με όγκο στο κεφάλι, τράχηλο, ράχη ή ώμους και χαρακτηριστικές συγγενείς αμφοτερόπλευρες ανωμαλίες του μεγάλου δακτύλου του ποδιού, αναφέρονται στο 79-100% των ασθενών σε μια μελέτη [7] (Εικόνα 2).

Τέσσερις υποτύποι ανωμαλιών του μεγάλου δακτύλου έχουν διαπιστωθεί:

- Ο πιο συχνός έχει την εμφάνιση συγγενούς βλαισού μεγάλου δακτύλου αλλά το δάκτυλο έχει στην πραγματικότητα μόνο μία φάλαγγα η οποία συχνά παρεκκλίνει πλαγίως στην μεταταρσοφαλαγγική άρθρωση. Η μονή φάλαγγα είναι κλινικά εμφανής από την έλλειψη δερματικής πτυχής και γίνεται εμφανής στις απλές ακτινογραφίες. Ευρήματα συγγενούς βλαισού μεγάλου δακτύλου πρέπει να εγείρουν την πιθανότητα ΠΟΙ έτσι ώστε η διάγνωση να μην καθυστερεί και να αποφεύγονται ακατάλληλες θεραπευτικές προσεγγίσεις και μη απαραίτητες παρεμβατικές διαδικασίες όπως η βιοψία [8,9].
- Μεγάλος δάκτυλος φυσιολογικού μεγέθους, ο οποίος όμως γίνεται δύσκαμπτος από την πρώιμη παιδική ηλικία και παρουσιάζει προοδευτική αρθρόδεση με την πάροδο της ηλικίας.
- Μεγάλος δάκτυλος κλινικά και ακτινογραφικά φυσιολογικός στην πρώιμη παιδική ηλικία που γίνεται άκαμπτος κατά την δεύτερη δεκαετία λόγω οστεοφύτων.
- Άκρος πόδας στον οποίο όλα τα δάκτυλα παρουσιάζουν ποικίλες δυσπλασίες με ταυτόχρονες παρόμοιες ανωμαλίες παρούσες και στα δάκτυλα της άκρας χειρός.



Εικ. 3. Κλινική και ακτινολογική εικόνα κλινοδακτυλίας του πέμπτου δακτύλου της άκρας χειρός.

Διαμαρτίες διάπλασης της άκρας χειρός, συμπεριλαμβανομένων βραχέος πρώτου μετακαρπίου και βραχείας μέσης φάλαγγας του πέμπτου δακτύλου με κλινοδακτυλία εμφανίζονται σε ποσοστό άνω του 40% των ασθενών (Εικόνα 3) [7,9,10]. Άλλες ακτινολογικές ανωμαλίες που αναφέρθηκαν και περιλαμβάνουν βραχείς και πλατείς αυχένες μηριαίων απαντώνται σε πάνω από 50% των ασθενών. Σε ασθενείς στους οποίους έγιναν ακτινογραφίες της αυχενικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης σε πρώιμη παιδική ηλικία, συχνά παρατηρήθηκαν ανώμαλοι αυχενικοί σπόνδυλοι με μικρά σώματα, μεγάλους αυχένες και μεγάλες ακανθώδεις αποφύσεις.

Διάγνωση

Συχνά διαλάθει διάγνωσης στην πρώτη εμφάνιση της νόσου. Μελέτες αρχικά ανέφεραν λανθασμένες διαγνώσεις στο 87% των ατόμων με ΠΟΙ. Ο μέσος χρόνος από την έναρξη των συμπτωμάτων μέχρι τη σωστή διάγνωση ήταν 4.1 έτη και ο μέσος αριθμών ειδικών στους οποίους απευθύνθηκαν πριν τη σωστή διάγνωση της ΠΟΙ ήταν 6[4]! Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει: λεμφαδενοπάθεια, σύνδρομο Klippel-Feil, φυματίωση, μετατραυματική οστεοποιός μυοσίτιδα, ραιβόκρανο, αιμορροφιλία, σκληρόδερμα και μεταμηνιγγική δυσκαμψία (Εικόνες 2 και 3) [11].

