ΟΣΤΟΎΝ

Έκδοση της Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης Μεταβολισμού των Οστών (ΕΕΜΜΟ)

Τόμος 22
Τεύχος 1
Ιανουάριος-Φεβρουάριος-Μάρτιος 2011

Κωδικός 4099

ISSN 1106-109X

ΠΛΗΡΩΜΕΝΟ ΤΕΛΟΣ ΚΕΜΠ ΚΡΥΟΝΕΡΙΟΥ Αριθμός Αδείας 341

ΕΛΤΑ Hellenic Post

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

PROTELOS®

ΝΕΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Αντικαταγματική αποτελεσματικότητα που διατηρείται για 10 χρόνια[1]

Ανώτερη αποτελεσματικότητα στο οστό[2]

Αποδεδειγμένη ανοχή και ασφάλεια[1]

1. Reginster JY, Kaufman JM, Goemaere S, et al. *Osteoporosis Int.* 2010. Abstract
2. Rizzoli R, Felsenberg D, Laroche M, et al. *Osteoporos Int.* 2010;21(Suppl 1):S28-S29 (Abstract P107)

ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ
Εθνικής Αντιστάσεως 72 & Αγαμέμνονος
152 31 Χαλάνδρι, Τηλ.: 210 9391000

Για τη συνταγογράφηση του προϊόντος παρακαλούμε να συμβουλευτείτε την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος που επισυνάπτεται στο παρόν τεύχος.

11PRO 2J (2)

Η Ενεργή Βιταμίνη D

One-Alpha®

alfacalcidol

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 Pharmaceutical Products Hellas Ltd.
Μενεξέδων 10, 145 64 Κηφισιά , Τηλ. 210 6834322, fax. 210 6834342
Γραφείο Βορείου Ελλάδος: Υμηττού 5, 544 53 - Θεσσαλονίκη, Τηλ. 2310 989221, Fax. 2310 989236, http://www.leo.gr

LEO®

ΟΣΤΟΥΝ

ΕΚΔΟΣΗ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΙΑΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ

ΤΡΙΜΗΝΙΑΙΑ ΕΚΔΟΣΗ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΙΑΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ

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 2011–2012

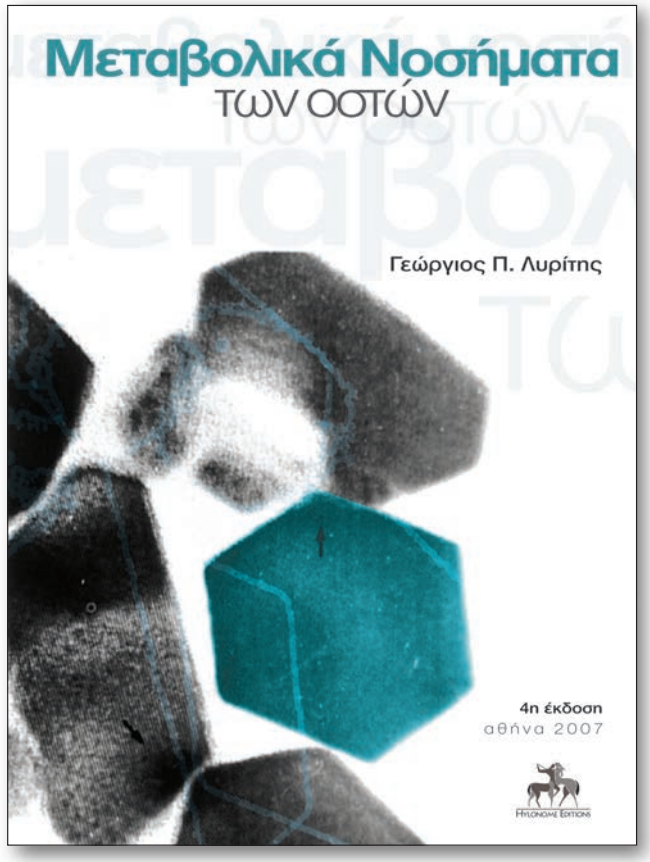
Προεδρος
Ευαγγελία Καταξάκη

Αντιπροεδρος
Φωτεινή Παπαδοπούλου

Γενικος Γραμματεας
Χρήστος Κοσμίδης

Ταμιας
Αικατερίνη Σφυρόερα

Μελη
Γεώργιος Αντύπας
Σπύρος Ασλανίδης
Πολυζώης Μάκρας



Η δύναμη της έρευνας και της επιστήμης σε έναν μοναδικό συνδυασμό

www.noynoycalciplus.gr

Η καθημερινότητα μιας γυναίκας είναι γεμάτη από μικρές και μεγάλες κινήσεις.

Κάποιες από αυτές είναι απλές και άλλες πιο έντονες.

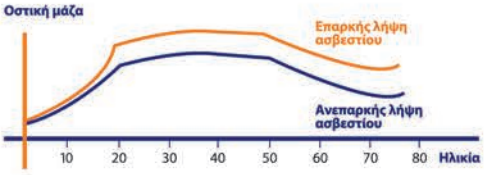
Όλες βασίζονται σε ένα γερό σκελετό, σε ένα γερό σώμα.

Γι' αυτό είναι σημαντικό όλοι μας να θωρακίζουμε τα οστά μας και να διατηρούμε ένα γερό σκελετό και κυρίως οι γυναίκες, οι οποίες έχουν αυξημένες διατροφικές ανάγκες σε ασβέστιο, μαγνήσιο και βιταμίνη D3. Το ασβέστιο και το μαγνήσιο είναι τα πιο βασικά δομικά συστατικά των οστών και η βιταμίνη D3 συμβάλλει στην αύξηση της απορρόφησής τους στο έντερο και στη συγκράτησή τους στα οστά.

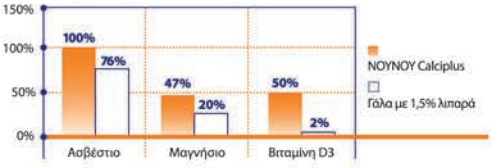
Γι' αυτό το ΝΟΥΝΟΥ Calciplus έχει δημιουργήσει μια σειρά προϊόντων (γάλα και γιαούρτι), που περιέχει τον πολύτιμο συνδυασμό Ασβεστίου, Μαγνησίου και Βιταμίνης D3, εξασφαλίζοντας μεγαλύτερη απορρόφηση και συγκράτηση του ασβεστίου από τα οστά.

Σύμφωνα με μελέτες*, ο συνδυασμός αυτός του ΝΟΥΝΟΥ Calciplus αυξάνει την οστική μάζα με μετρήσιμα αποτελέσματα, + 8% στην περιοχή της σπονδυλικής στήλης και +4% στην περιοχή της λεκάνης.

Εξέλιξη της οστικής μάζας στις γυναίκες



Κάλυψη της Συνιστώμενης Ημερήσιας Πρόσληψης με 2 ποτήρια γάλα (500 ml)



NOYNOY® Calciplus
Γερή, ώς το κόκκαλο.

Επίσημος χορηγός των:

ΕΛΙΟΣ Ελληνικό Ίδρυμα Οστεοπόρωσης

Ελληνική Διαιτητική Εταιρεία

* Κλινική μελέτη που πραγματοποιήθηκε από τις επιστημονικές ομάδες του Χαροκόπειου Πανεπιστημίου και της Ιατρικής Σχολής Αθηνών σε δείγμα 101 μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών ηλικίας 55-65 ετών.

ADEL SAATCHI & SAATCHI

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.

ΣΤΑ ΦΑΡΜΑΚΕΙΑ

Αρ. Γνωστοποίησης ΕΟΦ: 10173/11.02.2010

Pfizer Hellas A.E.,
Λ. Μεσογείων 243, 154 51 Ν. Ψυχικό.
Για πληροφορίες: 210-99.49.500

No 1 στον κόσμο

Συμπλήρωμα ασβεστίου με Βιταμίνη D

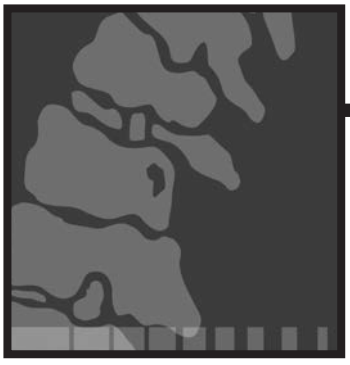
Caltrate®

Σωστή φροντίδα για γερά οστά!

CAL.10.JUL.005

Pfizer

Τα συμπληρώματα διατροφής δεν υποκαθιστούν την ενδεδειγμένη και ισορροπημένη διατροφή, αλλά την συμπληρώνουν



ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Τόμος 22, Τεύχος 1, Ιανουάριος-Φεβρουάριος-Μάρτιος 2011

Η οστεοπόρωση στην παιδική και εφηβική ηλικία
Χ. Κυριακόπουλος και συν 8

Νεότερες οδηγίες για την πρόληψη των πτώσεων στους ηλικιωμένους
Β.Ι. Σακελλαρίου και συν 18

Βιολογία των οστικών μεταστάσεων
Χ. Μαρκόπουλος και συν 22

Νόσος Gaucher
Ε. Μιμίδης και συν 33

Ογκογενής οστεομαλακία: παρουσίαση περίπτωσης και ανασκόπηση της βιβλιογραφίας
Χ. Παγανιάς και συν 43

Οδηγίες προς τους συγγραφείς 56

Osteoporosis in childhood and adolescence
C. Kyriakopoulos et al 8

Updated guidelines for the prevention of falls in older persons
V.I. Sakellariou et al 18

Biology of bone metastases
C. Markopoulos et al 22

Gaucher disease
E. Mimidis et al 33

Tumor-induced osteomalacia: A case report and review of the literature
C. Paganias et al 43

Instructions to authors 56

Η οστεοπόρωση στην παιδική και εφηβική ηλικία

Χ. ΚΥΡΙΑΚΟΠΟΥΛΟΣ[1], C. ROMAGNOLI[2], Α.Φ. ΜΑΥΡΟΓΕΝΗΣ[2], Π.Ι. ΠΑΠΑΓΓΕΛΟΠΟΥΛΟΣ[3]
[1] Ορθοπαιδική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Βόλου
[2] Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna, Italy
[3] Α' Ορθοπαιδική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο ΑΤΤΙΚΟΝ, Αθήνα, Ελλάδα

Περίληψη

Η Οστεοπόρωση όλο και περισσότερο αναγνωρίζεται και μελετάται στην παιδιατρική ηλικία, ως αποτέλεσμα διάφορων παραγόντων. Αυτοί περιλαμβάνουν την αυξανόμενη πολυπλοκότητα χρόνιων καταστάσεων και τη σχετιζόμενη θεραπεία που εφαρμόζεται από τους παιδιάτρους. Επιπρόσθετα, η αυξημένη φροντίδα που προσφέρεται στα παιδιά με χρόνια νοσήματα, έχει οδηγήσει πολλά από αυτά να επιβιώνουν για μεγάλο διάστημα αρκετό για να αναπτύξουν οστεοπόρωση. Η εκτίμηση της οστικής πυκνότητας στα παιδιά είναι δυνατή με διάφορες μεθόδους, όπως DEXA, QCT, QUS και pQCT. Στην παιδική ηλικία, η οστεοπόρωση είναι γενικά δευτεροπαθούς αιτιολογίας (χρόνιες παθήσεις), ενώ η πρωτοπαθής οστεοπόρωση είναι πολύ σπάνια οντότητα. Επίσης, υπάρχουν φαρμακευτικοί και μη φαρμακευτικοί τρόποι αντιμετώπισης της οστεοπόρωσης στα παιδιά.

Λέξεις κλειδιά: Οστεοπόρωση, Παιδιά

Osteoporosis in childhood and adolescence

C. KYRIAKOPOULOS[1], C. ROMAGNOLI[2], A.F. MAVROGENIS[2], P.J. PAPAGELOPOULOS[3]
[1] Orthopaedic Department, General Hospital of Volos
[2] Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna, Italy
[3] First Department of Orthopaedics, Athens University Medical School, ATTIKON University Hospital, Athens Greece

Summary

Osteoporosis is being increasingly recognised in paediatric practice as a consequence of several factors. These include the increasing complexity of chronic conditions and the associated treatments managed by paediatricians. In addition, the improved care provided to children with chronic illness has led to many of them living long enough to develop osteoporosis. There are various methods to assess bone density in children like DEXA, QCT, QUS and pQCT. In childhood, osteoporosis is generally secondary to chronic diseases, and primary osteoporosis is very rare entity. Also, there are pharmaceutical and non-pharmaceutical treatments for the management of children who have osteoporosis.

Keywords: Osteoporosis, Children

Εισαγωγή

Η οστεοπόρωση, σύμφωνα με την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας, είναι μια συστηματική νόσος του σκελετού, χαρακτηριζόμενη από μικροαρχιτεκτονικού τύπου βλάβη του οστίτη οστού, με επακόλουθη αύξηση της οστικής ευθραυστότητας και της ευπάθειας για κάταγμα [1]. Όλο και περισσότερο γίνεται αποδεκτό το γεγονός ότι η οστεοπόρωση αφορά τα παιδιά όπως και τους ενήλικες ως πρωτοπαθές πρόβλημα καθώς και ως δευτεροπαθές λόγω διαφόρων νοσολογικών καταστάσεων, φαρμάκων, αλλά και του καθημερινού τρόπου δραστηριότητας.

Καθορισμός και μέτρηση της οστεοπόρωσης

Σήμερα είναι διαθέσιμες πολλές τεχνικές για τη μέτρηση της οστικής μάζας στις διάφορες περιοχές του σκελετού (Πίνακας 1) [5-9]. Οι τιμές που λαμβάνονται από αυτές τις μετρήσεις αντιπροσωπεύουν την οστική πυκνότητα BMD. Οι τιμές της BMD εκφράζονται ως απόλυτες τιμές σε g/cm^2 ή ως SDs σε σχέση με νε-

Μέθοδος	Μετρούμενη περιοχή
Διπλής ενέργειας απορροφησιομετρία ακτίνων Χ (DXA)	Αξονικός και περιφερικός σκελετός, ΣΣ, μηριαίο, κερκίδα
Μονής ενέργειας απορροφησιομετρία ακτίνων Χ (SXA)	Αντιβράχιο, πτέρνα
Απλή φωτονιακή απορροφησιομετρία (SPA)	Κερκίδα
Ποσοτική υπολογιστική τομογραφία (QCT)	ΣΣ, μηριαίο, κερκίδα
Υπολογιστικοί υπέρηχοι (QUS)	Πτέρνα, επιγονατίδα

Πίν. 1. Μέθοδοι μέτρησης της οστικής πυκνότητας.

αρούς ενήλικες (T scores) ή σε σχέση με ίδιας ηλικίας άτομα (Z scores). Επειδή τα διάφορα μηχανήματα οστικής πυκνότητας δίνουν διαφορετικές απόλυτες τιμές για μια δεδομένη μέτρηση BMD, τα διαγνωστικά κριτήρια για την οστεοπενία και την οστεοπόρωση βασίζονται στις SDs που προκύπτουν από τα πληθυσμιακά δεδομένα προεμμηνοπαυσιακών γυναικών (T score). Με τη μέθοδο της διπλής ενέργειας απορροφησιομετρίας ακτίνων Χ (DXA), τιμές T score μεταξύ -1 και -2,5 αντιπροσωπεύει οστεοπενία, μικρότερες από -2,5 οστεοπόρωση, ενώ τιμές μικρότερες από -2,5 με ταυτόχρονη παρουσία ενός ή περισσότερων καταγμάτων ευθραυστότητας υποδηλώνουν εγκατεστημένη οστεοπόρωση. Στον παιδιατρικό πληθυσμό, ο ανάλογος καθορισμός είναι κάπως διαφορετικός δεδομένου ότι απαιτείται συνύπαρξη ιστορικού παθολογικού κατάγματος και χαμηλής οστικής μάζας ή πυκνότητας (International Society for Clinical Densitometry). Τα κριτήρια για τη διάγνωση της οστεοπόρωσης περιλαμβάνουν ένα κάταγμα μακρών οστών στο κάτω άκρο, δύο κατάγματα μακρών οστών στο άνω άκρο ή ένα συμπιεστικό κάταγμα στη σπονδυλική στήλη [1,2].

Η οστική πυκνότητα ποικίλει πάρα πολύ με την ηλικία. Αυτός είναι ο λόγος που χρησιμοποιείται το στο παιδιατρικό πληθυσμό το Z score και όχι το T score όπως στους ενήλικες. Με τη μέθοδο της διπλής ενέργειας απορροφησιομετρίας ακτίνων Χ (DXA), τιμές Z score -2 αντιπροσωπεύει οστεοπόρωση [3]. Το πρόβλημα με τις παιδιατρικές DXA μελέτες είναι η υπερεκτίμηση της οστεοπόρωσης στα παιδιά λόγω παρερμηνείας των δεδομένων που βασίζονται σε στοιχεία ενηλίκων [4,5]. Για την αντιμετώπιση αυτού του προβλήματος μελετήθηκε και προτάθηκε το «Stanford reference graph» (http:www-stat-class.stanford.edu/pediatric-bones) βασιζόμενο στην εκτίμηση 423 υγιών παιδιών διαφόρων εθνικοτήτων. Αυτό χρησιμοποιήθηκε σε παιδιά μετατρέποντας δεδομένα σύμφωνα με ηλικία και φύλο.

Υπάρχει μια ισχυρή συσχέτιση μεταξύ «περιοχικής» οστικής πυκνότητας και μέγεθος οστού και κατά συνέπεια του ύψους. Αυτό σημαίνει στην πράξη ότι τα παιδιά που είναι κοντά για την ηλικία τους θα έχουν μικρότερα οστά και ως εκ τούτου η περιοχική οστική πυκνότητα θα είναι χαμηλή σε σύγκριση με παιδί της ίδιας ηλικίας, λόγω εντελώς του χαμηλού αναστήματος. Το χειρότερο σενάριο είναι ότι ένα κοντό παιδί είναι άτοπα διαγνωσμένο ως οστεοπορωτικό με επακόλουθη μεταβολή της καθημερινής δραστηριότητας και πιθανότατα άτοπη θεραπεία βελτίωσης της οστικής πυκνότητας. Οι Gafni και συνεργάτες διαπίστωσαν σε σχετική μελέτη ότι πάνω από το 50% των παιδιών έχουν χαρακτηριστεί άτοπα οστεοπορωτικά λόγω λαθών στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων με τη μέθοδο DXA [4].

Τα συνήθη εργαστηριακά τεστ για την εκτίμηση της οστεοπόρωσης περιλαμβάνουν το ασβέστιο, φώσφορος, αλκαλική φωσφατάση, βιταμίνη D (πιο συχνά $1,25(OH)_2D_3$), παραθυρεοειδής ορμόνη, ασβέστιο και φώσφορος ούρων 24ωρου. Οι σημαντικότεροι δείκτες οστικής παραγωγής είναι η αλκαλική φωσφατάση (ολικό και οστικό κλάσμα), οστεοκαλσίνη, πεπτίδια του προκολλαγόνου Ι στο αίμα, ενώ στα ούρα η μη διαχεόμενη υδροξυπρολίνη (OH-P). Οι σημαντικότεροι δείκτες οστικής απορρόφησης στο αίμα είναι το ανθεκτικό στο τρυγικό άλας κλάσμα όξινης φωσφατάσης και το ελεύθερο γ- καρβοξυγλουταμικό οξύ, ενώ στα ούρα τα παράγωγα πυριδινίου και υδροξυλυσίνης.