Τα αποτελέσματα της βιοψίας των πρώιμων αλλοιώσεων μπορεί να παρερμηνευτούν ως ινωμάτωση ή σάρκωμα προτού την ακτινολογική εμφάνιση οστεοποίησης. Ακτινολογικές μελέτες των προ-οστικών αλλοιώσεων των μαλακών μορίων σε πρώιμο στάδιο της ΠΟΙ έδειξαν εμπλουτισμό με σκιαγραφικό στην CT και την MRI, μιμούμενες όγκο μαλακών ιστών. Οι Hagiwara και συν. [12] βρήκαν ότι η εικόνα εξάπλωσης κατά μήκος του επιπέδου των **περιτονιών** στη MRI ήταν ένα μοναδικό χαρακτηριστικό και η διάγνωση της ΠΟΙ πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν ακόμα και όταν δεν υπάρχει έκτοπη οστεοποίηση.

Είναι σημαντικό ότι η λανθασμένη διάγνωση και η ακατάλληλη θεραπεία μπορεί να καταλήξουν σε μόνιμη απώλεια της κινητικότητας ως αποτέλεσμα χειρουργικών παρεμβάσεων που δυνητικά να οδηγήσουν σε μετατραυματική οστεοποίηση [8].

Συντηρητική θεραπεία

Δεν υπάρχει προς το παρόν θεραπεία για την ΠΟΙ και η αντιμετώπιση βασίζεται στην αρχή της αποφυγής περαιτέρω οστεοποίησης. Η αρχική θεραπεία εντούτοις πρέπει να αποσκοπεί στο να αποφευχθεί ο τραυματισμός των μαλακών ιστών και η βλάβη των μυών. Αυτό απλά σημαίνει πρόληψη των πτώσεων, αποφυγή ενδομυϊκών ενέσεων συμπεριλαμβανόμενων εμβολιασμών για διφθερίτιδα-τέτανο-κοκκύτη και ιδιαίτερες προφυλάξεις στην εκτέλεση οδοντιατρικής φροντίδας [13-15].

Η θεραπεία της ΠΟΙ περιορίζεται μερικώς λόγω δυσκολιών που προκύπτουν από την μελέτη μιας τόσο σπάνιας ασθένειας, αλλά επίσης και λόγω της εναλλασσόμενης κλινικής έκφρασης, γεγονός το οποίο κάνει την εκτίμηση νέων θεραπειών δύσκολη.

Οι πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες έχουν κατατάξει τα φάρμακα σε τρεις κατηγορίες, αλλά οι συγγραφείς αυτών των οδηγιών τονίζουν ότι δεν έχει αποδειχτεί κανένα φάρμακο ως σήμερα να τροποποιεί τη φυσική πορεία της ΠΟΙ [5].

Κατηγορία Ι

Τα κορτικοστεροειδή και τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη έχουν ευρέως χρησιμοποιηθεί στο παρελθόν σαν παράγοντες ελέγχου των συμπτωμάτων των οξέων συμπτωματικών επεισοδίων της ΠΟΙ χωρίς αναφορές σε ελπιδοφόρα κλινικά αποτελέσματα και ανεπιθύμητες ενέργειες.

Κατηγορία ΙΙ

Οι αναστολείς των λευκοτριενίων, οι σταθεροποιητές των μαστικών κυττάρων και τα αμινο-διφωσφονικά έχουν θεωρητικά εφαρμογή στην ΠΟΙ και μπορεί να είναι χρήσιμα σε επιλεγμένες περιπτώσεις. Έχουν λάβει έγκριση για την θεραπεία άλλων διαταραχών και έχουν περιορισμένες και καλά περιγραφείσες δράσεις.

Κατηγορία ΙΙΙ

Η θαλιδομίδη, αναστολείς αυξητικών παραγόντων του αγγειακού ενδοθηλίου (VEGF trap) είναι πειραματικοί παράγοντες και πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο σε εγκεκριμένες κλινικές μελέτες.

Χειρουργική αντιμετώπιση

Οι χειρουργικές επεμβάσεις στο μυοσκελετικό σύστημα των ασθενών με ΠΟΙ πρέπει όσο το δυνατό να αποφεύγονται. Αυτό όχι λόγω τεχνικών δυσκολιών αλλά γιατί, ενώ οι παρεμβάσεις αφαίρεσης του έκτοπου οστού και κινητοποίησης των αγκυλωτικών αρθρώσεων μπορεί προσωρινά να βελτιώσει την κατάσταση, το οστό ουσιαστικά θα ξανασχηματιστεί και μάλιστα σε μεγαλύτερο βαθμό από το αρχικό.

Οι ασθενείς με ΠΟΙ μπορεί εν τούτοις να χρειάζονται χειρουργική επέμβαση λόγω παθολογικών ευρημάτων από την κοιλιά. Αυτές οι επεμβάσεις πραγματοποιούνται χωρίς σχηματισμό οστού στο σημείο της επέμβασης [7]. Τα περισσότερα προβλήματα σχετίζονται με αναισθησιολογικούς χειρισμούς, καθώς οι ασθενείς με ΠΟΙ συχνά έχουν δύσκαμπτη αυχενική μοίρα της σπονδυλικής στήλης, κάνοντας τη διασωλήνωση δύσκολη. Οι ασθενείς επίσης μπορεί να έχουν πνευμονοπάθεια περιοριστικού τύπου λόγω του έκτοπου οστού και ως εκ τούτου μπορεί να ωφεληθούν από αναπνευστική αξιολόγηση πριν την αναισθησία [16].

Συμπέρασμα

Η ΠΟΙ είναι μια σπάνια πάθηση του μυοσκελετικού με την οποία πιθανώς δεν θα έρθουν αντιμέτωποι οι περισσότεροι ορθοπαιδικοί. Εντούτοις, δύο σημεία κλειδιά πρέπει να θυμάται κανείς. Πρώτον οι συγγενείς ανωμαλίες του μεγάλου δακτύλου πρέπει πάντα να εγείρουν την υποψία της ΠΟΙ και δεύτερον ότι δεν υπάρχει προς το παρόν γνωστή θεραπεία για τη νόσο αυτή. Επίσης η πρώτη γραμμή αντιμετώπισης περιλαμβάνει το να μην προκληθεί επιπλέον ζημία στους ασθενείς αποφεύγοντας χειρουργικές επεμβάσεις στο μυοσκελετικό σύστημα καθώς αυτό οδηγεί σχεδόν πάντα σε έκτοπη οστεοποίηση.

Correspondence
Spyridon P. Galanakos,
14-16 Trikalon str.,
11526 Ampelokipi, Athens, Greece
E-mail: spyros_galanakos@yahoo.gr

Αλληλογραφία:
Σπυρίδων Π. Γαλανάκος,
Τρικάλων 14-16,
11526 Αμπελόκηποι, Αθήνα
E-mail: spyros_galanakos@yahoo.gr

Βιβλιογραφία

1. Delatycki M, Rogers JG (1998). The genetics of fibrodysplasia ossificans progressiva. Clin Orthop 346:15-18.
2. Hughes A, Monsell F, Gargan M (2008). Fibrodysplasia ossificans progressiva. Current Orthopaedics 22:48-51
3. Kaplan A, McCluskey W, Hahn G, Tabas JA, Muenke M, Zasloff MA (1993). Genetic transmission of fibrodysplasia ossificans progressiva. Report of a family FS. J Bone Jt Surg 75(8):1214-1220.
4. Smith R (1998). Fibrodysplasia ossificans progressive. Clinical lessons from a rare disease. Clin Orthop Relat Res (346):7-14.
5. Kaplan FS, Shore EM, Connor JM. Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). In: Royce PM, Steinmann B, editors. Connective tissue and its heritable disorders. New York: Wiley; 2002, p. 827-840.
6. Shore EM. A recurrent mutation in the BMP type I receptor ACVR1 causes inherited and sporadic fibrodysplasia ossificans progressive. Nat Genet, Published online, 23 April 2006.
7. Rogers JG, Geho WB (1979). Fibrodysplasia ossificans progressiva. A survey of forty-two cases. J Bone Jt Surg 61A:909-914.
8. Kitterman JA, Kantanie S, Rocke DM, Kaplan FS