Κλινική εικόνα

Η οστεοπόρωση στην παιδική ηλικία μπορεί να εκδηλώνεται με ποικίλους τρόπους. Επαναλαμβανόμενα περιοδικά κατάγματα μακρών οστών, κυρίως εάν συσχετίζονται με χαμηλής ενέργειας τραυματισμό, είναι μια κοινή εκδήλωση. Αυτό μπορεί να συμβεί στα πλαίσια μιας υφιστάμενης χρόνιας νοσολογικής οντότητας, όπως είναι η νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα. Συμπιεστικά κατάγματα στην σπονδυλική στήλη συνοδευόμενα από

Πρωτοπαθή νοσήματα των οστών	**Χρόνια φλεγμονώδη νοσήματα**
Ατελής οστεογένεση	Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος
Ιδιοπαθής νεανική οστεοπόρωση	Νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα
Σύνδρομο οστεοπόρωσης-ψευδογλοιώματος	Δερματομυοσίτιδα
Ομοκυστινουρία	Φλεγμονώδης νόσος του εντέρου
Σύνδρομο Ehlers – Danlos (type 1)	Νεφρωσικό σύνδρομο
Σύνδρομο Marfan	
Νοσήματα αποθήκευσης γλυκογόνου (τύπος 1)	**Ακινησία ή μειωμένη δραστηριότητα**
Νεανική/πρώιμη νόσος Paget	Μετά από κακώσεις, παρατεταμένος κλινοστατισμός
	Εγκεφαλική παράλυση
Καταβολισμός/Ανεπαρκής πρόσληψη/Δυσαπορρόφηση	Μυϊκή δυστροφία Duchenne, spinal muscular atrophy
Ανεπάρκεια βιταμίνης D	
Κακοήθεια, οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία, λέμφωμα	**Φάρμακα**
Κυστική ίνωση	Αντισπασμωδικά, γλυκοκορτικοειδή, ηπαρίνη, μεθοτρεξάτη (σε ογκολογικές δόσεις)
Ψυχιατρικά διαιτητικά νοσήματα, νευρογενής ανορεξία/βουλιμία	
Χρόνιο σύνδρομο δυσαπορρόφησης	**Ενδοκρινολογικές παθήσεις**
Σύνδρομο επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας	Υπογοναδισμός, υπερθυρεοειδισμός, ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης
Τριάδα των αθλητών	Σύνδρομο Cushing
	Καθυστερημένη ήβη

Πίν. 2. Νοσήματα σχετιζόμενα με οστεοπόρωση στα παιδιά.

άλγος στην οσφύ, πιθανή απώλεια ύψους και παραμόρφωση στην σπονδυλική στήλη (κύφωση) αποτελούν κλινική εκδήλωση, με χαρακτηριστική υποκείμενη νόσο τη λευχαιμία ή τη νόσο Crohn. Μερικές φορές τα συμπιεστικά κατάγματα στη σπονδυλική στήλη είναι ασυμπτωματικά και ανευρίσκονται με ακτινογραφία σε φάση διερεύνησης χαμηλής οστικής πυκνότητας.

Η ιδιοπαθής νεανική οστεοπόρωση έχει συχνά προοδευτική συμπτωματολογία με άλγος στην οσφύ και δυσκολία στη βάδιση. Τα παιδιά με σοβαρή ατελή οστεογένηση έχουν μαλακά κρανία τα οποία επιπεδώνονται στο πίσω μέρος γιατί αδυνατούν να στηρίξουν το κεφάλι τους.

Ταξινόμηση

Η οστεοπόρωση στα παιδιά μπορεί να είναι πρωτοπαθής, λόγω ενδογενούς οστικής ανωμαλίας (ιδιοπαθής, συγγενής) ή δευτεροπαθής λόγω υποκείμενης νόσου ή θεραπείας (Πίνακας 2) [10,11]. Η πιο συχνή πρωτοπαθής οστική νόσος που οδηγεί σε οστεοπόρωση στα παιδιά είναι η ατελής οστεογένεση, μια γενετικά μεταβιβαζόμενη διαταραχή του συνδετικού ιστού (ανωμαλία στη σύνθεση του κολλαγόνου τύπου Χ.

Ατελής οστεογένεση

Τέσσερις είναι οι βασικοί κλινικοί τύποι, με διαφορετικά κλινικά χαρακτηριστικά, τύπο γενετικής μεταβιβάσεως και βιοχημικά ελλείμματα. Στον τύπο Ι υπάρχει φυσιολογικό ανάστημα, μικρές σκελετικές παραμορφώσεις, βαρηκοΐα (50%), κυανοί σκληροί και σπανιότερα διαταραχές οδοντοφυΐας. Ο τύπος ΙΙ είναι βαρύτατης μορφής με σπάνια επιβίωση μετά τη γέννηση. Ο τύπος ΙΙΙ επίσης βαριάς μορφής με προοδευτικά επιδεινούμενη παραμόρφωση των αυλοειδών οστών, που είναι εμφανής ήδη κατά τη γέννηση και έντονη βραχυσωμία. Ο τύπος IV είναι αρκετά συχνός με φυσιολογικούς σκληρούς, χαμηλό ανάστημα και διαταραχή της οδοντοφυΐας. Ακτινολογικά ευρήματα αποτελούν οι λεπτές διαφύσεις των οστών, η κυρτότητά τους, οι σκωληκοειδείς παραμορφώσεις του κρανίου και η αποπλάτυνση των σπονδύλων.

Ασβέστιο	0-6 μήνες	6-12 μήνες	1-3 έτη	4-8 έτη	9-18 έτη
	210	270	500	800	1300

Πίν. 3. Φυσιολογική ημερήσια πρόσληψη ασβεστίου σε υγιή παιδιά.

Ιδιοπαθής νεανική οστεοπόρωση

Η αιτία της ιδιοπαθούς νεανικής οστεοπόρωσης είναι πιθανόν η διαταραχή του μηχανοστάτη, πράγμα που οδηγεί σε δυσμενή επίδραση στο σχηματισμού του οστού [10]. Υπάρχει και η άποψη ότι είναι αποτέλεσμα κακής σύνθεσης IGF-1. Το νόσημα αυτό παρατηρείται κατά την προεφηβική ηλικία σε υγιή παιδιά και των δύο φύλων και εκδηλώνεται με έντονη ραχιαλγία, πόνο στα ισχία και πόδια. Προοδευτικά προκαλείται κυφοσκολίωση, παραμόρφωση θωρακικού κλωβού, ραιβογονία και χωλότητα. Εργαστηριακά έχουμε παροδική ασβεστιουρία και αύξηση των δεικτών αποδόμησης του κολλαγόνου.

Συστηματικά φλεγμονώδη νοσήματα

Συστηματικά φλεγμονώδη νοσήματα είναι συχνά σχετιζόμενα με οστεοπενία ή οστεοπόρωση. Η αιτιολογία είναι πολυπαραγοντική, η αύξηση των αντιφλεγμονωδών κυτοκινών (IL-1, IL-6, IL-7, TNF-a & b, RANKL) και του αυξητικού παράγοντα των αιμοπεταλίων φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο [12-14]. Οι κυτοκίνες διεγείρουν την οστεοκλαστογένεση, καταστέλλουν την οστεοβλαστική δραστηριότητα και προκαλούν αντίσταση στην 1,25 διυδροξυβιταμίνη D, αυξάνοντας έτσι την οστική απορρόφηση και μειώνοντας την οστική παραγωγή [12-14].

Δίαιτα, χαμηλό σωματικό βάρος

Η επαρκής διαιτητική πρόσληψη είναι ουσιαστική για την φυσιολογική ανάπτυξη. Δεν είναι όμως έκπληξη ο συσχετισμός της οστεοπόρωσης με καταστάσεις που χαρακτηρίζονται από μεταβολές της καθημερινής δίαιτας και χαμηλό σωματικό βάρος, όπως νευρογενή ανορεξία, φλεγμονώδη νόσο του εντέρου, κακοήθεια και κυστική ίνωση [15,16]. Η οστεοπόρωση για αρκετές παθήσεις είναι πολυπαραγοντική, αποτέλεσμα αλληλεπίδρασης παραγόντων όπως χαμηλό σωματικό βάρος, χαμηλό ασβέστιο, βιταμίνη D και πρόσληψη πρωτεΐνης, γονιδιακή ανεπάρκεια, αντισώματα αυξητικών ορμονών και κακή απορρόφηση [12].

Η επαρκής πρόσληψη ασβεστίου και βιταμίνης D είναι καθοριστική για την επιμετάλλωση του οστού. Στους εφήβους, η διαιτητική πρόσληψη 1100 mg/ημέρα έχει συσχετιστεί με μέγιστη συγκέντρωση ασβεστίου στα 350 mg/ημέρα στα αγόρια και 300 mg/ημέρα στα κορίτσια [17]. Στους υγιείς εφήβους, βραχείας διάρκειας βελτιώσεις στην οστική πυκνότητα έχουν κατορθωθεί μέσω συμπληρωμάτων ασβεστίου [15]. Αυτό βέβαια δεν είναι ξεκάθαρο, εάν οι βελτιώσεις αυτές είναι εφικτές, βελτιώνουν την οστική μάζα ή ακόμη σημαντικότερα αυξάνουν την οστική αντοχή. Οι φυσιολογικές τιμές της ημερήσιας πρόσληψης ασβεστίου στα υγιή παιδιά συνοψίζονται στον Πίνακα 3 [18].

Περισσότερες μελέτες απαιτούνται για την εκτίμηση εάν οι ανάγκες ασβεστίου είναι παρόμοιες μεταξύ των υγιών παιδιών και αυτών με χρόνιες παθήσεις. Μέχρι την ύπαρξη νέων δεδομένων οι απαιτούμενες ποσότητες ημερήσιας πρόσληψης αναγράφονται στον παραπάνω πίνακα. Χωρίς την επαρκή έκθεση στον ήλιο, όπως συμβαίνει σε παιδιά με χρόνιες παθήσεις ακόμη και σε διαμονή σε μέρη με μεγάλη έκθεση στον ήλιο, παρατηρείται ανεπάρκεια της βιταμίνης D [19]. Γι' αυτό το λόγο, πρέπει να μετρείται η βιταμίνη D στα παιδιά με χρόνια νοσήματα και εάν είναι αναγκαίο να χορηγείται 400 IU/ημέρα.

Ιατρογενή αίτια

Τα γλυκοκορτικοειδή χορηγούνται συχνά σε παιδιά με χρόνια φλεγμονώδη και αυτοάνοσα νοσήματα. Ακόμη και σε χαμηλές δόσεις τα γλυκορτικοειδή προκαλούν οστεοπενία αυξάνοντας την οστική απορρόφηση και μειώνοντας την οστική παραγωγή [19,20]. Στην πλειονότητα των καταστάσεων υπάρχουν πολλαπλοί παράγοντες που συμβάλουν στην επιδείνωση της οστικής υγείας των παιδιών που λαμβάνουν γλυκορτικοειδή, όπως φλεγμονώδεις κυτοκίνες, μειωμένη κινητικότητα, φτωχή δίαιτα και ορμονική διαταραχή.

Συμπιεστικά κατάγματα στην σπονδυλική στήλη είναι τα συχνότερα παρατηρούμενα κατάγματα στα παι-

Φάρμακα	Μηχανισμός οστεοπόρωσης
Γλυκορτικοειδή Πολυπαραγοντικός.	Αρχικά ταχύτατη οστική απώλεια, ακολουθεί χαμηλό οστικό turnover με μειωμένο οστικό σχηματισμό. Απόπτωση των οστεοβλαστών και των οστεοκλαστών, μείωση οστεοκλαστογένεσης, μείωση οστεοβλαστογένεσης, μειωμένη εντερική απορρόφηση και νεφρική απορρόφηση
Μεθοτρεξάτη	Αμφίβολος. Μειωμένη οστεοβλαστική σύνθεση πρωτεϊνών, μη φυσιολογικός μεταβολισμός βιταμίνης D
Κυκλοσπορίνη	Αμφίβολος. Πιθανή δυσλειτουργία του οστικού πρωτεϊνικού αντιγόνου (OPG) – OPG με επακόλουθο υψηλό οστικό μεταβολισμό
Ηπαρίνη	Αμφίβολος. α) μείωση δραστηριότητας 1-α υδροξυλάσης με μείωση 1,25 διυδροξυβιταμίνης D και αύξηση της PTH β) απευθείας δράση στο σπογγώδες οστούν με αύξηση της οστικής απορρόφησης και μείωση του οστικού σχηματισμού
Ακτινοθεραπεία	Ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης, υπογοναδισμός, ισχαιμική οστεονέκρωση, μυϊκή ατροφία
Οξεική μεδροξυπρογεστερόνη	Κεντρικός, υπογοναδισμός
Εκλυτικές ορμόνες των γοναδοτροφινών (GnRH)	Κεντρικός, υπογοναδισμός
Αντι-συσπαστικά	Διαταραχή του μεταβολισμού της 25-OH βιταμίνη D στο ήπαρ, μείωση του σπογγώδους και αύξηση του φλοιώδους οστού.

Πίν. 4. Συχνότερα χορηγούμενα φάρμακα και μηχανισμός πρόκλησης οστεοπόρωσης στα παιδιά.

διά υπό χορήγηση γλυκορτικοειδών. Η χορήγηση πρεδνιζολόνης 0.62 mg/kg/ημέρα σε παιδιά με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα προκαλεί συμπιεστικό κάταγμα σε ένα μέσο χρονικό διάστημα 2,6 ετών [21,22]. Η περιοδική χρήση κορτικοειδών επίσης οδηγεί σε κάταγμα, όπως έδειξε πρόσφατη μελέτη όπου είναι αυξημένη η επίπτωση κατάγματος σε παιδιά που έχουν λάβει πάνω από τέσσερις φορές γλυκορτικοειδή [20].

Αξιοσημείωτο είναι τα αποτελέσματα μιας μελέτης σε μικρής ηλικίας κουνέλια όπου μετά την διακοπή της θεραπείας με γλυκορτικοειδή φαίνεται να πραγματοποιείται πλήρη αντικατάσταση του οστεοπορωτικού οστού από υγιές οστούν [23]. Έτσι, επικρατεί και η άποψη ότι σε πρώιμο στάδιο της σκελετικής ανάπτυξης περιοδικές χορηγήσεις γλυκορτικοειδών στον παιδιατρικό σκελετό μάλλον δεν μειώνουν τη μέγιστη οστική μάζα. Επίσης, έχει διαπιστωθεί ότι ανάλογες προσβολές του παιδιατρικού σκελετού στο τέλος της περιόδου σκελετικής ανάπτυξης έχουν πιο μακροβιότερη και μόνιμη επίδραση στην οστική ακεραιότητα.

Δυο συχνά χορηγούμενες ουσίες στην παιδική ηλικία, που ανήκουν στην κατηγορία των γλυκοκορτικοειδών είναι η deflazacort και η prednizolone. Έχει βρεθεί σε ιστομορφομετρική μελέτη ότι η θεραπευτικές δόσεις της deflazacort οδηγούν σε στατιστικά σημαντικότερη οστική απώλεια σε σύγκριση με την prednizolone [24]. Σε παιδιά με νεανική χρόνια αρθρίτιδα, βραχυχρόνιες μελέτες έδειξαν ότι η deflazacort έχει παρόμοιο θεραπευτικό όφελος με την prednizolone, ενώ είναι λιγότερο επιβλαβής στην οστική μάζα των σπονδυλικών σωμάτων [25]. Η deflazacort και η prednizolone χρησιμοποιούνται ευρέως στα παιδιά με μυϊκή δυστροφία Duchene [26]. Στον Πίνακα 4 αναφέρονται συχνά χορηγούμενα φάρμακα και ο μηχανισμός πρόκλησης οστεοπόρωσης στα παιδιά.

Μειωμένη κινητικότητα

Τα οστά αναπτύσσουν ανθεκτικότητα στις καθημερινές μηχανικές φορτίσεις που δέχονται. Η ένταση αυτών των δυνάμεων και η δυνατότητα του σκελετού να αισθάνεται και να αντιδρά σε αυτές έχει μεγάλη επιρροή στη σύσταση σε μέταλλα, στην αρχιτεκτονική μορφή του οστού και επομένως στην ισχύ του [15]. Στα παιδιά με φυσιολογική κίνηση τα κύρια οστικά φορτία προέρχονται από την μυϊκή έλξη και ανάπτυξη. Έτσι σε παιδιά με μειωμένη κινητικότητα η μειωμένη μυϊκή

ισχύς αποτελεί βασική αιτία της μείωσης της οστικής μάζας και ισχύς [27]. Αυτό παρατηρείται σε παιδιά με νευρομυϊκές παθήσεις όπως εγκεφαλική παράλυση, μυϊκή δυστροφία Duchenne, νωτιαία μυϊκή ατροφία, με εκ γενετής ή επίκτητες βλάβες του νωτιαίου μυελού. Η βιοψία από το λαγόνιο οστούν στα παιδιά με διάφορες νευρολογικές διαταραχές και ακινησία έχει δείξει ότι η μειωμένη μάζα προέρχεται από μικρό οστικό μέγεθος, λεπτό φλοιό και μειωμένο σπογγώδες οστούν [28]. Η συχνότερη εντόπιση καταγμάτων σε παιδιά με ακινησία είναι το περιφερικό τμήμα του μηριαίου. Συμπιεστικά κατάγματα στη σπονδυλική στήλη είναι λιγότερο συχνά, αλλά μπορεί να εμπλακούν στην ανάπτυξη σκολίωσης [29-31].

Καθυστερημένη ήβη

Η οιστραδιόλη στα κορίτσια και η τεστοστερόνη στα αγόρια είναι οι βασικές ορμόνες στο στάδιο της ήβης, που έχουν επιρροή στην επιμήκη ανάπτυξη των οστών, στην επιμετάλλωση των οστών, στη φυσιολογική σκελετική ανάπτυξη και το peak της οστικής μάζας [32-34]. Καταστάσεις που οδηγούν σε καθυστέρηση το στάδιο της ήβης στους εφήβους και στα δύο φύλα, όπως χρόνια φλεγμονώδης νόσος, υπογοναδισμός, νευρογενή ανορεξία ή αμηνόρροια αποτελούν και αιτίες οστεοπόρωσης [35,36].

Θεραπεία

Σε αντίθεση με τους ενήλικες, οι οδηγίες για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης στα παιδιά και τους εφήβους δεν είναι σαφείς.

Άσκηση

Είναι γνωστό στις μέρες μας ότι ο κύριος παράγοντας για την επίτευξη του peak της οστικής μάζας σε κάθε υγιή άνθρωπο είναι γενετικά καθορισμένο [37]. Ωστόσο, κατά τη διάρκεια των δύο τελευταίων δεκαετιών, η αντίληψη ότι η φυσική δραστηριότητα με μυϊκή και οστική φόρτιση κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας καθώς και την περίοδο της ήβης έχει επίδραση στην οστική μάζα και οστικό σχηματισμό, είναι ευρέως αποδεκτή.

Οι Rideout και συνεργάτες σε σχετική μελέτη ότι η φυσική δραστηριότητα έχει τη μεγαλύτερη επίδραση στην οστική πυκνότητα την χρονική περίοδο 12-18 ετών [38].

Επίσης, το αποτέλεσμα της δραστηριότητας στην οστική υγεία φαίνεται να εξαρτάται από τη διατροφή. Οι Chevalley και συνεργάτες διαπίστωσαν ότι με την κατανάλωση της ίδιας ποσότητας ενέργειας στις διάφορες φυσικές δραστηριότητες, αγόρια στην προεφηβική ηλικία που κατανάλωσαν περισσότερη πρωτεΐνη είχαν μια μεγαλύτερη αύξηση στην οστική πυκνότητα [39].

Ασβέστιο και βιταμίνη D

Η ημερήσια πρόσληψη ασβεστίου από το στόμα είναι σημαντική για τη διατήρηση επαρκούς αιμόστασης και την προαγωγή της οστικής ανάπτυξης και ανακατασκευής.

Η συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη ασβεστίου ποικίλει με την ηλικία από 500mg σε 1-3 ετών, σε 800mg για 4-8 ετών και 1300mg για 9-18 ετών [40]. Αρκετά παιδιά και έφηβοι δεν έχουν την απαιτούμενη σίτιση σε ασβέστιο για να φθάσουν στην συνιστώμενη ημερήσια ποσότητα πρόσληψης ασβεστίου. Λόγω του κινδύνου εμφάνισης οστεοπόρωσης σε αυτές τις περιπτώσεις ενδείκνυται η χορήγηση συμπληρώματος ασβεστίου.

Οι Winzenberg και συνεργάτες διαπίστωσαν σε μια μετα-ανάλυση μικρή μεταβολή στην οστική πυκνότητα μετά από χορήγηση συμπληρώματος ασβεστίου σε υγιή παιδιά [41]. Από την άλλη, ασθενείς με υποκείμενη μεταβολική νόσο των οστών ίσως έχουν μεγαλύτερο όφελος όπως υποστηρίζουν οι Garrasco και οι Lovell και συνεργάτες [42,43].

Η πρόσληψη μόνο της κατάλληλης ποσότητας ασβεστίου ίσως δεν είναι αρκετή. Σημαντικό ρόλο παίζουν τα συστατικά στοιχεία της πλήρους διατροφής όπως καθόρισαν οι Seiquer και συνεργάτες [44]. Ο Μεσογειακός τύπος διατροφής έχει βρεθεί ότι βελτιώνει την απορρόφηση και μειώνει την απέκκριση του προσλαμβανόμενου ασβεστίου.

Στην ομοιόσταση του ασβεστίου και του φωσφόρου σημαντικό ρόλο παίζει και η βιταμίνη D. Η συνιστώμενη ημερήσια δόση βιταμίνης D είναι 400 IU [45]. Οι Bowden και συνεργάτες πρόσφατα ανέφεραν μειωμένα επίπεδα 25-υδροξυβιταμίνης D σε μια μεγάλη ομάδα παιδιατρικών ασθενών με οστεοπενία και οστεοπόρωση [39]. Παρόλο, που δεν διαπιστώθηκε απευθείας σχέση με τον κίνδυνο κατάγματος, υπέθεσαν ότι η χορήγηση συμπληρώματος βιταμίνης D σε παιδιά με οστεοπενία κα οστεοπόρωση είναι ενδεικνυόμενη και ίσως πράγματι μειώνει τη νοσηρότητα. Παρόμοια ευρήματα είχαμε σε μια μελέτη 34 παιδιών με οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία [46]. Παρόλο που η μέση οστική πυκνότητα διαπίστωσαν να αυξάνει ένα χρόνο μετά τη διακοπή της θεραπείας, η 1,25-διυδροξυβιταμίνη

D βρέθηκε μειωμένη σε ασθενείς με ιστορικό καταγμάτων σε σύγκριση με ασθενείς χωρίς κατάγματα.

Οι Maalouf και συνεργάτες υποστήριξαν ότι οι υψηλές δόσεις βιταμίνης D είναι ασφαλείς. Η αποτελεσματικότητα μια τέτοιας θεραπευτικής αγωγής καθορίστηκε από τους Kilpinen-Loisa και συνεργάτες [47]. Μια τέτοια θεραπεία μπορεί να αυξάνει την οστική πυκνότητα και να συμβάλει στην αποτροπή καταγμάτων και στη μείωση της σχετικής νοσηρότητας.

Η ελάχιστη συγκέντρωση στον ορό της 25-υδροξυβιταμίνης D που είναι αποδεκτή σε ασθενείς με οστεοπόρωση και σε ασθενείς που λαμβάνουν κορτικοστεροειδή είναι 32 ng/ml ή σε κάποιες ειδικές περιπτώσεις 40 ng/ml [48]. Οι El-Hajj και συνεργάτες ανέφεραν ότι η υψηλή ημερήσια δόση 2000 IU βιταμίνης D χορηγούμενη για ένα χρόνο αυξάνει την οστική μάζα και βελτιώνει τα λιπόσαρκα παιδιά [49].

Διφωσφονικά

Τα διφωσφονικά είναι τα πιο διαδεδομένα φάρμακα για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης στα παιδιά [50]. Παρόλο τη μακρόχρονη χρήση στους ενήλικες, τα διφωσφονικά στα παιδιά χρησιμοποιούνται τη τελευταία δεκαετία. Τα περισσότερα στοιχεία προέρχονται από σχετικές μελέτες σε παιδιά με ατελή οστεογένεση που χορηγήθηκε ενδοφλέβια παμιδρονάτη [51]. Στα παιδιά και στους έφηβους η παμιδρονάτη έχει οδηγήσει σε ενίσχυση της μυϊκής δύναμης, αύξηση της οστικής μάζας και το μέγεθος των σπονδυλικών σωμάτων, στη βελτίωση του πόνου, στη μείωση των καταγμάτων και στην προαγωγή της οστικής ανάπτυξης [52]. Στα μακρά οστά η παμιδρονάτη αυξάνει το πάχος του φλοιού και την οστική ισχύ. Επίσης, σε μικρότερες ηλικίες φαίνεται να υπάρχει καλύτερη ανταπόκριση της θεραπευτικής αγωγής. Η οστική ανάπτυξη δεν ανακόπτεται με τη χορήγηση της παμιδρονάτης. Πιθανότατα να παρατηρηθεί πυρετός στο πρώτο κύκλο θεραπείας χωρίς κανένα άλλο ιδιαίτερο πρόβλημα.

Οι Rauch και συνεργάτες διαπίστωσαν μετά από δύο χρόνια χορήγησης ριζεδρονάτης από το στόμα σε παιδιά με ατελή οστεογένεση, ότι οι δείκτες οστικής απορρόφησης μειώθηκαν και η οστική πυκνότητα BMD αυξήθηκε σημαντικά σε σύγκριση με το control group.

Οι Apkon και συνεργάτες ανέφεραν μέση αύξηση 12-28% στη BMD σε τρείς διαφορετικές εντοπίσεις σε τρία αγόρια με μυϊκή δυστροφία, που θεραπεύθηκαν με εβδομαδιαία χορήγηση αλενδρονάτης [53]. Παιδιά που λαμβάνουν κορτικοστεροειδή έχουν αυξημένο κίνδυνο κατάγματος. Οι Inoue και συνεργάτες μελέτησαν πέντε παιδιά με αυτοάνοσα νοσήματα υπό θεραπεία με κορτιζόνη. Η θεραπευτική αγωγή περιλάμβανε ενδοφλέβια χορήγηση αλενδρονάτης σε τρίμηνα διαστήματα για συνολικό διάστημα δύο ετών. Παρόλο τη μείωση της BMD στον μηριαίο αυχένα κατά τη διάρκεια της μελέτης, τελικά αυξήθηκε. Επίσης σημειώθηκε μείωση των δεικτών οστικής εναλλαγής, που σχετίζεται με τη βελτίωση της BMD. Κανένα πρόβλημα δεν παρατηρήθηκε κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Υπάρχουν διάφορες θεραπευτικές αγωγές. Η δόση της παμιδρονάτης είναι 3 mg/kg/ημέρα μια φορά το μήνα κάθε 3-4 μήνες, κυρίως για σοβαρό πόνο από κατάγματα. Η χρονική διάρκεια της από το στόμα ή ενδοφλέβια θεραπεία δεν έχει ακριβώς προσδιοριστεί. Παθολογικές καταστάσεις μέτριας βαρύτητας, όπως κακοδιαθεσία, μυαλγία οστικά άλγη, διάρροια και πυρετός είναι παροδικά συμπτώματα και αυτοπεριοριζόμενα. Υποκαλιαιμία, υπομαγνησιαιμία και υποφωσφατιαιμία είναι λιγότερα συχνά εμφανιζόμενα.

Πρωταρχικά για πρόληψη, η χρήση διφωσφονικών σε παιδιά που λαμβάνουν κορτιζόνη για χρόνια νοσήματα είναι περιορισμένη και γενικά δεν ενδείκνυται [54].

Οι Bianchi και συνεργάτες παρακολούθησαν για ένα μεγάλο διάστημα δέκα ετών 43 παιδιά που θεραπεύτηκαν με αλενδρονάτη με υποκείμενη νόσο συνδετικού ιστού (τα περισσότερα υπό αγωγή κορτιζόνης). Κατέληξαν ότι η αλενδρονάτη είναι ασφαλής, μείωσε το κίνδυνο κατάγματος και αύξησε το Z score. Μια πιθανή αλλά και σοβαρή επιπλοκή των διφωσφονικών είναι η οστεονέκρωση της γνάθου, στοιχείο που έχει αναφερθεί μόνο στους ενήλικες [55-56]. Για το λόγο αυτό, πρέπει να προηγείται εκτίμηση από οδοντίατρο για έλεγχο εξαγωγής δοντιού και καθυστέρησης θεραπείας μέχρι η λήψη διφωσφονικών διακοπεί.

Παραθορμόνη

Λίγα χρόνια πριν, ο Αμερικάνικος Οργανισμός Φαρμάκων ενέκρινε τη χορήγηση της ανασυνδυασμένης ανθρώπινης παραθυροειδούς ορμόνης (rhPTH) για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης. Η ασφάλεια αυτής της ορμόνης αμφισβητήθηκε δεδομένου την ανάπτυξη οστικών όγκων σε ποντίκια [57]. Νεότερες μελέτες δείχνουν μικρότερο κίνδυνο ανάπτυξης πρωτοπαθών οστικών όγκων από τη χρήση rhPTH [58] σε παιδιά με οστεοπόρωση. Το βέβαιο είναι ότι απαιτείται περισσότερο έρευνα πριν καθιερωθεί η rhPTH στη θεραπεία της οστεοπόρωσης στα παιδιά.

Correspondence
X.K. Kyriakopoulos,
Department of Orthopaedics, Volos Hospital
E-mail: c.kyriakopoulos@yahoo.com

Αλληλογραφία
Χρήστος Κυριακόπουλος,
Ορθοπαιδική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Βόλου
E-mail: c.kyriakopoulos@yahoo.com

Βιβλιογραφία

1. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: report of a WHO study group. WHO Technical Report Series 843, WHO, Geneva 1994
2. Goulding A, Cannan R, Williams SM, Gold EJ, Taylor RW & Lewis-Barned NJ. Bone mineral density in girls with forearm fractures. Journal of Bone and Mineral Research 1998; 13:143–148.
3. Clark EM, Ness AR, Bishop NJ & Tobias JH. Association between bone mass and fractures in children: a prospective cohort study. Journal of Bone and Mineral Research 2006; 21:1489–1495.
4. Gafni R & Baron J. Overdiagnosis of osteoporosis in children due to misinterpretation of dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA). Journal of Pediatrics 2004; 144:253–257
5. Skeletal health assessment in children and adolescents (males and females ages 5–19), www.iscd.org.
6. Rauch F & Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta. Lancet 2004; 363:1377–1385.
7. Morello R, Bertin TK, Chen Y, Hicks J, Tonachini L, Monticone M, Castagnola P, Rauch F, Glorieux FH, Vranka J, Bachinger HP, Pace JM, Schwarze U, Byers PH, Weis M, Fernandes RJ, Eyre DR, Yao Z, Boyce BF & Lee B. CRTAP is required for prolyl 3-hydroxylation and mutations cause recessive osteogenesis imperfecta. Cell 2006; 127:291–304
8. Hartikka H, Makitie O, Mannikko M, Doria AS, Daneman A, Cole WG, Ala-Kokko L & Sochett EB. Heterozygous mutations in the LDL receptor related protein 5 (LRP5) gene are associated with primary osteoporosis in children. Journal of Bone and Mineral Research 2005; 20:783–789
9. Rauch F. Bone accrual in children adding substance to surfaces. Pediatrics 2007; 119:S137–S140
10. Binkley T, Johnson J, Vogel L, Kecskemethy H, Henderson R & Specker B. Bone measurements by peripheral quantitative computed tomography (pQCT) in children with cerebral palsy. Journal of Pediatrics 2005; 147:791–796
11. Stevenson RD, Conaway M, Barrington JW, Cuthill SL, Worley G & Henderson RC. Fracture rate in children with cerebral palsy. Pediatric Rehabilitation 2006; 9:396–403
12. Daci E, van Cromphaut S, Bouillon R. Mechanisms influencing bone metabolism in chronic illness. Horm Res 2002; 58(Suppl.1):44-51
13. Nanes MS. Tumor necrosis factor-alpha: molecular and cellular mechanisms in skeletal pathology. Gene 2003; 321:1-15
14. Ross FP. Interleukin 7 and estrogen-induced bone loss. Trends Endocrinol Metab 2003; 14:147-149
15. Ward L, Glorieux FH. The Spectrum of Pediatric Osteoporosis. In: Glorieux FH, Pettifor J, Jueppner H(eds) Pediatric Bone: Biology and Disease. San Diego, Academic Press; 2003:401-442
16. Aris RM, Merkel PA, Bachrach LK, Borowitz DS, Boyle MP, Elkin SL, Guise TA, Hardin DS, Haworth CS, Holick MF, Joseph PM, O'Brien K, Tullis E, Watts NB, White TB. Guide to bone health and disease in cystic fibrosis. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90:1888-1896.
17. Bailey DA, Martin AD, McKay HA, Whiting S, Mirwald R. Calcium accretion in girls and boys during puberty: a longitudinal analysis. J Bone Miner Res 2000; 15:2245-2250.
18. Institute of Medicine. Dietary reference intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D and fluoride. National Academy Press, Washington, DC; 1997
19. Greenway A, Zacharin M. Vitamin D status of chronically ill or disabled children in Victoria. J Paediatr Child Health 2003; 39:543-547.
20. Van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a metaanalysis. Osteoporos Int 2002; 13:777-787.
21. Loftus J, Allen R, Hesp R, David J, Reid DM, Wright DJ, Green JR, Reeve J, Ansell BM, Woo PM. Randomized, double-blind trial of deflazacort

versus prednisone in juvenile chronic (or rheumatoid) arthritis: a relatively bone-sparing effect of deflazacort. Pediatrics 1991; 88:428-436.
22. Varonos S, Ansell BM, Reeve J. Vertebral collapse in juvenile chronic arthritis: its relationship with glucocorticoid therapy. Calcif Tissue Int 1987; 41:75-78.
23. Gafni RI, McCarthy EF, Hatcher T, Meyers JL, Inoue N, Reddy C, Weise M, Barnes KM, Abad V, Baron J. Recovery from osteoporosis through skeletal growth: early bone mass acquisition has little effect on adult bone density. FASEB J 2002; 16:736-738.
24. LoCascio V, Ballanti P, Milani S, Bertoldo F, LoCascio C, Zanolin EM, Bonucci E. A histomorphometric longterm longitudinal study of trabecular bone loss in glucocorticoid- treated patients: prednisone versus deflazacort. Calcif Tissue Int 1998; 62:199-204.
25. Loftus J, Allen R, Hesp R, David J, Reid DM, Wright DJ, Green JR, Reeve J, Ansell BM, Woo PM. Randomized, double-blind trial of deflazacort versus prednisone in juvenile chronic (or rheumatoid) arthritis: a relatively bone-sparing effect of deflazacort. Pediatrics 1991; 88:428-436.
26. Biggar WD, Bachrach LK, Henderson RC, Kalkwarf H, Plotkin H, Wong BL. Bone health in Duchenne muscular dystrophy: a workshop report from the meeting in Cincinnati, Ohio, July 8, 2004. Neuromuscul Disord 2005; 15:80-85.
27. Wilmshurst S, Ward K, Adams JE, Langton CM, Mughal MZ. Mobility status and bone density in cerebral palsy. Arch Dis Child 1996; 75:164-165.
28. Ward L, Rauch FT, White CA, Glorieux FH. Iliac histomorphometry in children with osteoporosis secondary to chronic illness. J Bone Miner Res 2004; 19(Suppl.1): S328-329.
29. McIvor WC, Samilson RL. Fractures in patients with cerebral palsy. J Bone Joint Surg Am 1966; 48:858-866.
30. Lee JJ, Lyne ED. Pathologic fractures in severely handicapped children and young adults. J Pediatr Orthop 1990; 10:497-500.
31. Quinlivan R, Roper H, Davie M, Shaw NJ, McDonagh J, Bushby K. Report of a Muscular Dystrophy Campaign funded workshop Birmingham, UK, January 16th 2004. Osteoporosis in Duchenne muscular dystrophy; its prevalence, treatment and prevention. Neuromuscul Disord 2005; 15:72-79.
32. Finkelstein JS, Klibanski A, Neer RM. Comment on normal volumatric bone mineral density and bone turnover in young men with histories of constitutional delay of puberty. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84:3400-3401.
33. Hogler W, Briody J, Moore B, Garnett S, Lu PW, Cowell CT. Importance of estrogen on bone health in Turner syndrome: a cross-sectional and longitudinal study using dual-energy X-ray absorptiometry. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89:193-199.
34. Yap F, Hogler W, Briody J, Moore B, Howman-Giles R, Cowell CT. The skeletal phenotype of men with previous constitutional delay of puberty. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89:4306-4311.
35. Rubin K, Schirduan V, Gendreau P, Sarfarazi M, Mendola R, Dalsky G. Predictors of axial and peripheral bone mineral density in healthy children and adolescents, with special attention to the role of puberty. J Pediatr. 1993;123:863-70.
36. Moretto PA. Contribuiç o ao estudo da osteoporose em crianças e adolescentes portadores de l pus eritematoso sistêmico [dissertation]. S o Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de S o Paulo; 1996.
37. Rizzoli R, Bonjour JP, Ferrari SL: Osteoporosis, genetics and hormones. J Mol Endocrinol 2001, 26:79-94.
38. Rideout CA, McKay HA, Barr SI: Self-reported lifetime physical activity and areal bone mineral density in healthy postmenopausal women: the importance of teenage activity. Calcif Tissue Int 2006, 79:214-222.
39. Chevalley T, Bonjour JP, Ferrari S, Rizzoli R: High-protein intake enhances the positive impact of physical activity on BMC in prepubertal boys. J Bone Miner Res 2008, 23:131-142.
40. Greer FR, Krebs NF: Optimizing bone health and calcium intakes of infants, children, and adolescents. Pediatrics 2006, 117:578-585.
41. Winzenberg T, Shaw K, Fryer J, Jones G: Effects of calcium supplementation on bone density in healthy children: meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 2006, 333:775.
42. Carrasco R, Lovell DJ, Giannini EH, et al.: Biochemical markers of bone turnover associated