(2005). Iatrogenic harm caused by diagnostic errors in fibrodysplasia ossificans progressiva. Pediatrics 116(5):e654-61.
9. Connor JM, Evans DA (1982). Fibrodysplasia ossificans progressiva: the clinical features and natural history of 34 patients. J Bone Jt Surg 64B:76-83.
10. Schroeder HW, Zasloff MA (1980). The hand and foot malformations in fibrodysplasia ossificans progressiva. Johns Hopkins Med J 147:73-78.
11. Kaplan FS, Tabas JA, Gannon FH, Finkel G, Hahn GV, Zasloff MA (1993). The histopathology of fibrodysplasia ossificans progressiva. An endochondral process. J Bone Jt Surg 75(2):220-230.
12. Hagiwara Hiroaki, Aida Noriko, Machida Jiro, Fujita Kazutoshi, Okuzumi Shigeharu, Nishimura Gen (2003). Contrast-enhanced MRI of an early preosseous lesion of fibrodysplasia ossificans progressive in a 21-month-old boy. AJR 181:1145-1147 (American Roentgen Ray Society).
13. Glaser DL, Rocke DM, Kaplan FS (1998). Catastrophic falls in patients who have fibrodysplasia ossificans progressiva. Clin Orthop 346:110-116.
14. Lanchoney TF, Cohen RB, Rocke DM, Zasloff MA, Kaplan FS (1995). Permanent heterotopic ossification at the injection site after diphtheria-tetanus-pertussis immunizations in children who have fibrodysplasia ossificans progressiva. J Pediatr 126:762-764.
15. Nussbaum BL, O'Hara I, Kaplan FS (1996). Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP): report of a case with guidelines for pediatric dental and anesthetic management. ASDC J Dent Child 63:448-450.
16. Kaplan FS, Zasloff MS, Cohen R, Tabas JA. Fibrodysplasia ossificans progressiva: a guidebook for families. Surgery and FOP: when to say ''know''.

ONCE A WEEK

Osaston® 70mg

Alendronate Sodium

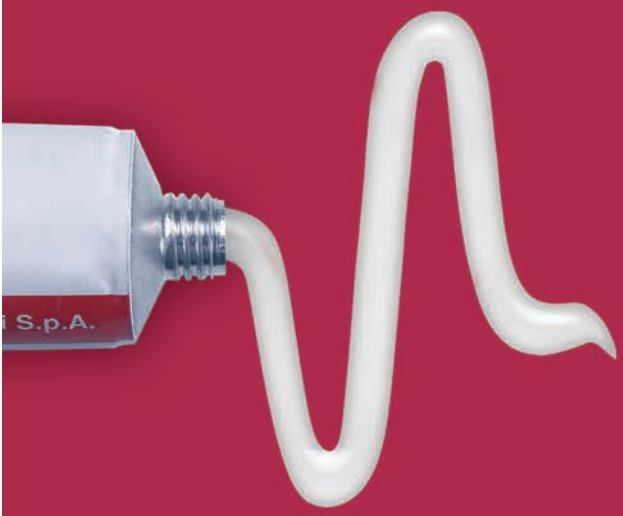
Σταθερή αξία!

FARAN LABORATORIES s.a.
ΓΙΑ ΠΕΡΙΣΣΟΤΕΡΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΑΠΕΥΘΥΝΘΕΙΤΕ
ΣΤΟ ΤΗΛ. ΤΗΣ ΕΤΑΙΡΙΑΣ: 210 62 69 200 • www.faran.gr

ΝΕΑ ΜΟΡΦΗ

Sinartrol®

cinnoxicam cream



και ο πόνος εξ ...αλοίφεται!

ΓΙΑ ΠΕΡΙΣΣΟΤΕΡΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΑΠΕΥΘΥΝΘΕΙΤΕ ΣΤΑ ΤΗΛΕΦΩΝΑ ΤΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ

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

REVERSE

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.