with calcium supplementation in children with juvenile rheumatoid arthritis: results of a double-blind, placebo-controlled intervention trial. Arthritis Rheum 2008, 58:3932-3940.
43. Lovell DJ, Glass D, Ranz J, et al.: A randomized controlled trial of calcium supplementation to increase bone mineral density in children with juvenile rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2006, 54:2235-2242.
44. Seiquer I, Mesias M, Hoyos AM, et al.: A Mediterranean dietary style improves calcium utilization in healthy male adolescents. J Am Coll Nutr 2008, 27:454-462.
45. Bowden SA, Robinson RF, Carr R, Mahan JD: Prevalence of vitamin D deficiency and insufficiency in children with osteopenia or osteoporosis referred to a pediatric metabolic bone clinic. Pediatrics 2008, 121:e1585-e1590.
46. Marinovic D, Dorgeret S, Lescoeur B, et al.: Improvement in bone mineral density and body composition in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a 1-year prospective study. Pediatrics 2005, 116:e102-e108.
47. Kilpinen-Loisa P, Nenonen H, Pihko H, Makitie O: High-dose vitamin D supplementation in children with cerebral palsy or neuromuscular disorder. Neuropediatrics 2007, 38:167-172.
48. Misra M, Pacaud D, Petryk A, et al.: Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. Pediatrics 2008, 122:398-417.
49. El-Hajj FG, Nabulsi M, Tamim H, et al.: Effect of vitamin D replacement on musculoskeletal parameters in school children: a randomized controlled trial. J Clin Endocrinol Metab 2006, 91:405-412.
50. Batch JA, Couper JJ, Rodda C, Cowell CT, Zacharin M. Use of bisphosphonate therapy for osteoporosis in childhood and adolescence. J Paediatr Child Health 2003; 39:88-92.
51. Rauch F, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta. Lancet 2004; 363:1377-1385.
52. Poyrazoglu S, Gunoz H, Darendeliler F, et al.: Successful results of pamidronate treatment in children with osteogenesis imperfecta with emphasis on the interpretation of bone mineral density for local standards. J Pediatr Orthop 2008, 28:483-487.
53. Apkon S, Coll J: Use of weekly alendronate to treat osteoporosis in boys with muscular dystrophy. Am J Phys Med Rehabil 2008, 87:139-143.
54. Ward L, Tricco AC, Phuong P, et al.: Bisphosphonate therapy for children and adolescents with secondary osteoporosis.
55. Malmgren B, Astrom E, Soderhall S: No osteonecrosis in jaws of young patients with osteogenesis imperfecta treated with bisphosphonates. J Oral Pathol Med 2008, 37:196-200.
56. Bilezikian JP: Osteonecrosis of the jaw—do bisphosphonates pose a risk? N Engl J Med 2006, 355:2278-2281.
87. Vahle JL, Long GG, Sandusky G, et al.: Bone neoplasms in F344 rats given teriparatide [rhPTH(1-34)] are dependent on duration of treatment and dose. Toxicol Pathol 2004, 32:426-438.
58. Vahle JL, Zuehlke U, Schmidt A, et al.: Lack of bone neoplasms and persistence of bone efficacy in cynomolgus macaques after long-term treatment with teriparatide [rhPTH (1-34)]. J Bone Miner Res 2008, 23:2033-2039.

Νεότερες οδηγίες για την πρόληψη των πτώσεων στους ηλικιωμένους

Β.Ι. ΣΑΚΕΛΛΑΡΙΟΥ[1], Χ. ΜΑΡΚΟΠΟΥΛΟΣ[1], Ν. ΣΤΑΥΡΟΠΟΥΛΟΣ[1], C. ROMAGNOLI[2], Α.Φ. ΜΑΥΡΟΓΕΝΗΣ[2], Π.Ι. ΠΑΠΑΓΓΕΛΟΠΟΥΛΟΣ[1]

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

[2] Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna, Italy

Περίληψη

Η πιθανότητα πτώσης αυξάνει με την ηλικία και σχετίζεται με τη μειωμένη λειτουργικότητα και την πρώιμη αναγκαιότητα μακροχρόνιας φροντίδας. Αποτελεσματικές στρατηγικές πρόληψης των πτώσεων μπορούν να οδηγήσουν σε λιγότερες κακώσεις, ιατρικές επισκέψεις και εισαγωγές στα νοσοκομεία. Το παρόν άρθρο αποτελεί μία ενημέρωση των αναθεωρημένων οδηγιών του 2001 για την πρόληψη των πτώσεων στους ηλικιωμένους που δημιουργήθηκε από έναν όμιλο ανθρώπων που ανήκουν στους τομείς της ορθοπεδικής, της φυσικοθεραπείας, της φαρμακευτικής, της νοσηλευτικής, της επείγουσας ιατρικής και της γηριατρικής. Οι κατευθυντήριες οδηγίες διαμορφώθηκαν ερευνώντας την βιβλιογραφία, συστηματικές αναθεωρήσεις, και μετααναλύσεις μελετών που δημοσιεύτηκαν από το 2001 έως το 2008.

Λέξεις κλειδιά: Πτώσεις, Ηλικιωμένοι, Κατάγματα

Updated guidelines for the prevention of falls in older persons

V.I. SAKELLARIOU[1], C. MARKOPOULOS[1], N. STAVROPOULOS[1], C. ROMAGNOLI[2], A.F. MAVROGENIS[2], P.J. PAPAGELOPOULOS[1]

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

[2] Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna, Italy

Summary

The risk of falling and sustaining an injury increases with age and is linked to poorer functioning and early admission to long-term care facilities. Effective fall prevention strategies can lead to fewer injuries, emergency department visits, and hospitalizations, and less functional decline. This is an update of the 2001 Guideline for the Prevention of Falls in Older Persons, produced by a panel consisting of experts in physical therapy, pharmacy, orthopedics, emergency medicine, nursing home care, and geriatric medicine. The guidelines were prepared using literature searches, systematic reviews, and meta-analyses of studies published between 2001 and 2008.

Keywords: Falls, Elderly, Fractures

Εισαγωγή

Το American Geriatrics Society (AGS) και το British Geriatric Society (BGS) στις 19 Ιανουαρίου 2011, αναθεώρησαν τις κατευθυντήριες οδηγίες τους οι οποίες ίσχυαν από το 2001 σχετικά με την πρόληψη των πτώσεων στους ηλικιωμένους και δημοσίευσαν μία περίληψη νέων οδηγιών στο Journal of the American Geriatrics Society στις 13 Ιανουαρίου. «Η υγειονομική περίθαλψη στους ηλικιωμένους πρέπει να περιλαμβάνει την πρόληψη των πτώσεων με διαρκώς νέες αξιολογήσεις σε διάφορα πεδία όπως στην ικανότητα να ανταπεξέλθουν στις καθημερινές τους ανάγκες, τον φόβο μιας πιθανής πτώσης και στην κατάλληλη υπόδυση. Οι προτάσεις για την πρόληψη των πτώσεων περιλαμβάνουν την καθημερινή άσκηση ενώ επιπροσθέτως πρέπει να αναφέρουμε το τάι τσι και την μείωση της φαρμακευτικής αγωγής».

«Οι πτώσεις είναι ένα από τα πιο κοινά προβλήματα υγείας της τρίτης ηλικίας και μια συνηθισμένη αιτία απώλειας της ικανότητας αυτοεξυπηρέτησης» αναφέρει η Mary E. Tinetti, MD, από το Yale University School of Me-

dicine, New Haven, Connecticut προσθέτοντας ότι «οι πτώσεις δεδομένου την συχνότητα και τις επιπτώσεις τους, αποτελούν ένα τόσο σοβαρό πρόβλημα για την τρίτη ηλικία όσο τα εμφράγματα και τα εγκεφαλικά επεισόδια».

Η αναθεώρηση των κατευθυντήριων οδηγιών

Οι νεότερες οδηγίες αναπτύχθηκαν από μία ομάδα που περιλάμβανε παλαιότερους αλλά και νέους ειδικούς στην πρόληψη των πτώσεων και της γηριατρικής από τους τομείς της ορθοπαιδικής, της φυσικοθεραπείας, της φαρμακευτικής, της νοσηλευτικής, της επείγουσας ιατρικής και της γηριατρικής. Το American College of Emergency Physicians, το American Medical Association, το American Occupational Therapy Association, και το American Physical Therapy Association ενέκριναν τις αναθεωρημένες κατευθυντήριες οδηγίες.

Η υπεύθυνη ομάδα διερεύνησε τη σχετική βιβλιογραφία και τις συστηματικές αναθεωρήσεις των τυχαιοποιημένων μελετών ως προς την πρόληψη των πτώσεων, όπως και τις μετα-αναλύσεις και τις μελέτεςπου δημοσιεύτηκαν από τον Μάιο του 2001 εως τον Απρίλιο του 2008. Η έρευνα έγινε χρησιμοποιώντας μηχανές αναζήτησης στο διαδίκτυο όπως το MEDLINE, το PubMed, το Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness, το Centre for Reviews and Dissemination/Health Technology Assessment, και το Cochrane Central Register of Controlled Trials. Επιπλέον, έπειτα από την αναθεώρηση των παραπάνω από τον Απρίλιο του 2008 εώς και τον Ιούλιο του 2009, η συγγραφική ομάδα κατέληξε πως τα στοιχεία από αυτές τις τελευταίες μελέτες δεν επιφέρουν αλλάγες στις προτεινόμενες κατευθυντήριες οδηγίες και στα στοιχεία που τις συνοδεύουν.

«Υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις πως η συχνότητα σοβαρών τραυματισμών λόγω πτώσης, όπως τα κατάγματα του ισχίου, μειώνεται δραστικά σε περιοχές όπου η πρόληψη των πτώσεων έχει ενσωματωθεί στην κλινική πρακτική» τονίζει η Dr. Tinetti προσθέτοντας ότι «κάνοντας την πρόληψη των πτώσεων μέρος της κλινικής φροντίδας στην τρίτη ηλικία, αυτή η τάση μπορεί να συνεχιστεί».

Μία νέα οδηγία είναι οι ιατροί να ρωτούν τους ηλικιωμένους εάν έχουν πέσει πρόσφατα ή εάν νοιώθουν αστάθεια στην βάδιση σαν ένα πρώτο βήμα αξιολόγησης του κίνδυνου μιας επικείμενης πτώσης. Οι ερωτήσεις πρέπει να περιλαμβάνουν τη συχνότητα των πτώσεων, τα συμπτώματα κατά την διάρκεια της πτώσης και τον πιθανό τραυματισμό από αυτές. Ασθενείς που δεν έχουν ιστορικό ή ενδείξεις αστάθειας βάδισης, ούτε αναφερόμενες πτώσεις δεν χρήζουν αξιολόγησης του κινδύνου μιας επικείμενης πτώσης. Ωστόσο, ηλικιωμένοι με αστάθεια βάδισης ή πρόσφατες πτώσεις πρέπει να υφίστανται σε μια πολυπαραγοντική αξιολόγηση του κίνδυνου πτώσης που περιλαμβάνει την διερεύνηση για προβλήματα μυϊκής αδυναμίας, ισορροπίας ή ορθοστατικής υπότασης. Οποιοδήποτε από τα παραπάνω προβλήματα χρήζει εξειδικευμένης αντιμετώπισης.

Οι νεότερες οδηγίες ως προς την εκτίμηση του κίνδυνου πτώσης περιλαμβάνουν την εξέταση των ποδιών και των υποδημάτων, τη λειτουργική εκτίμηση που εστιάζει στην ικανότητα αυτοεξυπηρέτησης όσον αφορά στις ανάγκες της καθημερινότητας ή την χρήση βοηθητικού εξοπλισμού (βακτηρίες, αναπηρικά αμαξίδια), την εκτίμηση από τον ίδιο τον ηλικιωμένο της λειτουργικής του ικανότητας και του φόβου μιας επικείμενης πτώσης και τέλος της εκτίμησης του περιβάλλοντος χώρου συμπεριλαμβανομένης της ασφάλειας μέσα στο σπίτι.

Οι συγγραφείς αναφέρουν ότι «με τις νεότερες οδηγίες είναι σαφές ότι οι παρεμβάσεις για την εξομάλυνση εντοπισμένων παραγόντων κινδύνου από τους ειδικούς πρέπει να ακολουθούν την πολυπαραγοντική αξιολόγηση του κίνδυνου πτώσης».

Οι νεότερες οδηγίες

Οι συστάσεις οι οποίες είναι καινούργιες σε σχέση με τις κατευθυντήριες οδηγίες του 2001 είναι οι παρακάτω:

– Οι παρεμβάσεις πρέπει να περιλαμβάνουν άσκηση, όπως οι ασκήσεις «τάι-τσι», φυσικοθεραπεία ή άλλες ασκήσεις ισορροπίας και ενδυνάμωσης σε ομάδες ή ατομικά. Ταυτόχρονα πρέπει να προτείνονται ασκήσεις αντοχής και ευελιξίας. Όμως, βάσει σύγχρονων δεδομένων, τα προγράμματα άσκησης προτείνονται μόνο σε ηλικιωμένους που ζουν σε κοινότητες (οίκους ευημερίας) και φροντίζονται από εξειδικευμένο προσωπικό.
– Η τροποποίηση και προσαρμογή του περιβάλλοντος χώρου στο σπίτι και των καθημερινών δραστηριοτήτων πρέπει να λαμβάνεται πάντα υπόψη από έναν ειδικό υγειονομικής φροντίδας ως έναν παράγοντα μείωσης του κίνδυνου πτώσης.
– Χειρουργική επέμβαση καταρράκτη πρέπει να γίνεται όπου χρειάζεται, όμως αυτό ή οποιοδήποτε άλλο πρόβλημα όρασης πρέπει να αντιμετωπίζεται σε συνδυασμό με μια στρατηγική πολυπαραγοντικής αξιολόγησης.
– Η μείωση ή η κατάργηση της φαρμακευτικής αγωγής όπου αυτό είναι εφικτό συστήνεται, ιδιαίτερα για τα

ηρεμιστικά, τα αντικαταθλιπτικά και τα υπόλοιπα φάρμακα που επηρρεάζουν το κεντρικό νευρικό σύστημα, ασχέτως από τον αριθμό των συνταγογραφήσεων. Αυτή είναι μία αλλαγή σε σχέση με τις κατευθυντήριες οδηγίες του 2001 οι οποίες πρότειναν την μείωση της φαρμακευτικής αγωγής μόνο σε ασθενείς που έπαιρναν 4 ή παραπάνω σκευάσματα.

– Η ορθοστατική υπόταση, οι αρρυθμίες και οι καρδιακές ανωμαλίες πρέπει να αντιμετωπίζονται ανάλογα, στα πλαίσια μιας στρατηγικής πολυπαραγοντικής αξιολόγησης. Οι ηλικιωμένοι με καρδιοαναστολική υπερευαισθησία καρωτιδικού κόλπου που βιώνουν ανεξήγητες και επαναλαμβανόμενες πτώσεις πιθανόν να χρήζουν βηματοδότη.
– Όλοι οι ηλικιωμένοι με αναγνωρισμένο αυξημένο κίνδυνο πτώσης και αυτοί με γνωστή ή πιθανή έλλειψη βιταμίνης D πρέπει να λαμβάνουν καθημερινά υποκατάστατα βιταμίνης D (800 IU).

«Οι πιο αποτελεσματικές μελέτες ως προς την πρόληψη των πτώσεων στους ανθρώπους της τρίτης ηλικίας εμπεριέχουν πολλαπλές παρεμβάσεις και όχι μία μεμονωμένη» τονίζει η Dr. Tinetti, συνεχίζοντας λέγοντας ότι «παλαιότερες μελέτες υποστήριζαν ότι είναι πιο αποτελεσματικό να συγκεντρωθούμε σε μία μόνο παρέμβαση, όμως εμείς εξετάζοντας όχι μόνο τις οδηγίες που είχαν δοθεί αλλά και ποιες ακολουθήθηκαν, είμαστε πεπεισμένοι ότι η πολυπαραγοντική παρέμβαση είναι η καλύτερη οδό δράσης».

Επιγραμματικά

– Η βάση δεδομένων για την αναθεώρηση των οδηγιών του 2001 περιελάμβανε το Medline, PubMed, Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness, Center for Review and Dissemination/Health Technology Assessment, and the Cochrane Central Register of Controlled Trials.
– Εξαιρέθηκαν οι μελέτες που αφορούσαν την πρόληψη των πτώσεων μέσα σε ιδρύματα ή νοσοκομεία.
– Η επιτροπή απέδωσε έναν βαθμό από A (ισχυρή σύσταση για παρέμβαση) έως D (τυπική σύσταση για παρέμβαση σε ασυμπτωματικούς ασθενείς) για κάθε σύσταση.
– Οι αλλαγές σε σχέση με τις κατευθυντήριες οδηγίες του 2001 περιλαμβάνουν την πρόταση για πολυπαραγοντική αξιολόγηση του κίνδυνου πτώσης σε ηλικιωμένους που αναφέρουν ήδη μία πτώση, αστάθεια βάδισης, προβλήματα βάδισης ή ισορροπίας.
– Νεότερα δεδομένα υποστηρίζουν προγράμματα άσκησης αποκλειστικά για ηλικιωμένους που ζουν σε ιδρύματα σε αντίθεση με παλαιότερες κατευθυντήριες οδηγίες που πρότειναν μακροχρόνια προγράμματα άσκησης και ισορροπίας για όλους τους ηλικιωμένους που είχαν επανειλειμένες πτώσεις.
– Νεότερες εξειδικευμένες οδηγίες περιλαμβάνουν την εξέταση του άκρου πόδα και της υπόδυσης,την αξιολόγηση της λειτουργικής ικανότητας συμπεριλαμβάνοντας την πιθανή χρήση βοηθητικού εξοπλισμού (βακτηρίες, αναπηρικά αμαξίδια), τον φόβο μιας επικείμενης πτώσης και την υποδομή ασφάλειας της οικίας και του περιβάλλοντος χώρου.
– Η εκτίμηση του κινδύνου πρέπει να περιλαμβάνει ένα επικεντρωμένο ιστορικό, γνώση της φαρμακεύτικης αγωγής και ιστορικό των σχετικών παραγόντων κινδύνου όπως τα οξεία ή χρόνια προβλήματα υγείας.
– Η αξιολόγηση πρέπει να περιλαμβάνει ένα επικεντρωμένο ιστορικό, αξιολόγηση της φαρμακευτικής αγωγής, και κλινική εξέταση της οπτικής οξύτητας, της ισορροπίας, της βάδισης, της υπόδυσης, της λειτουργίας των αρθρώσεων, της μυϊκής ισχύος, της νευρικής και της καρδιακής λειτουργίας.
– Η επέμβαση καταρράκτη πρέπει να επιταχύνεται όπου είναι αναγκαία.
– Από την άλλη, οι νεότερες κατευθυντήριες οδηγίες είναι αντίθετες με την αξιολόγηση ή την αποκατάσταση της όρασης ως μία μεμονωμένη προσέγγιση ξέχωρα από μία πολυπαραγοντική στρατηγική.
– Η μείωση της φαρμακευτικής αγωγής είναι επιβεβλημένη για όλους τους ηλικιωμένους και όχι μόνο αυτούς που λαμβάνουν πάνω από 4 σκευάσματα όπως ανέφεραν παλαιότερες οδηγίες.
– Αξιολόγηση και θεραπεία της ορθοστατικής υπότασης πρέπει να αποτελεί μέρος της πολυπαραγοντικής προσέγγισης.
– Τοποθέτηση βηματοδότη πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν στους γηραιότερους με καρδιοανασταλτική υπερευαισθησία καρωτιδικού κόλπου που βιώνουν ανεξήγητες και επαναλαμβανόμενες πτώσεις.
– Βιταμίνη D (800 IU) σαν καθημερινή συμπληρωματική διατροφή συστήνεται σε όλους τους ηλικιωμένους που έχουν αυξημένο κίνδυνο πτώσης.
– Επίσης συστήνεται σε όλους τους ηλικιωμένους με έλλειψη βιταμίνης D.
– Απόλυτη ανάγκη η λήψη βιταμίνης D ως συμπληρώματος διατροφής (800 UI καθημερινά) σε ηλικιωμένους που ζουν σε κοινότητες με γνωστή έλλειψη βιταμίνης D.

– Η χορήγηση βιταμίνης D πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε όσους αναφέρουν προβλήματα βάδισης, ισορροπίας ή γενικότερα διατρέχουν μεγάλο κίνδυνο πτώσεων στο μέλλον.
– Ηλικιωμένοι που ζουν σε κοινότητες και αναφέρουν επαναλαμβανόμενες πτώσεις ή δυσκολίες στην βάδιση ή την ισορροπία, ή επιζητούν ιατρικής προσοχής λόγω πτώσης πρέπει να αξιολογούνται για τον κίνδυνο πτώσης.
– Παρεμβάσεις σε πολλαπλά επίπεδα και τομείς διενεργήθηκαν ως μακροχρόνιες ρυθμίσεις και αποδείχτηκαν αποτελεσματικές στην πρόληψη των πτώσεων, ιδιαίτερα ως προς την περιβαλλοντολογική προσαρμογή, την ισορροπία, την μυϊκή ισχύ,τον βηματισμό, την μείωση των φαρμάκων, την διαχείρηση των προβλημάτων όρασης, της ορθοστατικής υπότασης και άλλων καρδιαγγειακών προβλημάτων.
– Η άσκηση συνδέεται με λιγότερες πτώσεις σε πολλές σχετικές μελέτες.
– Η θεραπεία των ταχυαρρυθμιών (όπως με την τοποθέτηση βηματοδότη) είναι ένα σημαντικό στοιχείο στα προγράμματα πρόληψης των πτώσεων.
– Η τοποθέτηση μηχανισμών ασφαλείας όπως μπάρες στις σκάλες, χερούλια στις τουαλέτες και επαρκή φωτισμού μπορούν να μειώσουν τον αριθμό των πτώσεων.
– Η εκπαίδευση των ασθενών και των ατόμων που τους προσέχουν αποτελεί πρωτογενή ή δευτερογενή πρόληψη και είναι μία σημαντική εφαρμογή στις στρτηγικές πρόληψης των πτώσεων.
– Δεν υπάρχουν αρκετά στοιχεία που να τείθονται υπέρ ή κατά μιας πολυπαραγοντικής ή μεμονωμένης παρέμβασης για την πρόληψη των πτώσεων σε ηλικιωμένους με γνωστή άνοια που ζουν σε ιδρύματα.

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. Trombetti A, Hars M, Marcant D, Rizzoli R, Ferrari S. Fall prevention: a challenge in the strategy of fracture prevention in the elderly. Rev Med Suisse 2009; 5(207):1318-20, 1322-4.
2. Naqvi F, Lee S, Fields SD. Appraising a guideline for preventing acute care falls. Geriatrics 2009; 64(3):10-3, 26.
3. Czerwinski E, Borowy P, Jasiak B. Current guidelines for using physiotherapy to prevent falls. Ortop Traumatol Rehabil 2006; 8(4):380-7.
4. Oliver D, Connelly JB, Victor CR, Shaw FE, Whitehead A, Genc Y, Vanoli A, Martin FC, Gosney MA. Strategies to prevent falls and fractures in hospitals and care homes and effect of cognitive impairment: systematic review and meta-analyses. BMJ 2007; 334(7584):82.
5. Weatherall M. Prevention of falls and fall-related fractures in community-dwelling older adults: a meta-analysis of estimates of effectiveness based on recent guidelines. Intern Med J 2004; 34(3):102-8.
6. Moreland J, Richardson J, Chan DH, O'Neill J, Bellissimo A, Grum RM, Shanks L. Evidence-based guidelines for the secondary prevention of falls in older adults. Gerontology 2003; 49(2):93-116.
7. Worfolk JB. Keep frail elders warm! Geriatr Nurs 1997; 18(1):7-11.
8. Johnson T, Binney S. Reducing the incidence of falls and hip fractures in care homes. Nurs Times 2003; 99(24):38-40.
9. Shanley C. Falls and injury reduction in residential aged care: translating research into practice. Contemp Nurse 2003; 15(1-2):81-93.
10. Fonda D, Cook J, Sandler V, Bailey M. Sustained reduction in serious fall-related injuries in older people in hospital. Med J Aust 2006; 184(8):379-382.
11. Whitehead CH, Wundke R, Crotty M. Attitudes to falls and injury prevention: what are the barriers to implementing falls prevention strategies? Clin Rehabil 2006; 20(6):536-42.

Βιολογία των οστικών μεταστάσεων

Χ. ΜΑΡΚΟΠΟΥΛΟΣ[1], Β.Ι. ΣΑΚΕΛΛΑΡΙΟΥ[1], Ν. ΣΤΑΥΡΟΠΟΥΛΟΣ[1], Γ.Α. ΜΑΖΗΣ[1], C. ROMAGNOLI[2], Α.Φ. ΜΑΥΡΟΓΕΝΗΣ[2], Π.Ι. ΠΑΠΑΓΓΕΛΟΠΟΥΛΟΣ[1]

[1] Α' Ορθοπαιδική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Ιατρική Σχολή Αθηνών, ΠΓΝ ΑΤΤΙΚΟΝ

[2] Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna, Italy

Περίληψη

Το μυοσκελετικό σύστημα αποτελεί συχνή εντόπιση μεταστάσεων από καρκίνους συμπαγών οργάνων ή του αίματος. Περίπου 75% των ασθενών που πάσχουν από μεταστατική νόσο θα έχουν οστικές εντοπίσεις. Ο μηχανισμός μέσω των οποίων δημιουργούνται οι μεταστάσεις είναι σύνθετος. Οι σύγχρονες στρατηγικές θεραπείας περιλαμβάνουν σχεδιασμούς μείωσης του μεγέθους του όγκου και την ανάπτυξη θεραπειών που στοχεύουν στην αναστολή της οστεολυτικής δραστηριότητας.

Λέξεις κλειδιά: Μεταστατική νόσος, RANKL, Δενοσουμάμπη, Διφωσφονικά

Biology of bone metastases

C. MARKOPOULOS[1], V.I. SAKELLARIOU[1], N. STAVROPOULOS[1], G.A. MAZIS[1], C. ROMAGNOLI[2], A.F. MAVROGENIS[2], P.J. PAPAGELOPOULOS[1]

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

[2] Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna, Italy

Summary

The musculoskeletal system is a common site for metastatic disease from organ or blood cancers. Approximately 75% of patients with metastatic disease will have involvement of the skeleton. The mechanism by which metastases are formed is complex. Current treatment strategies include approaches to reduce tumor burden and developing treatments that directly inhibit osteoclast function.

Keywords: Metastatic bone disease, RANKL, Denosumab, Bisphosphonates

Εισαγωγή

Ο σκελετός είναι μία από τις πιο συνηθισμένες εστίες μεταστάσεων προερχόμενες από συμπαγών όγκων και κακοήθειες του αιμοποιητικού. Οι όγκοι διαφέρουν ως προς την συχνότητα διασποράς τους στο οστό. Μερικές από τις πιο οστεοτροπικές κακοήθειες είναι ο καρκίνος του μαστού, ο καρκίνος του προστάτη και το πολλαπλό μυέλωμα. Άλλοι όγκοι που αφορούν τα οστά περιλαμβάνουν τον καρκίνο του πνεύμονα, τον καρκίνο των νεφρών, τον καρκίνο του θυροειδή και το μελάνωμα. Από την άλλη πλευρά μεταστάσεις συγκεκριμένων όγκων όπως αυτόν του γαστρεντερικού, σπάνια αφορούν τον σκελετό. Ειδικά στην περίπτωση του καρκίνου του μαστού, έχει υπολογιστεί ότι από τους ασθενείς που θα αναπτύξουν μετάσταση, το 65-75% θα έχουν οστική συμμετοχή. Η συχνότητα των οστικών μεταστάσεων και σε άλλους όγκους φαίνεται στον Πίνακα 1 [1].

Κάποιες μελέτες υποστηρίζουν πως η επίπτωση των οστικών μεταστάσεων από όλους τους τύπους όγκων είναι περίπου 500.000 τον χρόνο, αριθμός ο οποίος αποτελεί από μόνος του ένα μείζων κλινικό πρόβλημα [2]. Επίσης η αντιμετώπιση των επιπλοκών στον σκελετό, αποτελεί ένα πολύ σημαντικό επιπλέον κόστος στο σύστημα υγείας που στην Αμερική υπολογίζεται περίπου στις 13.284$ ανά ασθενή [3].

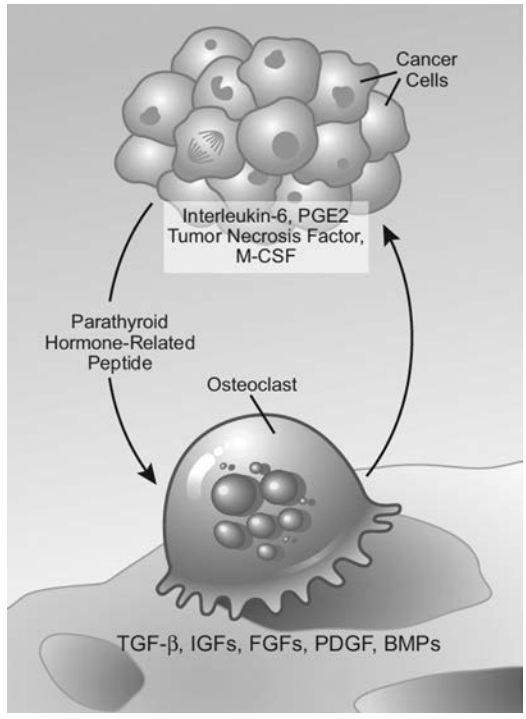
Πίν. 1. Συχνότητα οστικών μεταστάσεων ανά όγκο.

ΤΥΠΟΣ ΟΓΚΟΥ	ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΟΣΤΙΚΗΣ ΜΕΤΑΣΤΑΣΗΣ (%)
ΜΑΣΤΟΣ	65-75
ΜΥΕΛΩΜΑ	70-95
ΠΡΟΣΤΑΤΗ	65-75
ΠΝΕΥΜΟΝΩΝ	30-40
ΝΕΦΡΟΥ	20-25

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ	
IL-1	PTHrP
IL-6	TGF-a
IL-8	TGF-b
IL-11	RANK-L
TNF-a	M-CSF
TNF-b	VEGF

IL: ιντερλευκίνη, TNF: παράγοντας νέκρωσης όγκων, PTHrP: σχετιζόμενο με την παραθορμόνη πεπτίδιο, TGF: μετατρεπτικός αυξητικός παράγοντας, RANK-L:προσδέτης του ενεργού υποδοχέα του πυρηνικού παράγοντα, M-CSF: παράγοντας διέγερσης αποικιών μακροφάγων, VEGF: αγγειακός ενδοθηλειακός αυξητικός παράγων.

Πίν. 2. Παράγοντες οστεόλυσης στις οστικές μεταστάσεις.



Εικ. 1. Ο φαύλος κύκλος των οστεολυτικών μεταστάσεων.

Στο παρόν άρθρο παρουσιάζεται μία ανασκόπηση των σύγχρονων γνώσεων που αφορούν τους σύνθετους βιολογικούς μηχανισμούς που επιτρέπουν στα καρκινικά κύτταρα να μεταναστεύσουν στα οστά. Όταν τα καρκινικά κύτταρα συναντούν ένα φιλόξενο μικροπεριβάλλον συμμετέχουν σε μια πολύπλοκη αλληλεπίδραση με τους οστεοκλάστες, τους οστεοβλάστες και τα υπόλοιπα κύτταρα που βρίσκονται στα οστά. Πιο κάτω θα αναφέρουμε τους γνωστούς μηχανισμούς αυτής της αλληλεπίδρασης, οι οποίοι συχνά ενέχονται στην οστική απορρόφηση περιοχών γειτονικών στην μετάσταση. Αυτή η συνεχώς αυξανόμενη απώλεια της οστικής μάζας οδηγεί σε μια σημαντική νοσηρότητα για τον ασθενή.

Μηχανισμοί των οστικών μεταστάσεων

Η δημιουργία μιας οστικής μετάστασης περιλαμβάνει μία πολύ περίπλοκη διαδικασία που αποτελείται από αρκετά στάδια. Αυτό το άρθρο ασχολείται με πρόσφατες μελέτες που αποσαφηνίζουν τους βιολογικούς μηχανισμούς που είναι υπεύθυνοι για αυτήν την διαδικασία. Στην πραγματικότητα μόνο ένα πολύ μικρό ποσοστό καρκινικών κυττάρων σε έναν πρωτογενή όγκο είναι ικανά να προκαλέσουν μετάσταση. Αυτά τα κύτταρα περιέχουν ειδικά γονίδια τα οποία παρουσιάζουν συγκεκριμένους φαινοτύπους οι οποίοι προδιαθέτουν σε μετάσταση [5]. Προκειμένου να προκαλέσουν μετάσταση, τα καρκινικά κύτταρα πρέπει να αποκτήσουν την ικανότητα να διαπεράσουν την βασική μεμβράνη και να ξεκινήσει η διαδικασία νεο-αγγειογένεσης. Στη συνέχεια εισέρχονται στην κυκλοφορία είτε μεμονωμένα είτε συναθροιζόμενα μέχρι να φτάσουν σε τριχοειδή αγγεία τα οποία καταλήγουν στα οστά, όπου έρχονται σε επαφή με την θεμέλια ουσία. Αυτά τα κύτταρα στη συνέχεια εξαγγειώνονται στο μικροπεριβάλλον του οστού όπου συντελείται περαιτέρω κυτταρικός πολλαπλασιασμός.

Ένα μεγάλο τμήμα της σύγχρονης βιβλιογραφίας επισημαίνει ότι ο πολλαπλασιασμός των καρκινικών κυττάρων είναι συνδεδεμένος με ένα σύνολο παραγόντων, οι οποίοι ευνοούν τη δημιουργία ενός φιλόξενου περιβάλλοντος για την ανάπτυξη τους. Κάποιοι από αυτούς τους παράγοντες σηματοδοτούν την έναρξη της δράσης των οστεοκλαστών. Οι ενεργοί οστεοκλάστες είναι πολυπύρηνα γιγαντοκύτταρα που αποκτούν μεγάλη κινητικότητα και εκκρίνουν ένζυμα ικανά να διασπάσουν το κολλαγόνο και να φαγοκυτταρώσουν απομεταλλωμένο οστό. Οι ενεργοί οστεοκλάστες επίσης απελευθερώνουν παράγοντες που διεγείρουν τοπικούς αυξητικούς παράγοντες καρκινικών κυττάρων (Εικόνα 1). Έτσι, όπως περιγράφηκε πρώτα από τον Mundy [7] ο όρος “φαύλος κύκλος” περιγράφει την αλληλεπίδραση των κυτταροκινών που

ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ	ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ(%)			
	ΜΑΣΤΟΣ	ΠΡΟΣΤΑΤΗΣ	ΜΥΕΛΩΜΑ	ΠΝΕΥΜΟΝΑΣ
ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΕΡΙΣΣΟΤΕΡΕΣ ΑΠΟ ΜΙΑ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ	64	49	51	**46**
ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑ	43	33	34	**34**
ΚΑΤΑΓΜΑ	52	25	37	**22**
ΥΠΕΡΑΣΒΕΣΤΙΑΙΜΙΑ	13	1	9	**4**
ΧΕΙΡΟΥΡΓΗΘΕΝ ΟΣΤΟ	11	4	5	**5**
ΠΙΕΣΗ ΝΩΤΙΑΙΟΥ ΜΥΕΛΟΥ	**3**	**8**	**3**	**4**

Πίν. 3. Συχνότητα των σκελετικών επιπλοκών σε ασθενείς με μεταστατικές οστικές βλάβες.

απελευθερώνονται από τα καρκινικά κύτταρα και τους ενεργούς οστεοκλάστες [8]. Το αποτέλεσμα της μετάστασης είναι η αύξηση της απορρόφησης και της λύσης του οστού [9]. Η οστική απορρόφηση οδηγεί σε διαταραχή της αρχιτεκτονικής δομής και στην προδιάθεση για κάταγμα. Οι παράγοντες που επηρρεάζουν αυτή τη διαρκή αλληλεπίδραση μεταξύ των καρκινικών κυττάρων και των συστατικών του οστού είναι πάρα πολλοί. Από αυτούς οι περισσότερο μελετημένοι είναι οι ιντερλευκίνες, το σχετιζόμενο με την παραθορμόνη πεπτίδιο PTHrP και ο μετατρεπτικός αυξητικός παράγοντας β (TGFb). Άλλοι παράγοντες αναφέρονται στον Πίνακα 2 [10-12].

Αρκετοί ερευνητές έχουν δημοσιεύσει στοιχεία προερχόμενα από in vitro και προκλινικά μοντέλα πάνω στον καρκίνο του μαστού για να περιγράψουν πώς συγκεκριμένα κύτταρα διασπείρονται στα οστά και προκαλούν οστεόλυση τοπικά. Για παράδειγμα, οι Guise et al μελέτησαν την MDA-MB-231 κυτταρική σειρά in vitro στον καρκίνο του μαστού στον άνθρωπο και στη συνέχεια σε συμπαγείς όγκους που προέκυψαν από αυτές τις κυτταρικές σειρές. Αυτές οι μελέτες απέδειξαν ότι τα κύτταρα που προέρχονται από καρκίνο του μαστού και εκφράζουν το σχετιζόμενο με την παραθορμόνη πεπτίδιο (PTHrP), και τον μετατρεπτικό αυξητικό παράγοντα β (TGFb), αναπτύσσονται πιο εύκολα στο οστό και επάγουν την οστική καταστροφή μέσω των οστεοκλαστών [12-14].

Ένας άλλος σημαντικός μηχανισμός του οστικού ανασχηματισμού είναι αυτός ο οποίος ρυθμίζεται από τον ενεργού υποδοχέα του πυρηνικού παράγοντα-κΒ (receptor activator of nuclear factor-kB) (RANK) και την οστεοπροτεγερίνη. Τα προγονικά κύτταρα των οστεοκλαστών εκφράζουν τον υποδοχέα RANK. Ο RANK ligand (RANK-L) δεσμεύεται στον υποδοχέα του ενεργοποιώντας και ωριμάζοντας τους οστεοκλάστες. Στην πραγματικότητα ο RANK-L είναι ένας ισχυρός μεσολαβητής της οστικής απορρόφησης. Η οστεοπροτεγερίνη είναι μία πρωτεΐνη που βρίσκεται στην θεμέλια ουσία του οστού η οποία εμποδίζει τον δεσμό μεταξύ του RANK και του υποδοχέα του. Οπότε ουσίες ανάλογες της οστεοπροτεγερίνης και αναστολέων του RANK-L έχουν την ικανότητα να καταστείλουν την οστεολυτική δραστηριότητα των όγκων [15].