NEO

Calcioral D3

STRONG COMBINATION FOR STRONG BONES

1 δισκίο την ημέρα

Λιγότερες λήψεις φαρμάκου ημερησίως - Καλύτερη συμμόρφωση του ασθενούς.[1]

Συσκευασία των 30 μασώμενων δισκίων - Λ.Τ.: 9,24 €
Τρόπος Διάθεσης: Χορηγείται με Ιατρική Συνταγή

1. Claxton A. et al CLIN THERAPEUTICS/VOL 23, NO.8, 2001

NEO

Calcioral D3

STRONG COMBINATION FOR STRONG BONES

1000mg ασβέστιο και 800 IU βιταμίνη D3

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
www.nycomed.gr

CalD 006-09-2009
www.pitsilidis.gr

EVISTA®
raloxifene HCl

Για την πρόληψη και θεραπεία της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης

ΣΥΝΤΕΤΜΗΜΕΝΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΗΣΗΣ EVISTA

ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ: EVISTA 60 mg επικαλυμμένα με υμένιο δισκία. **ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:** Κάθε επικαλυμμένο με υμένιο δισκίο, περιέχει 60 mg υδροχλωρικής ραλοξιφαίνης, η οποία αντιστοιχεί σε 56 mg ελεύθερης βάσης ραλοξιφαίνης. **ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ: Θεραπευτικές ενδείξεις:** Το EVISTA ενδείκνυται για τη θεραπεία και την πρόληψη της οστεοπόρωσης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Σημαντική μείωση στον κίνδυνο εμφάνισης σπονδυλικών, αλλά όχι των καταγμάτων του ισχίου έχει αποδειχθεί. **Δοσολογία και τρόπος χορήγησης:** Η συνιστώμενη δόση είναι ένα δισκίο ημερησίως από του στόματος, το οποίο μπορεί να λαμβάνεται οποιαδήποτε ώρα της ημέρας ανεξάρτητα από τα γεύματα. **Αντενδείξεις:** Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα. 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. 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. **Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση:** Το EVISTA πρέπει να διακόπτεται σε περίπτωση νόσου ή κατάστασης η οποία οδηγεί σε παρατεταμένο διάστημα ακινησίας. Σε μία μελέτη σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με διαπιστωμένη στεφανιαία καρδιοπάθεια ή με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίων επεισοδίων, η ραλοξιφαίνη δεν επηρέασε την επίπτωση του εμφράγματος του μυοκαρδίου, του οξέος στεφανιαίου συνδρόμου που απαιτεί ενδονοσοκομειακή νοσηλεία, της συνολικής θνησιμότητας, συμπεριλαμβανομένης της συνολικής καρδιαγγειακής θνησιμότητας ή του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (placebo). Εν τούτοις, υπήρξε αύξηση θανάτων λόγω αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου σε γυναίκες, που έλαβαν ραλοξιφαίνη. Η επίπτωση της θνησιμότητας από αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ήταν 1.5 στις 1000 γυναίκες ετησίως, οι οποίες έλαβαν εικονικό φάρμακο (placebo) έναντι 2.2 στις 1000 γυναίκες ετησίως, οι οποίες έλαβαν ραλοξιφαίνη. Το εύρημα αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη, όταν συνταγογραφείται η ραλοξιφαίνη σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή με άλλους σημαντικούς παράγοντες κινδύνου για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, όπως παροδική ισχαιμική προσβολή ή κολπική μαρμαρυγή. Κάθε αιμορραγία από τη μήτρα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με EVISTA είναι μη αναμενόμενη και θα πρέπει να διερευνάται πλήρως από ειδικευμένο ιατρό. Η ραλοξιφαίνη μεταβολίζεται κυρίως στο ήπαρ. 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. Καθώς τα δεδομένα ασφάλειας σχετικά με τη συγχορήγηση της ραλοξιφαίνης με οιστρογόνα χορηγούμενα συστηματικά είναι περιορισμένα, η συγχορήγηση αυτή δεν συνιστάται. **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 της ραλοξιφαίνης για την οστεοπόρωση, τα 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. Επιφανειακή 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: **Φαρμακοθεραπευτική ομάδα:** Εκλεκτικός Ρυθμιστής των Οιστρογονικών Υποδοχέων ATC κωδικός: G03X C01. **ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** Daiichi Sankyo Europe GmbH, Zielstattstrasse 48, D-81379 Munich, Γερμανία **ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** EU/1/98/073/001-004. **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ:** Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 5 Αυγούστου 1998. Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 5 Αυγούστου 2003. **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:** Αύγουστος 2008. 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.