Στο φυσιολογικό οστό μία σειρά μηχανισμών και υποδοχέων σηματοδοτούν τη λειτουργία των οστεοβλαστών και των οστεοκλαστών. Κατά την παρουσία μετάστασης, η οστεόλυση που παρατηρείται από την υπερβολική δραστηριότητα των οστεοκλαστών, συνήθως οδηγεί σε μια προσπάθεια δημιουργίας νέου οστού μέσω των οστεοβλαστών. Η υπερέχουσα δραστηριότητα των οστεοκλαστών αναγνωρίζεται ακτινολογικά ως οστεόλυση του οστικού φλοιού. Αυτό είναι ένα σύνηθες εύρημα σε μεταστάσεις προερχόμενες από καρκίνο του μαστού ή πολλαπλό μυέλωμα.

Από την άλλη πλευρά κάποια καρκινικά κύτταρα απελευθερώνουν παράγοντες ικανούς να διεγείρουν την οστεοβλαστική δραστηριότητα. Η ενδοθηλίνη-1 έχει σημαντικό ρόλο στην δημιουργία μεταστάσεων οστεοβλαστικού χαρακτήρα [16]. Το νέο οστό που δημιουργείται μέσα από αυτή την διαδικασία είναι δομικά αδύνατο. Πάντως το νεοσχηματιζόμενο οστό κατά την παρουσία μετάστασης είτε προέρχεται από τον όγκο είτε από μια προσπάθεια εξισορρόπησης της οστεο-

λυτικής δραστηριότητας, ακτινολογικά εμφανίζεται σαν σκλήρυνση. Αυτή η εικόνα είναι τυπική του καρκίνου του προστάτη. Κάποιες φορές και οι δύο τύποι μετάστασης μπορούν να είναι παρόντες ταυτόχρονα και τότε μιλάμε για μεικτές οστεολυτικές/οστεοβλαστικές μεταστάσεις, περίπτωση που δεν είναι τόσο σπάνια στον καρκίνο του μαστού [1].

Κλινική σημασία των επιπλοκών στα οστά

Η παρουσία μεταστάσεων στα οστά οδηγεί σε πολύ σημαντικές κλινικές συνέπειες. Περίπου τα δύο τρίτα των ασθενών με καρκίνο του μαστού που έχουν μετάσταση στα οστά θα αναπτύξουν πάνω από μία σκελετική επιπλοκή. Η συχνότητα αυτών των επιπλοκών στους ασθενείς με οστικές μεταστάσεις από καρκίνο μαστού ή άλλες κακοήθειες παρουσιάζεται στον Πίνακα 3 [17-20]. Αυτά τα στοιχεία προέρχονται από ασθενείς που μελετήθηκαν με τυχαιοποιημένες μελέτες με εικονικό φάρμακο θεραπείας οστικών μεταστάσεων [17,21]. Αυτά τα αποτελέσματα συνηγορούν στο συμπέρασμα ότι οι ασθενείς με οστικές μεταστάσεις τυγχάνουν μιας αισθητά μειωμένης ποιότητας ζωής.

Οι ασθενείς πολύ συχνά αναφέρουν οξύ άλγος. Όμως οι ακριβείς μηχανισμοί του πόνου στις μεταστάσεις των οστών δεν έχουν ακόμα περιγραφεί απόλυτα. Είναι γνωστό πως το οστό δεν έχει οδούς άλγους. Είναι πιθανόν διάφορα βιοχημικά προϊόντα που εκκρίνονται από τον όγκο να οδηγούν στην διέγερση τοπικών υποδοχέων πόνου στο περιόστεο και στα τριχοειδή αγγεία που καταλήγουν στο οστό. Κάποιοι βιοχημικοί παράγοντες που έχουν ενοχοποιηθεί για αυτόν τον μηχανισμό είναι οι βραδυκινίνες και η ουσία P [22,23]. Επίσης η πίεση που ασκείται από τον αυξανόμενο σε μέγεθος όγκο στον μυελό ή άλλοι μηχανικοί παράγοντες μπορούν να προκαλέσουν πόνο.

Ένα άλλο πρόβλημα είναι το ότι η υπερβολική απώλεια οστού λόγω της μεταστατικής νόσου προκαλεί αυξημένη κινητοποίηση ασβεστίου στην κυκλοφορία σε σημείο που να υπερκαλύπτει τους φυσιολογικούς μηχανισμούς ομοιόστασης που ελέγχουν τα επίπεδα ασβεστίου στον ορό. Η υπερασβεστιαιμία στους ασθενείς με μεταστατική νόσο μπορεί επίσης να προκαλέσει σοβαρά προβλήματα.

Μέχρι πρόσφατα η υπερασβεστιαιμία στους ασθενείς με μεταστατική νόσο ήταν μία από τις πιο κοινές παρανεοπλασματικές ενδοκρινικές ανωμαλίες και αφορούσε το 10-15% των ασθενών με καρκίνο. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν πολυουρία, ναυτία, εμέτους, σοβαρή αφυδάτωση, νεφρική ανεπάρκεια και διαταραχές του επιπέδου συνείδησης. Εάν δεν διαγνωσθεί και αντιμετωπιστεί εγκαίρως μπορεί να οδηγήσει μέχρι και στο θάνατο. Η φυσιοπαθολογία των όγκων που συνδέονται με την υπερασβεστιαιμία είναι η ίδια με αυτή των οστικών μεταστάσεων στις οποίες ο οστεοκλάστης είναι ο τελικός αποδέκτης μέσω του οποίου η PTHrP και πολλές κυτταροκίνες προκαλούν εκτεταμένη οστεόλυση. Πλέον η υπερασβεστιαιμία ως επιπλοκή ενός όγκου έχει σχεδόν εξαφανιστεί με τη χρήση ισχυρών διφωσφονικών, όπως το ζολεδρονικό οξύ [25].

Όπως αναφέραμε και προηγουμένως οι μεταστάσεις στα οστά οδηγούν στην καταστροφή του φλοιού με αποτέλεσμα τη λέπτυνση του οστού και την αύξηση της πιθανότητας κατάγματος. Όταν η μετάσταση αφορά την σπονδυλική στήλη τότε πολύ συχνά θα προκληθούν συμπιεστικά κατάγματα με πιθανές νευρολογικές διαταραχές στην περίπτωση πίεσης του σπονδυλικού σωλήνα.

Σε αρκετούς ασθενείς οι οστικές μεταστάσεις είναι το πρώτο και για πολύ καιρό το μοναδικό σημείο στο οποίο εντοπίζεται μετάσταση. Έτσι, ασθενείς με καρκίνο μαστού που παρουσιάζουν οστικές μεταστάσεις έχουν μέσο χρόνο επιβίωσης πάνω από δύο έτη, ενώ αυτοί που παρουσιάζουν σπλαχνικές μεταστάσεις, μόνο λίγους μήνες. Εξαιτίας και αυτού του παρατεταμένου χρόνου ζωής είναι πιο επιρρεπείς στις παθολογίες που αναπτύσσονται λόγο των σκελετικών ανωμαλιών [26]. Παρόμοιες καταστάσεις περιγράφονται και σε ασθενείς με αδενοκαρκίνωμα νεφρού [27].

Από την άλλη πλευρά τα παθολογικά κατάγματα λόγο μεταστατικής νόσου επιφέρουν μια δυσοίωνη πρόγνωση. Η κλινική εμπειρία και κάποιες πρόσφατες μελέτες δείχνουν πως τα παθολογικά κατάγματα ίσως να αποτελούν ανεξάρτητο παράγοντας πτωχής επιβίωσης [28]. Τέλος αξίζει να σημειωθεί ότι αυξημένο κίνδυνο παθολογικών καταγμάτων παρουσιάζουν οι μεταστάσεις σε φορτιζόμενες επιφάνειες όπως ο αυχένας του μηριαίου και η σπονδυλική στήλη. Τα κατάγματα σε τέτοιες περιοχές μειώνουν την ποιότητα ζωής την λειτουργικότητα ή την κινητικότητα .

Διάγνωση

Απεικονιστικές μέθοδοι

Όπως προαναφέραμε η ακτινολογική εικόνα της οστικής μετάστασης μπορεί να είναι λυτική, βλαστική ή και μεικτή. Διάφορες τεχνικές ακτινοσκόπησης είναι

ικανές να εντοπίσουν και να αναγνωρίσουν τα διάφορα πρότυπα μετάστασης. Η κάθε τεχνική διαφέρει ως προς την κλινική της χρησιμότητα, ειδικότητας, ευαισθησίας και κόστος. Αναλυτικότερα μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε τις απλές ακτινογραφίες, την αξονική τομογραφία, την μαγνητική τομογραφία και το σπινθηρογράφημα.

Η ολόσωμη απεικόνιση με ραδιοϊσότοπα αποτελεί το πιο αποτελεσματικό μέσο διάγνωσης οστικής μετάστασης. Το νεοσχηματισθέν οστό εξαιτίας μιας μετάστασης ή οποιασδήποτε άλλης παθολογίας που αυξάνει τον μεταβολισμό του οστού, όπως τραύμα, φλεγμονή ή επούλωση κατάγματος, αυξάνουν την συγκέντρωση σπινθηρισμών. Αυτή η έλλειψη ειδικότητας συχνά οδηγεί στην ανάγκη για ακτινογραφική συνεκτίμηση. Ψευδώς θετικά αποτελέσματα υπάρχουν σε αποκλειστικά λυτικές διαδικασίες, όπως στις μεταστάσεις από πολλαπλό μυέλωμα, ή σε εξαιρετικά προχωρημένη νόσο στην οποία η οστεοβλαστική δραστηριότητα δεν έχει ακόμα εδραιωθεί. Απλές ακτινογραφίες μας παρέχουν περισσότερες ανατομικές λεπτομέρειες, οπότε παρέχουν και μεγαλύτερη ειδικότητα σε σχέση με το σπινθηρογράφημα. Για αυτό το λόγο μας είναι πολύ χρήσιμες σε συνδυασμό με το σπινθηρογράφημα στην αξιολόγηση συμπτωματικών βλαβών, την ακεραιότητα του οστού και στη διάκριση μεταξύ λυτικών και βλαστικών βλαβών. Από την άλλη πλευρά όμως, είναι χρήσιμο να θυμόμαστε η οστεόλυση είναι ορατή στην ακτινογραφία μόνο όταν έχει ήδη επέλθει πάνω από 30% καταστροφής του φλοιού του οστού. Επίσης η ακτινολογική διάγνωση κάποιων παθολογικών καταγμάτων σε συγκεκριμένα σημεία μπορεί να είναι εξαιρετικά δύσκολη. Τέτοια μέρη είναι η βάση του κρανίου, το στέρνο και η ιεροκοκκυγική χώρα. Εναλλακτικές μέθοδοι όπως η αξονική και η μαγνητική τομογραφία μπορούν να φανούν χρήσιμες. Η αξονική τομογραφία έχει την μεγαλύτερη ευαισθησία στην ανίχνευση οστικών μεταστάσεων και είναι το καλύτερο μέσο για την περιγραφή της ανατομίας σε συγκεκριμένες θέσεις. Η μαγνητική τομογραφία έχει πολύ υψηλή ειδικότητα και ευαισθησία και είναι η προτιμώμενη τεχνική στην περίπτωση συμπιεστικών καταγμάτων της σπονδυλικής στήλης με νευρολογικές διαταραχές ή μη. Ο ρόλος της τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων (PET) στην αξιολόγηση των οστικών μεταστάσεων ακόμα είναι υπό συζήτηση. Το σίγουρο είναι πάντως πως είναι πολύ υποβοηθητικό στις μεταβολικά ενεργές βλάβες και μπορεί να αποτελέσει μια σημαντική βοήθεια στην αξιολόγηση της θεραπείας. Οι Hamaoka et al περιέγραψαν τα προτερήματα της κάθε τεχνικής και πρότειναν έναν αλγόριθμο για την κλινική τους εφαρμογή [29].

Βιοχημικοί δείκτες του οστικού μεταβολισμού

Το οστό έχει μία σύνθετη δομή που αποτελείται από ένα ανόργανο τμήμα από κρυστάλλους υδροξυαπατίτη ασβεστίου και ένα τμήμα πρωτεϊνικής θεμέλιας ουσίας που αποτελείται κυρίως από διασταυρούμενες ίνες κολλαγόνου. Η δυναμική της φυσιολογίας του οστού περιλαμβάνει μηχανισμούς οστικής παραγωγής και απορρόφησης. Ο δείκτες που είναι ενδεικτικοί οστικής παραγωγής είναι η αλκαλική φωσφατάση, η οστεοκαλσίνη και τα πεπτίδια προκολλαγόνου PICP και PINP. Στο παρελθόν η οστική απορρόφηση αξιολογούταν με την μέτρηση του λόγου υδροξυπρολίνης ούρων σε νηστεία προς την τιμή κρεατινίνης, όμως πλέον υπάρχουν πιο αξιόπιστες εξετάσεις. Πολλοί ερευνητές υποστηρίζουν πως η μέτρηση προϊόντων διάσπασης του κολλαγόνου όπως το N-διασταυρούμενο τελοπεπτίδιο (NTx) στον ορό ή το C-διασταυρούμενο τελοπεπτίδιο (CTx), η πυριδινολίνη και η δεοξυπυριδινολίνη στα ούρα παρέχουν μία ποσοτική προσέγγιση της οστικής απώλειας στην περίπτωση μετάστασης. Ασθενείς με αυξημένους οστικούς δείκτες, έχουν και αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν σκελετικές επιπλοκές λόγω της μετάστασης. Για αυτό τον λόγο η μέτρηση αυτών των οστικών δεικτών αποδεικνύεται εξαιρετικά χρήσιμη στον καθορισμό της ανάγκης και του είδους θεραπευτικής επιλογής, όπως τα διφωσφωνικά [30-32].

Θεραπευτικές επιλογές

Υπάρχουν αρκετές στρατηγικές θεραπείας για την διαχείριση των ασθενών που αναπτύσσουν μετάσταση στα οστά. Η ακτινοθεραπεία είναι η πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη θεραπεία και συχνά έχει ένα πολύ ικανοποιητικό αποτέλεσμα στην ανακούφιση από τον πόνο και την πρόληψη των παθολογικών καταγμάτων. Η συστηματική χορήγηση ουσιών όπως το στρόντιο ή το Σαμάριο μπορούν να προσφέρουν μείωση του πόνου στους ασθενείς με πολύ προχωρημένη οστική συμμετοχή, ιδίως σε αυτούς με καρκίνο του προστάτη. Από την άλλη, αυτές οι ουσίες έχουν μειωμένη χρήση εξαιτίας της μεγάλης ακτινοβολίας στον μυελό των οστών και γιατί επίσης δεν βοηθούν σε άλλα προβλήματα

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ	ΠΑΜΙΔΡΟΝΑΤΗ - ΕΙΚΟΝΙΚΟ ΦΑΡΜΑΚΟ	ΖΟΛΕΔΡΟΝΙΚΟ ΟΞΥ - ΠΑΜΙΔΡΟΝΑΤΗ	ΙΜΠΑΝΔΡΟΝΑΤΗ - ΕΙΚΟΝΙΚΟ ΦΑΡΜΑΚΟ
ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΕΡΙΣΣΟΤΕΡΕΣ ΑΠΟ ΜΙΑ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ	51 προς 64	46 προς 59	**50.6 προς 62**
ΒΑΘΜΟΣ ΣΚΕΛΕΤΙΚΗΣ ΝΟΣΗΡΟΤΑΣ (ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΑ ΑΝΑ ΕΤΟΣ)	2.1 προς 3.7	1.57 προς 0.91	**2.64 προς 3.64**
ΜΕΣΟΣ ΧΡΟΝΟΣ ΑΠΟ ΤΗΝ ΠΡΩΤΗ ΕΠΙΠΛΟΚΗ (ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ)	**55 προς 28**	**50.6 προς 33.1**	**50.6 προς 33.1**

Πίν. 4. Αποτελέσματα των ερευνών στα ενδοφλέβια διφωσφονικά σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού και μετάσταση στα οστά.

	ΠΡΟΣΤΑΤΗΣ	ΜΥΕΛΩΜΑ	ΠΝΕΥΜΟΝΕΣ
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	**ΖΟΛΕΔΡΟΝΙΚΟ ΟΞΥ - ΕΙΚΟΝΙΚΟ ΦΑΡΜΑΚΟ**	**ΖΟΛΕΔΡΟΝΙΚΟ ΟΞΥ - ΠΑΜΙΔΡΟΝΑΤΗ**	**ΖΟΛΕΔΡΟΝΙΚΟ ΟΞΥ - ΕΙΚΟΝΙΚΟ ΦΑΡΜΑΚΟ**
ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΕΡΙΣΣΟΤΕΡΕΣ ΑΠΟ ΜΙΑ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ	προς 49 (P=0.28)	47 προς 50	**προς 47 (P=0.0039)**
ΒΑΘΜΟΣ ΣΚΕΛΕΤΙΚΗΣ ΝΟΣΗΡΟΤΑΣ (ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΑ ΑΝΑ ΕΤΟΣ)	προς 1.77 (P=0.005)	1.43 προς 1.06	**προς 2.71 (P=0.012)**
ΜΕΣΟΣ ΧΡΟΝΟΣ ΑΠΟ ΤΗΝ ΠΡΩΤΗ ΕΠΙΠΛΟΚΗ (ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ)	**69.7 προς 45.8 (P=0.009)**	**53.3 προς 51.8**	**προς 22.1 (P=0.007)**

Πίν. 5. Αποτελέσματα ερευνών σχετικά με τη δράση των ενδοφλέβιων διφωσφονικών σε ασθενείς με οστικές μεταστάσεις από καρκίνο του προστάτη, των πνευμόνων, πολλαπλό μυέλωμα και άλλων συμπαγών όγκων.

όπως τα κατάγματα. Η χειρουργική παρέμβαση με την χρήση συστημάτων εσωτερικής οστεοσύνθεσης όπως με πλάκες ή την αντικατάσταση μιας άρθρωσης έχει τεράστια σημασία σε ασθενείς με παθολογικά κατάγματα είτε προφυλακτικά. Τα κατάγματα των σπονδύλων είναι ένα σύνηθες και αρκετά περίπλοκο πρόβλημα. Η σπονδυλοπλαστική και η κυφοπλαστική είναι τεχνικές κατά τις οποίες εγχύεται μεθυλ-μεθακρυλικό τσιμέντο για να αποκατασταθεί το ύψος του σπονδύλου για ανακούφιση από τον πόνο [33,34].

Ο ρόλος των διφωσφονικών

Η διαρκώς αυξανόμενη κατανόηση της βιολογίας των οστικών μεταστάσεων και ο εξέχων ρόλος των οστεοκλαστών που ενεργοποιούνται από τον όγκο οδήγησε στην ανάπτυξη μιας νέας κατηγορίας φαρμάκων. Τα διφωσφονικά είναι ανάλογα των ενδογενών πυροφωσφονικών που ανευρίσκονται στην θεμέλια ουσία. Αυτά τα χημικά παράγοντα διαφέρουν από τα πυροφωσφονικά επειδή κεντρικά φέρουν ένα άτομο άνθρακα αντί για ένα άτομο οξυγόνου. Αυτή η διαφορά τα κάνει ανθεκτικά στα ένζυμα φωσφατάσης που υπάρχουν στα οστά. Τα διάφορα διφωσφονικά διαφέρουν μεταξύ τους ως προς την ισχύ τους ανάλογα με τα έκδοχα που φέρουν γύρω από το κεντρικό άτομο άνθρακα [35]. Τα αμινο-διφωσφωνικά είναι ιδιαίτερα ισχυροί αναστολείς της οστεολυτικής δραστηριότητας των οστεοκλαστών και μπορούν να προκαλέσουν μέχρι και την απόπτωση των κυττάρων αυτών. Αυτό συμβαίνει μέσω της δράσης τους στον μηχανισμό σύνθεσης του μεβαλονικού οξέος που έχει ως αποτέλεσμα την αναστολή της εισαγωγής ενός πρενυλίου στο μόριο της πρωτεΐνης [36]. Η εισαγωγή πρενυλίου στο μόριο της πρωτεΐνης είναι η βιοχημική διαδικασία όπου η ρίζα ενός λιπιδίου ενώνεται σε μια πρωτεΐνη που ρυθμίζει την λειτουργία της τριφωσφα-

τικής γουανοσίνης, μόρια τα οποία δεσμεύονται στην επιφάνεια της κυταρρικής μεμβράνης και όταν ενεργοποιηθούν παίζουν έναν σημαντικό ρόλο στην αύξηση της μεταγωγής του σήματος. Τα διφωσφονικά που εμπεριέχουν νιτρογόνα αναστέλλουν το ένζυμο φαρνεσυλ-διφωσφατό συνθάση, ένα ένζυμο κλειδί στον μηχανισμό σύνθεσης της χοληστερόλης, η οποία ενέχεται στην διαδικασία εισαγωγής του πρενυλίου. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την μείωση της μεταγωγής του σήματος που οδηγεί στην αδρανοποίηση και στην απόπτωση των οστεοκλαστών.

Η παμιδρονάτη, το ζολεδρονικό οξύ και η ιβανδρονάτη είναι τα τρία πιο ισχυρά ενδοφλέβια διφωσφονικά διαθέσιμα στην παρούσα φάση. Κλινικές μελέτες απέδειξαν τον σημαντικό ρόλο αυτών των φαρμάκων στην αντιμετώπιση της οστικής μεταστατικής νόσου στον καρκίνο του μαστού (Πίνακας 4) [17,37,38]. Παρόμοια αποτελέσματα φαίνεται να έχουμε και σε κλινικές δοκιμές φάσης 3 σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα. Αυτά τα αποτελέσματα τα βλέπουμε στον Πίνακα 5 [18-20]. Αυτές οι μελέτες απέδειξαν πως οι ασθενείς υφίστανται σημαντική μείωση των σκελετικών επιπλοκών και νοσηρότητας με μια αποδεκτή τοξικότητα. Συνολικά, οι ασθενείς με μεταστατικές οστικές βλάβες που αντιμετωπίστηκαν με διφωσφωνικά παρουσίασαν μικρότερη συχνότητα σκελετικών διαταραχών, καθώς και καθυστέρηση της έναρξης των συμπτωμάτων αυτών. Το American Society Of Clinical Oncology ανέπτυξε κατευθυντήριες οδηγίες για την χρήση των διφωσφονικών στην διαχείριση των οστικών μεταστάσεων [39].

Όπως προαναφέραμε, υπάρχουν διάφοροι μηχανισμοί μέσω των οποίων τα παράγωγα ενός όγκου ενεργοποιούν τους οστεοκλάστες. Αυτοί οι μηχανισμοί προσφέρουν νέους ορίζοντες στην ανάπτυξη καινούργιων φαρμάκων. Για παράδειγμα, η οστεοπροτεγερίνη RANK-kB στους ασθενείς με καρκίνο. Το denosumab είναι ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα γ2 ανοσοσφαιρίνης που συνδέεται με το RANK-L. Μελέτες φάσης ένα και δύο με υποδόρια έγχυση αυτής της ουσίας ολοκληρώνονται αυτή την στιγμή σε ασθενείς με προχωρημένους καρκίνους και οστικές μεταστάσεις. Πρώιμα αποτελέσματα δείχνουν ότι το denosumab γίνεται αρκετά καλά ανεκτή και προάγει την μείωση της των οστεολυτικών βλαβών το ίδιο ή σχεδόν το ίδιο καλά με τα διφωσφονικά. Φάσης τρία κλινικές μελάτες με αυτή την ουσία είναι υπό εξέλιξη [40,41].

Τέλος, άλλοι παράγοντες που πιθανόν ενέχονται στην αντιμετώπιση των οστικών μεταστάσεων είναι το μονοπάτι μεσολάβησης του γονιδίου Src, η καθεψίνη και η ενδοθηλίνη. Μελέτες φάσης τρία ενός ανταγωνιστή της ενδοθηλίνης οδεύουν προς την ολοκλήρωση τους, ενώ μελέτες άλλων ουσιών φάσης ένα και δύο είναι σε εξέλιξη.

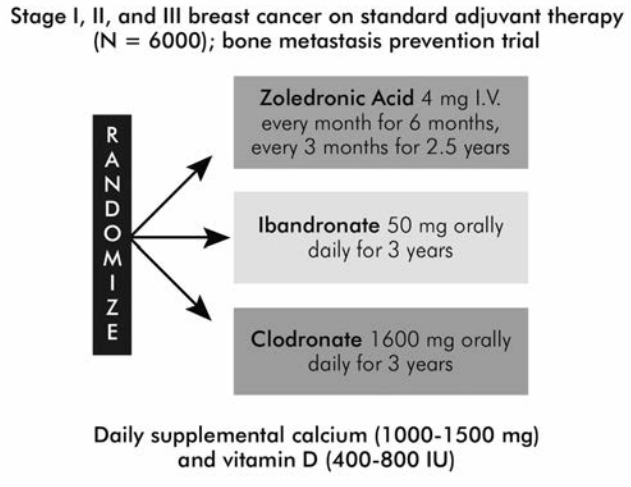
Πρόληψη των οστικών μεταστάσεων

Τα οστά είναι η πιο συχνή εστία μετάστασης στις γυναίκες με καρκίνο του μαστού. Για αυτόν τον λόγο είναι πολύ σημαντικό να εστιάσουμε στα θεραπευτικά σχήματα που είναι αποτελεσματικά στις εγκατεστημένες οστικές βλάβες και που πιθανόν να εμπλέκονται και στην πρόληψη των μεταστάσεων. Τα αποτελέσματα πολλών κλινικών ερευνών υποστηρίζουν πως η χρήση των διφωσφονικών μειώνει την συχνότητα των οστικών μεταστάσεων και αυξάνει το προσδόκιμο επιβίωσης. Τρεις προοπτικές, διπλές τυφλές τυχαιοποιημένες μελέτες στον καρκίνο του μαστού πάνω στην χρήση κλοδρονάτης, ενός σχετικά μη ισχυρού διφωσφονικού, μόλις δημοσιεύτηκαν. Σε δύο από αυτές η κλοδρονάτη έδειξε πολύ καλά αποτελέσματα. Η τρίτη ωστόσο αναφέρει εντελώς αντίθετα αποτελέσματα [42-44]. Αυτή την στιγμή το National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project διεξάγει μια μεγάλη μελέτη πάνω στην χρήση της κλοδρονάτης (NSABP P33). Τρεις χιλιάδες εξακόσιοι ασθενείς συμμετείχαν όμως δυστυχώς τα αποτελέσματα δεν έχουν ακόμα ανακοινωθεί. Ταυτόχρονα άλλες μελέτες πάνω σε πιο ισχυρά διφωσφωνικά είναι υπό σχεδιασμό. Το Southwest Oncology Group θα διεξάγει μια μελέτη που θα συγκρίνει το ζολεδρονικό οξύ, την ιβανδρονάτη και την κλοδρονάτη (Εικόνα 2).

Τέλος, θα μπορούσε να υποθέσει κανείς ότι η διακοπή αυτού του φαύλου κύκλου στο οστό είναι εφικτή με τον ανοσοενισχυτικό ρόλο των διφωσφονικών που μπορεί να οδηγήσει στην μείωση των μη οστικών μεταστάσεων και την αύξηση της βιωσιμότητας. Τα διφωσφωνικά εμποδίζουν τον πολλαπλασιασμό των μεταστατικών καρκινικών κυττάρων αποτρέποντας δευτερογενείς μεταστάσεις σε άλλα σημεία. Πάντως χρειάζονται μεγαλύτερες μελέτες για να αποδειχθούν αυτές οι υποθέσεις.

Διατήρηση της υγείας του σκελετού

Διάφορες καρκινικές θεραπείες, ιδίως αυτές που προκαλούν μείωση των οιστρογόνων ή των ανδρογό-



Εικ. 2. Μελέτη του Southwest Oncology Group.

νων, όπως οι αγωνιστές ωχρινότροπου ορμόνης, η ωοθηκεκτομή και οι αναστολείς της αρωματάσης, επιφέρουν απώλεια οστικής μάζας. Αυτές οι θεραπείες αυξάνουν την νοσηρότητα από παθολογικά κατάγματα. Για παράδειγμα μετά από δυο χρόνια θεραπείας με ανοσοενισχυτικά ανασταζόλης και arimidex ή ταμοξιφένη ή συνδυασμός και των δύο, στο 7.1% των ασθενών εντοπίστηκε παθολογικό κάταγμα, ποσοστό πολύ υψηλότερο από αυτό που αντιμετωπίστηκαν μόνο με ταμοξιφένη [45]. Παρόμοιες απόψεις που επισημαίνουν την απώλεια οστικής μάζας και την αύξηση των καταγμάτων έχουν δημοσιευθεί και σε μελέτες άλλων αναστολέων αρωματάσης [46].

Μία πολύ συχνή θεραπεία στον καρκίνο του προστάτη είναι ο αποκλεισμός των ανδρογόνων με χειρουργικό και φαρμακευτικό ευνουχισμό. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την μείωση της οστικής πυκνότητας με τον ίδιο ακριβώς τρόπο που συμβαίνει και στον καρκίνο του μαστού όταν προκαλούμε αποκλεισμό οιστρογόνων. Σε μία μελέτη σε άνδρες με μή μεταστατικό καρκίνο του προστάτη που αντιμετωπίστηκαν με αγωνιστές ωχρινότροπου ορμόνης, στο ένα τρίτο των ασθενών βρέθηκε κάταγμα, ενώ ο κίνδυνος κατάγματος αυξήθηκε κατά 50% στα τρία χρόνια [48].

Τα διφωσφονικά και κυρίως τα ενδοφλέβια όπως το ζολεδρονικό οξύ, όχι μόνο μπορούν να εμποδίσουν την απώλεια οστικής μάζας από τις θεραπείες στον καρκίνο του προστάτη, αλλά πιθανόν να αυξάνουν την οστική πυκνότητα [49]. Μελέτες που είναι σε εξέλιξη αυτή την στιγμή αξιολογούν τον ρόλο της θεραπείας με διφωσφονικά σε άνδρες χωρίς οστικές μεταστάσεις με αυξημένα τα επίπεδα του ειδικού αντιγόνου του προστάτη. Εξάλλου, όσο η θεραπεία μέσω της στέρησης ανδρογόνων θα εφαρμόζεται σε πιο πρώιμα στάδια της νόσου και οι ασθενείς θα ζουν περισσότερο, τόσο η διατήρηση της υγείας του σκελετού και η πιθανή αποφυγή οστικών μεταστάσεων θα αποτελούν μία πολύ σημαντική κλινική παράμετρο.

Συνολικά, τα ισχυρά διφωσφονικά, όπως το ζολεδρονικό οξύ, που είναι πολύ αποτελεσματικά στην διαχείριση των οστικών μεταστάσεων, μπορούν επίσης να είναι πολύ αποτελεσματικά στην άμβλυνση των επιπλοκών απώλειας οστικής μάζας από θεραπείες που εφαρμόζονται στον καρκίνο του μαστού και του προστάτη [50-52].

Συμπεράσματα

Η μεταστατική νόσο στα οστά είναι ένα σύνηθες και σημαντικό κλινικό πρόβλημα που συχνά συνδέεται με τον καρκίνο του μαστού και άλλες κακοήθειες. Το αποτέλεσμα των οστικών μεταστάσεων είναι η ανάπτυξη νοσηρότητας με πόνο στα οστά και κατάγματα που επιφέρει την ανάγκη θεραπείας είτε με ακτινοβολία είτε χειρουργικά. Διάφορες θεραπείες καρκίνου, ιδίως όμως αυτές που βασίζονται στην στέρηση οιστρογόνων, ανδρογόνων και κορτικοστεροειδών εμπλέκονται στη φυσιολογική λειτουργία του οστού. Η πιο άρτια κατανόηση της βιολογίας και των μηχανισμών των μεταστάσεων στα οστά, καθώς και της απώλειας οστικής μάζας από θεραπείες έναντι του πρωτοπαθούς όγκου, οδήγησαν στην ανάπτυξη νέων θεραπευτικών επιλογών. Τα διφωσφονικά αποδεικνύονται ισχυροί ανοσοενισχυτικοί παράγοντες που μειώνουν την συχνότητα των οστικών μεταστάσεων και καθυστερούν τις επιπλοκές αυτών. Αυτή την στιγμή επίσης μελετάται ο ρόλος τους στην πρόληψη των οστικών μεταστάσεων από ca-μαστού. Επιπλέον φαίνεται να έχουν θέση στην αντιμετώπιση της απώλειας της οστικής μάζας που προκαλείται από θεραπείες κατά του καρκίνου του μαστού και του προστάτη. Πράγματι, πρώιμα αποτελέσματα σε αυτό το πεδίο μας αφήνουν άκρως αισιόδοξους και παίρνουν μεγαλύτερη αξία από το γεγονός ότι οι ασθενείς ζουν περισσότερο. Περαιτέρω διευκρίνιση της βιολογίας των οστικών μεταστάσεων θα μας βοηθήσει στην ανάπτυξη νέων θεραπειών που θα βελτιώσουν την υγεία του σκελετού και την ποιότητα ζωής αυτών των ασθενών.

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

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

Βιβλιογραφία

1. Coleman RE. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. Cancer Treat Rev 2001;27(3):165-76.
2. Lipton A. Management of bone metastases in breast cancer. Curr Treat Options Oncol 2005; 6(2):161-71.
3. Delea T, Langer C, McKiernan J, Liss M, Edelsberg J, Brandman J, Sung J, Raut M, Oster G. The cost of treatment of skeletal-related events in patients with bone metastases from lung cancer. Oncology 2004;67(5-6):390-6.
4. Hillner BE. Pharmacoeconomic issues in bisphosphonate treatment of metastatic bone disease. Semin Oncol 2001;28(4Suppl.11):64-68.
5. Smid M, Wang Y, Jan GM, et al. Genes associated with breast cancer metastatic to bone. J Clin Oncol 2006;24:2261-2267.
6. Guise TA, Mundy GR. Cancer and bone. Endocr Rev 1998;19:18-54.
7. Mundy GR. Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities. Nat Rev Cancer 2002;2:584-593.
8. Roodman DG. Mechanisms of bone matastases. N Engl J Med 2004;350:1655-1664.
9. Guise TA, Kozlow WM, Heras-Herzig A, et al. Molecular mechanisms of breast cancer metastases to bone. Clin Breast Cancer 2005;5(Suppl.2):S46-S53.
10. Bendre MS, Margulies AG, Walser B, et al. Tumor-derived interleukin-8 stimulates osteolysis independent of the receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand pathway. Cancer Res 2005; 65:11001-11009.
11. Kozlow W, Guise TA. Breast cancer metastasis to bone: mechanisms of osteolysis and implications for therapy. J Mammary Gland Biol Neoplasia 2005;10:169-180.
12. Guise TA, Chirgwin JM. Transforming growth factor-beta in osteolytic breast cancer bone metastases. Clin Orthop Relat Res 2003; 415(Suppl): S32-S38.
13. Mundy G. Preclinical models of bone metastases. Semin Oncol 2001;28(4Suppl.11):2-8.
14. Chirgwin JM, Mohammad KS, Guise TA. Tumor-bone cellular interactions in skeletal metastases. J Musculoskelet Neuronal Interact 2004;4:308-318.
15. Zhang J, Dai J, Qi Y, et al. Osteoprotegerin inhibits prostate cancer-induced osteoclastogenesis and prevents prostate tumor growth inthe bone. J Clin Invest 2001;107:1235-1244.
16. Mohammad KS, Guise TA. Mechanisms of osteoblastic metastases: role of endothelin-1. Clin Orthop Relat Res 2003;415(Suppl.):S67-S74.
17. Lipton A, Theriault RL, Hortobagyi GN, et al. Pamidronate prevents skeletal complications and is effective palliative treatment in women with breast carcinoma and osteolytic bone metastases: long term follow-up of two randomized, placebo-controlled trials. Cancer 2000;88:1082-1090.
18. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. J Natl CancerInst 2004;96:879-882.
19. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: a randomized, double-blind, multicenter comparative trial. Cancer 2003;98:1735-1744.
20. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian S, et al. Zoledronic acid versus placebo in the treatment of skeletal metastases in patients with lung cancer and other solid tumors: a phase III, double-blind, randomized trial - the Zoledronic Acid Lung Cancer and Other Solid TumorsStudy Group. J Clin Oncol 2003;21:3150-3157.
21. Lipton A, Small E, Saad F, et al. The new bishosphonate, Zometa (zoledronic acid), decreases skeletal complications in both osteolytic and osteoblastic lesions: a comparison to pamidronate. Cancer Invest 2002;20(Suppl.2):45-54.