EVI - 1/08

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
www.lilly.gr

FORSTEO®
teriparatide
ΝΕΟ ΟΣΤΟΥΝ, ΝΕΑ ΔΥΝΑΜΗ

Για γυναίκες και άνδρες χωρίς κάταγμα

Η αναστολή της απώλειας οστού συνήθως δεν είναι αρκετή

Το FORSTEO παράγει νέο οστούν και αποκαθιστά την οστική αντοχή

04 FOR-01/08

ΣΥΝΤΕΤΜΗΜΕΝΕΣ ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ: Ενέσιμο διάλυμα σε μία προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας. Άχρωμο, καθαρό (διαυγές) διάλυμα. ***Θεραπευτικές ενδείξεις:*** Ενδείκνυται για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και σε άντρες με αυξημένο κίνδυνο για κάταγμα. Στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες έχει αποδειχθεί σημαντική μείωση στην συχνότητα εμφάνισης των σπονδυλικών και μη σπονδυλικών καταγμάτων, αλλά όχι των καταγμάτων του ισχίου. Ενδείκνυται για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης που σχετίζεται με παρατεταμένη και συστηματική θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή σε γυναίκες και άντρες με αυξημένο κίνδυνο για κάταγμα. ***Δοσολογία και τρόπος χορήγησης:*** Η συνιστώμενη δόση του FORSTEO είναι 20 micrograms άπαξ ημερησίως, χορηγούμενη με υποδόρια ένεση στους μηρούς ή στην κοιλιά. Η μέγιστη συνολική διάρκεια της αγωγής με FORSTEO πρέπει να είναι 18 μήνες. Η 18-μηνη θεραπεία με FORSTEO δεν πρέπει να επαναληφθεί στη διάρκεια ζωής του ασθενή. 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. Ειδικοί πληθυσμοί: Παιδιά. Δεν υπάρχει εμπειρία στα παιδιά. Το FORSTEO δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιατρικούς ασθενείς ή σε έφηβους ασθενείς με ανοικτές επιφύσεις. Ηλικιωμένοι ασθενείς: Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του φαρμάκου σχετιζόμενη με την ηλικία του ασθενούς. ***Αντενδείξεις:*** Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα. Κύηση και γαλουχία. 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 εξωτερική ακτινοβολία ή ακτινοθεραπεία μέσω εμφυτεύματος, στο σκελετό. Ασθενείς με κακοήθειες σκελετού ή οστικές μεταστάσεις θα πρέπει να εξαιρούνται της θεραπείας με τεριπαρατίδη. ***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. 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. **ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** Eli Lilly Nederland B.V. Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, Ολλανδία **ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** EU/1/03/247/001-002. **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ** Ημερομηνία πρώτης αναθεώρησης: 10 Ιουνίου 2003. **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:** Απρίλιος 2008. **ΠΟΣΟΣΤΟ ΕΠΙΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΑΠΟ ΤΑ ΤΑΜΕΙΑ 90%.** *Χορηγείται με απλή ιατρική συνταγή. Προγεμισμένη πένα των 3ml/750μg σε συσκευασία της μίας πένας. Λ.Τ. 549,10 €*

Για πλήρη Π.Χ.Π. 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
www.lilly.gr

Το όφελος του ασθενή σας δικαιώνει την επιλογή σας

NYCOMED

Δύναμη και ποιότητα ξανά

Preo-002-02-2009

Μ. ΠΙΤΣΙΛΙΔΗΣ Α.Ε.

ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ Το Preotact περιέχει παραθορμόνη που παράγεται με χρήση στελέχους Escherichia coli τροποποιημένου με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA. Το φαρμακευτικό προϊόν διατίθεται σε δίχωρο φυσίγγιο. Ο πρώτος χώρος περιέχει 1,61 mg παραθορμόνης. Κάθε δόση 71,4 μικρολίτρων περιέχει 100 μικρογραμμάρια παραθορμόνης. Κάθε φυσίγγιο περιέχει 14 δόσεις.Ο δεύτερος χώρος περιέχει στείρο διαλύτη για ανασύσταση. **ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ** Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα. Λευκή έως υπόλευκη κόνις και διαυγής, άχρωμος διαλύτης. **Θεραπευτικές Ενδείξεις.** Θεραπεία της οστεοπόρωσης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με υψηλό κίνδυνο καταγμάτων. **Δοσολογία και τρόπος χορήγησης.** Η συνιστώμενη δόση είναι 100 μικρογραμμάρια παραθορμόνης χορηγούμενα άπαξ ημερησίως ως υποδόρια ένεση στην κοιλιά. **Αντενδείξεις** Το Preotact αντενδείκνυται σε ασθενείς: με υπερευαισθησία στην παραθορμόνη ή σε κάποιο από τα έκδοχα, που έχουν προηγουμένως υποβληθεί σε ακτινοθεραπεία του σκελετού, με προϋπάρχουσα υπερασβεστιαιμία και άλλες διαταραχές του μεταβολισμού φωσφόρου- ασβεστίου, με μεταβολικές νόσους των οστών άλλες από την πρωτοπαθή οστεοπόρωση (περιλαμβανομένων του υπερπαραθυρεοειδισμού και της οστικής νόσου του Paget),με ανεξήγητες αυξήσεις του οστικού κλάσματος της αλκαλικής φωσφατάσης, με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία,με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. **Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση** Ασθενείς που ξεκινούν τη θεραπεία με το Preotact πρέπει να παρακολουθούνται στους μήνες 1, 3 και 6 για αυξημένα επίπεδα ασβεστίου στον ορό ή/και στα ούρα. Παρακολούθηση πέραν των 6 μηνών δε συνιστάται για ασθενείς των οποίων το ολικό ασβέστιο στον ορό είναι εντός των φυσιολογικών ορίων στους 6 μήνες.Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Preotact παρατηρήθηκαν αυξημένα επίπεδα ασβεστίου στον ορό. Οι συγκεντρώσεις του ασβεστίου στον ορό φθάνουν ένα μέγιστο μεταξύ 6 και 8 ωρών μετά τη χορήγηση και φυσιολογικά επανέρχονται στις αρχικές τιμές σε 20 έως 24 ώρες μετά κάθε χορήγηση παραθορμόνης. Επομένως εάν οποιαδήποτε δείγματα αίματος λαμβάνονται από έναν ασθενή για την παρακολούθηση των επιπέδων ασβεστίου, αυτό πρέπει να γίνεται τουλάχιστον 20 ώρες μετά την πιο πρόσφατη ένεση. Αντιμετώπιση του αυξημένου ασβεστίου στον ορό Ασθενείς με επίμονα αυξημένα επίπεδα ασβεστίου στον ορό (πάνω από το ανώτερο φυσιολογικό επίπεδο) πρέπει να αξιολογούνται για υποκείμενη νόσο (π.χ. υπερπαραθυρεοειδισμό). Εάν δε βρεθεί υποκείμενη κατάσταση, οι εξής διαδικασίες αντιμετώπισης πρέπει να ακολουθούνται: Η χορήγηση ασβεστίου και βιταμίνης D πρέπει να διακοπεί.Η συχνότητα χορήγησης του Preotact πρέπει να μεταβληθεί σε 100 μικρογραμμάρια μέρα παρά μέρα. Εάν τα αυξημένα επίπεδα συνεχίζονται, η θεραπεία με το Preotact πρέπει να διακοπεί και η ασθενής να παρακολουθείται μέχρι οι μη φυσιολογικές τιμές να επανέλθουν στο φυσιολογικό. Ασθενείς με προϋπάρχουσα υπερασβεστιαιμία ή/και υπερασβεστιουρία Το Preotact έχει μελετηθεί σε ασθενείς με προϋπάρχουσα υπερασβεστιαιμία ή/και υπερασβεστιουρία. Σε αυτές τις ασθενείς, η θεραπεία με το Preotact ήταν περισσότερο πιθανό να επιδεινώσει την υποκείμενη υπερασβεστιαιμία ή/και υπερασβεστιουρία τους.Το Preotact δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ενεργό ουρολιθίαση. Το Preotact πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ενεργό ή προηγούμενη ουρολιθίαση.Προσοχή απαιτείται σε ασθενείς που λαμβάνουν καρδιακούς γλυκοσίδες. Μελέτες σε αρουραίους δείχνουν αυξημένη επίπτωση οστεοσαρκώματος με μακροχρόνια χορήγηση Preotact. Η εμφάνιση οστεοσαρκώματος παρατηρήθηκε μόνο σε δόσεις που οδηγούσαν σε συστηματικές εκθέσεις ≥ αυτής που είναι 27 φορές υψηλότερη από την παρατηρούμενη σε ανθρώπους με τη δόση των 100 μικρογραμμαρίων. Μέχρι περαιτέρω κλινικά δεδομένα να είναι διαθέσιμα, ο συνιστώμενος χρόνος θεραπείας των 24 μηνών δεν πρέπει να υπερβαίνεται.Το Preotact περιέχει μετακρεσόλη που μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση. **Ανεπιθύμητες ενέργειες** Τα πιο κάτω στοιχεία ανεπιθύμητων ενεργειών βασίζονται σε δύο μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο που περιλάμβαναν 2642 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση από τις οποίες 1341 έλαβαν παραθορμόνη. Περίπου το 71,4 % των ασθενών που έλαβαν παραθορμόνη ανέφεραν τουλάχιστον μια ανεπιθύμητη ενέργεια.Η υπερασβεστιαιμία ή/και η υπερασβεστιουρία αντιπροσωπεύουν τις γνωστές φαρμακοδυναμικές δράσεις της παραθορμόνης στο γαστρεντερικό σωλήνα, στους νεφρούς και στα οστά. Η υπερασβεστιαιμία αναφέρθηκε στο 25,3 % των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Preotact και η υπερασβεστιουρία αναφέρθηκε στο 39,3 % των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Preotact. Η υπερασβεστιαιμία ήταν παροδική και αναφέρθηκε πιο συχνά στους πρώτους 3 μήνες της θεραπείας. Ελεγχόταν κατά τη διάρκεια του κλινικού προγράμματος με παρακολούθηση των εργαστηριακών τιμών και τη χρήση προκαθορισμένου αλγορίθμου ελέγχου.Η μόνη άλλη πολύ συχνά αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν η ναυτία. Το Preotact αυξάνει τις συγκεντρώσεις ουρικού οξέος στον ορό. Για όλα τα άτομα που έλαβαν 100 μικρογραμμάρια παραθορμόνης, αύξηση του ουρικού οξέος του αίματος αναφέρθηκε για 8 άτομα (0,6 %) και υπερουριχαιμία αναφέρθηκε για 5 άτομα (0,4 %). Αν και ουρική αρθρίτιδα, αρθραλγία και νεφρολιθίαση αναφέρθηκαν ως ανεπιθύμητες ενέργειες, δεν έχει πλήρως επιβεβαιωθεί η συσχέτιση με τις αυξήσεις στα επίπεδα ουρικού οξέος εξαιτίας της χορήγησης του Preotact. Αντισώματα στην παραθορμόνη Σε μια μεγάλη κλινική μελέτη φάσης III, αντισώματα στην παραθορμόνη ανιχνεύθηκαν στο 3 % των γυναικών που ελάμβαναν Preotact σε σύγκριση με το 0,2 % των γυναικών που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο. Σε αυτές τις γυναίκες με θετικό τίτλο, δεν υπήρξε ένδειξη αντιδράσεων υπερευαισθησίας, αλλεργικών αντιδράσεων, επιδράσεων στην ανταπόκριση της οστικής πυκνότητας ή επιδράσεων στο ασβέστιο του ορού. **ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** Nycomed Danmark ApS Langebjerg
1 DK-4000 Roskilde, Δανία.
Λ.Τ. 526,59 €. **Ποσοστό Επιχορήγησης από τους Οργανισμούς Κοινωνικών Ασφαλίσεων 90%**

ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ
Χορηγείται με ιατρική συνταγή

Για περισσότερες πληροφορίες απευθυνθείτε στην εταιρία.

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
www.nycomed.gr

Preotact®
PARATHYROID HORMONE (rDNA)

Παράγει οστούν, εμπιστοσύνη και ελπίδα