22. Mercadante S. Malignant bone pain: pathophysiology and treatment. Pain1997;69:1-18.
23. Sabino MA, Mantyh PW. Pathophysiology of bone pain. J Support Oncol 2005;3:15-24.
24. Harvey HA. The management of hypercalcemia of malignancy. Support Care Cancer 1995; 3:123-129.
25. Major P. The use of zoledronic acid, a novel, highly potent bisphosphonate, for the treatment of hypercalcemia of malignancy. Oncologist 2002; 7:481-491.
26. Coleman RE, Rubens RD. The clinical course of bone metastases from breast cancer. Br J Cancer 1987;55:61-66.
27. Lipton A, Colombo-Berra A, Bukowski RM, et al. Skeletal complications in patients with bone metastases from renal cell carcinoma and therapeutic benefits of zoledronic acid. Clin Cancer Res 2004;10:S6397-S6403.
28. Hei YJ. Fractures negatively affect survival in patients with bone metastases from breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2005;94:260 (Abstract #6036).
29. Hamaoka T, Madwell JE, Podoloff DA, et al. Bone imaging in metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2004;22:2942-2953.
30. Lipton A. Biochemical bone markers in breast cancer. Cancer Treat Rev 2006;32:20-22.
31. Demers LM, Costa L, Lipton A. Biochemical markers and skeletal metastases. Clin Orthop Relat Res 2003;415:S138-S147.
32. Coleman RE, Major P, Lipton A. Predictive value of bone resorption and formation markers in cancer patients with bone metastases receiving the bisphosphonate zoledronic acid. J Clin Oncol 2005;23:4925-4935.
33. Bauman G, Charette M, Reid R, et al. Radiopharmaceuticals for the palliation of painful bone metastasis a systemic review. Radiother Oncol 2005;75:258-270.
34. Manabe J, Kawaguchi N, Matsumoto S. Surgical treatment of bone metastasis: indications and outcomes. Int J Clin Oncol 2005;10:103-111.
35. Fleisch H. Bisphosphonates: mechanisms of action. Endocr Rev 1998;19:80-100.
36. Dunford JE, Thompson K, Coxon FP, et al. Structure-activity relationships for inhibition of farnesyl diphosphate synthase in vitro andinhibition of bone resorption in vivo by nitrogen-containing bisphosphonates. J Pharm Exp Ther 2001; 296:235-242.
37. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium inthe treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: a randomized, double-blind, multicenter, comparative trial. Cancer 2003;98:1735-1744.
38. Body JJ, Diel IJ, Lichinitser MR, et al. Intravenous ibandronate reduces the incidence of skeletal complications in patients with breast cancer and bone metastases. Ann Oncol 2003;14:1399-1405.
39. Hillner BE, Ingle JN, Chlebowski RT, et al. American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. J Clin Oncol 2003;21:4042-4057.
40. Body JJ, Facon T, Coleman RE, et al. A study of the biologic receptor activator of nuclear factor kappaB ligand inhibitor, denosumab,in patients with multiple myeloma or bone metastases from breast cancer. Clin Cancer Res 2006;12:1221-1228.
41. Lipton A. Phase II trial of denosumab in breast cancer with bone metastases. J Clin Oncol2006; 24(18Suppl.):6S (Abstract #512).
42. Saarto T, Blomqvist C, Virkkunen P, et al. Adjuvant clodronate treatment does not reduce the frequency of skeletal metastases in node-positive breast cancer patients: 5 year results of a randomized controlled trial. J Clin Oncol 2001; 19:10-17.
43. Diel IJ, Solomayer EF, Costa SD, et al. Reduction in new metastases in breast cancer with adjuvant clodronate treatment. N Engl J Med 1998; 339:357-363.
44. Powles T, Paterson A, McCloskey E. Reduction in bone relapse and improved survival with oral clodronate for adjuvant treatment of operable breast cancer. Breast Cancer Res 2006;8:13.
45. Eastell R, Hannon RA, Cuzick J, et al. Effect of an aromatase inhibitor on BMD and bone turnover markers: 2-year results of the Anastrozole, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) trial. ATAC Trialists' Group. J Bone Miner Res 2006;21:1215-1223.
46. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, et al. A randomized trial of exemestane after two to three years

of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. N Engl J Med 2004; 350:1081-1092.
47. Thurlimann B, Keshaviah A, Coates AS, et al. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breastcancer. N Engl J Med 2005;353:2747-2757.
48. Smith MR. The role of bisphosphonates in men with prostate cancer receiving androgen deprivation therapy. Oncology 2004;18:21-25.
49. Ryan CW, Huo D, Demers L, et al. Zoledronic acid initiated during the first year of androgen deprivation therapy increases bone mineral density in patients with prostate cancer. J Urol 2006; 176:972-978.
50. Gnant M. Management of bone loss induced by aromatase inhibitors. Cancer Inv 2006;24:328-330.
51. Brufsky A. Management of cancer treatment induced bone loss in postmenopausal women undergoing adjuvant breast cancer therapy: a Z-FAST update. Semin Oncol 2006;33:S13-S17.
52. Harvey HA. Optimizing bisphosphonate therapy in patients with breast cancer on endocrine therapy. Semin Oncol 2004;31(6Suppl.12):23-30.

Νόσος Gaucher

Ε. ΜΙΜΙΔΗΣ[1], Β.Ι. ΣΑΚΕΛΛΑΡΙΟΥ[1], Χ. ΜΑΡΚΟΠΟΥΛΟΣ[1], Ν. ΣΤΑΥΡΟΠΟΥΛΟΣ[1], C. ROMAGNOLI[2], Α.Φ. ΜΑΥΡΟΓΕΝΗΣ[2], Π.Ι. ΠΑΠΑΓΓΕΛΟΠΟΥΛΟΣ[1]

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

[2] Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna, Italy

Περίληψη

Η πρόοδος στον τομέα της απεικόνισης και η εμπορική διάθεση ενζυμικής θεραπείας έχουν αλλάξει την κλασσική ακτινολογική μελέτη της νόσου Gaucher. Το κόστος της θεραπείας και η ανάγκη για έλεγχο της ανταπόκρισης σε αυτή έχουν αυξήσει την σημασία της απεικόνισης. Δεν υπάρχουν πρόσφατες μελέτες για αυτή τη σχετικά κοινή ασθένεια λυσοσωμικής εναπόθεσης. Το παρόν άρθρο ασχολείται με τις σύγχρονες απεικονιστικές μεθόδους και τα ακτινολογικά ευρήματα της νόσου Gaucher που αφορούν το μυοσκελετικό σύστημα.

Λέξεις κλειδιά: Νόσος Gaucher, Οστά

Gaucher disease

E. MIMIDIS[1], V.I. SAKELLARIOU[1], C. MARKOPOULOS[1], N. STAVROPOULOS[1], C. ROMAGNOLI[2], A.F. MAVROGENIS[2], P.J. PAPAGELOPOULOS[1]

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

[2] Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna, Italy

Summary

Advances in imaging and the development of commercially available enzyme therapy have significantly altered the traditional radiology of Gaucher disease. The cost of treatment and need for monitoring response to therapy have magnified the importance of imaging. There are no recent comprehensive reviews of the radiology of this relatively common lysosomal storage disease. This article describes the modern imaging techniques and radiological manifestations of Gaucher disease concerning the musculoskeletal system.

Keywords: Gaucher disease, Bones

Γενικά

Η νόσος Gaucher είναι η συχνότερη λυσοσωμική νόσος εναπόθεσης (LSD) και προσβάλει 1 ανά 50.000 ανθρώπους [1]. Τα LSD είναι μια ομάδα κληρονομικών μεταβολικών ασθενειών που χαρακτηρίζονται από συσσώρευση μη μεταβολισμένων ουσιών μέσα στα κύτταρα εξαιτίας της ανεπάρκειας ή της δυσλειτουργίας ενός συγκεκριμένου ένζυμου, που παίρνει μέρος στον καταβολισμό των προϊόντων της λυσοσωμικής εναπόθεσης. Η νόσος Gaucher οφείλεται στην ανεπάρκεια του ενζύμου β-γλυκοσερεβροσιδάση και κληρονομείται με υπολειπόμενο σωματικό γονίδιο. Το υπεύθυνο γονίδιο έχει εντοπιστεί στο χρωμόσωμα 1 (1q21) και έχουν περιγραφεί πολλές μεταλλάξεις που σε μεγάλο βαθμό δικαιολογούν την μεγάλη κλινική ετερογένεια της νόσου. Η έλλειψη αυτού του ένζυμου οδηγεί στην εναπόθεση του γλυκολιπιδίου γλυκοσερεβροσίδης στα λυσοσώματα των μακροφάγων [2], προκαλώντας βλάβες στον μυελό των οστών, τον σπλήνα, το ήπαρ, τους πνεύμονες και το κεντρικό νευρικό σύστημα. Η νόσος χωρίζεται με βάση τα συμπτώματα σε 3 τύπους (Πίνακας 1) [3].

Ο **τύπος 1** (μη νευροπαθητικός) είναι ο πιο κοινός και χαρακτηρίζεται από την απουσία νευρολογικών συμπτωμάτων. Παρόλο που ο τύπος 1 συνήθως αναφέρεται σαν "τύπος ενηλίκων", η πλειοψηφία των ασθενών διαγιγνώσκονται πριν την ηλικία των 10 [5]. Εμφανίζεται κυρίως με παρουσία ηπατοσπληνομεγαλίας, κυτταροπενίας και συμπτωμάτων εκ του μυοσκελετικού συστήματος [4], ενώ πιο άτυπα με πνευμονοπάθεια και πυλαία υπέρταση λόγω κίρρωσης του ήπατος [6]. Ο **τύπος 2** (βρεφική μορφή) είναι σχετικά σπάνιος. Χαρακτηρίζεται από ηπατοσπληνομεγαλία και προσβολή του ΚΝΣ που εμφανίζεται με

	Τύπος 1	Τύπος 2	Τύπος 3
Άλλη ονομασία	Μη νευροπαθητικός	Οξύς νευροπαθητικός	Υποξύς/χρόνιος νευροπαθητικός
Ηλικία εμφάνισης	Τέλος παιδικής ηλικίας/ αρχή εφηβείας	Θανατος στη βρεφική ηλικία	Παιδική ηλικία
Κύρια κλινικά χαρακτηριστικά	Ηπατοσπληνομεγαλία, κυπαροπενία, σκελετική νόσος	Σοβαρές νευρολογικές διαταραχές	Ηπατοσπληνομεγαλία, κυπαροπενία, σκελετική νόσος και λιγότερο σοβαρές νευρολογικές διαταραχές

Πίν. 1. Οι τρεις κύριοι φαινότυποι της νόσου Gaucher.

οπισθότονο, υπερτονία, σπασμούς και προοδευτική πνευματική καθυστέρηση. Ο τύπος αυτός δεν σχετίζεται με οστικά συμπτώματα καθώς τα άτομα αυτά καταλήγουν κατά τα πρώτα χρόνια της ζωής τους. Ο **τύπος 3** (νεανική μορφή) εκδηλώνεται συνήθως στην παιδική ηλικία με κλινική εικόνα ανάλογη του τύπου 1, σταδιακά όμως εμφανίζονται συμπτώματα λόγω προσβολής του ΚΝΣ, όπως διαταραχές συμπεριφοράς, σπασμοί, άνοια και σπαστικότητα, με τους ασθενείς σπάνια να επιβιώνουν πέραν της δεύτερης δεκαετίας της ζωής τους.

Από τις αρχές της δεκαετίας του '90 η νόσος αντιμετωπίζεται με ενδοφλέβια θεραπεία υποκατάστασης ενζύμου [7]. Για τους ασθενείς που δεν μπορούν να λάβουν την ενδοφλέβια αγωγή κυκλοφορούν τα τελευταία χρόνια αγωγές εκ του στόματος η οποίες μειώνουν την παραγωγή της γλυκοσερεβροσίδης [8].

Η σημασία της απεικονιστικής μελέτης

Η διάγνωση της νόσου Gaucher περιλαμβάνει τον προσδιορισμό της δραστηριότητας της γλυκοσερεβροσιδάσης στα λευκά αιμοσφαίρια και την ανίχνευση του γενετικού ελαττώματος [9]. Ο ρόλος της απεικόνισης έγκειται στην εντόπιση της ασθένειας, στην εκτίμηση της σοβαρότητας της, στην ανίχνευση τυχόν επιπλοκών και στον έλεγχο της ανταπόκρισης της νόσου στη θεραπεία. Στο παρόν άρθρο θα επικεντρωθούμε στην χρήση απεικονιστικών μεθόδων στην μελέτη της οστικής έκφρασης της νόσου.

Νόσος Gaucher και οστά

Πάνω από το 80% των ασθενών με νόσο Gaucher τύπου 1 εμφανίζουν οστικά συμπτώματα, τα οποία έχουν μεγάλο αντίκτυπο στην ποιότητα της ζωής τους

Εικ. 1. Στεφανιαία Τ1 ακολουθία των μηρών. Υπάρχει διάχυτο, ετερογενές χαμηλής έντασης σήμα στα οστά των μηρών και κνημών άμφω λόγω διήθησης από κύτταρα Gaucher.

[6,10,11]. Αυτά περιλαμβάνουν την μειωμένη ανάπτυξη στην παιδική και την εφηβική ηλικία, την οστεοπενία, τις οστικές παραμορφώσεις, τις οστικές κρίσεις, την οστεονέκρωση, την οστεοσκλήρυνση, τον χρόνιο οστικό πόνο, τα παθολογικά κατάγματα και τα συμπιεστικά κατάγματα των σπονδύλων [12,13]. Τα πιο συνηθισμένα ση-

Εικ. 2.Στεφανιαία Τ2 βαρύτητας τομή των ισχίων που αναδεικνύει διάχυτο χαμηλής έντασης σήμα στις διαφύσεις και μεταφύσεις των μηριαίων οστών που σέβεται σχετικά την εγγύς επίφυση.

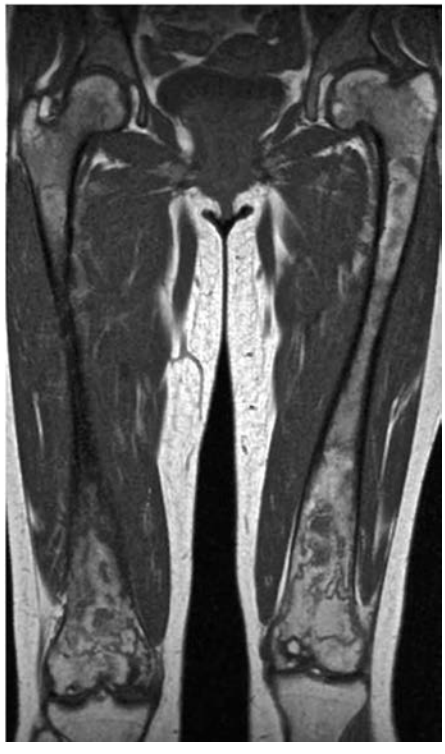
μεία εντόπισης είναι οι σπόνδυλοι, οι μηροί, οι βραχίονες και οι κνήμες. Η ασθένεια προκαλείται από εισβολή κυττάρων γεμάτα με γλυκοσερεβροσίδη, τα κύτταρα Gaucher, στο μυελό των οστών, χωρίς όμως να έχουμε κατανοήσει πλήρως τους μηχανισμούς της παθογένεσης. Παράγοντες που πιθανόν να παίζουν ρόλο είναι οι αλλαγές στην δημιουργία των οστών, την απορρόφηση τους (οστεόλυση, οστεοπενία και οστεοπόρωση) και διάφορες τοπικές βλάβες (οστεονέκρωση, οστεοσκλήρυνση και κατάγματα) [14]. Σύμφωνα με κάποιες μελέτες η παρουσία των κυττάρων Gaucher προκαλεί διόγκωση του μυελού, αύξηση της ενδοοστικής πίεσης και επακολούθως αγγειακή απόφραξη, χωρίς όμως σαφή στοιχεία που να υποστηρίζουν αυτή τη θεωρία [11].

Μαγνητική τομογραφία

Η μαγνητική τομογραφία (MRI) αποτελεί τη θεραπεία εκλογής για την απεικόνιση των οστικών εκδηλώσεων της νόσου Gaucher. Έχει πολύ μεγάλη ευαισθησία στην ανίχνευση τόσο των κυττάρων Gaucher στον μυελό των οστών όσο και των συνοδών επιπλοκών, όπως τα οστικά έμφρακτα, η λοίμωξη και τα κατάγματα [13,15]. Έχουν χρησιμοποιηθεί πολλαπλά πρωτόκολλα, όμως η πιο πρακτική τεχνική περιλαμβάνει την αξιο-

Εικ. 3. Οβελιαία STIR τομή του δεξιού βραχιονίου με σχετικά ομοιογενές υψηλής έντασης σήμα στην διάφυση και μετάφυση χωρίς συμμετοχή των επιφύσεων.

λόγηση της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης και τα μηριαία οστά για να μελετήσει την έκταση και την βαρύτητα της εμπλοκής του μυελού και να ανιχνεύσει δευτεροπαθείς μυοσκελετικές επιπλοκές [13]. Συνήθως πραγματοποιούνται οβελιαίες Τ1 και STIR ακολουθίες της οσφυϊκής μοίρας, της λεκάνης και των μηριαίων οστών άμφω. Στα παιδιά και τους έφηβους συμπεριλαμβάνονται και οι κνήμες, καθώς η ύπαρξη μεγάλης ποσότητας ερυθρού μυελού στο μηριαίο οστούν δυσχεράνει την διάγνωση. Ο διηθημένος μυελός εμφανίζεται με χαμηλής έντασης σήμα σε σύγκριση με το υποδόριο λίπος σε Τ1 και Τ2 χωρίς καταστολή λίπους ακολουθίες [16], ενώ σε ακολουθίες καταστολής λίπους, όπως είναι η STIR, εμφανίζεται με σχετικά αυξημένης έντασης σήματος. Μπορεί να εμφανίζεται είτε σαν ομοιογενής είτε σαν ανομοιογενής περιοχή (Εικόνες 1-3). Μερικές φορές παρατηρούνται περιοχές



Εικ. 4. Στεφανιαία Τ1 βαρύτητας τομή των μηρών. Υπάρχει διάχυτη διήθηση του νωτιαίου μυελού. Αναδεικνύονται επίσης ερπητικές χαμηλής έντασης σήματος περιοχές στα κάτω τριτημόρια των μηριαίων που αντιπροσωπεύουν οστικά έμφρακτα.

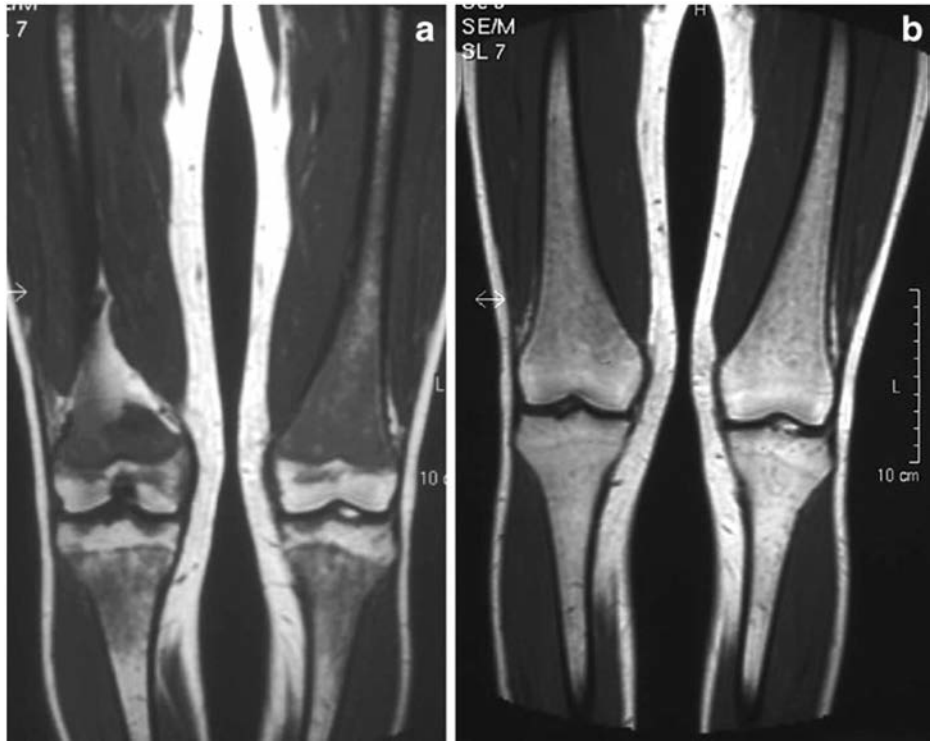
Εικ. 5. Οβελιαία Τ1 βαρύτητας τομή της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης. Αναδεικνύεται διάχυτη διήθηση του μυελού , χρόνια έμφρακτα και καθίζηση των σωμάτων του 03 και 05 σπονδύλου.

με αυξημένης έντασης σήματος σε Τ2 ακολουθίες, που πιθανώς αντιπροσωπεύουν μια δυναμική κατάσταση του μυελού όπως μια οστική κρίση [15], οι οποίες συνήθως προηγούνται της οστεονέκρωσης [17]. Εμφανίζονται κλινικά σαν οξεία επεισόδια οστικού πόνου και εμπύρετου, συνοδευόμενα από αυξημένα λευκά αιμοσφαίρια και δείκτες φλεγμονής, αλλά με αρνητικές αιμοκαλλιέργειες [11]. Η διαφοροδιάγνωση από την οστεομυελίτιδα είναι δύσκολη τόσο σε κλινικό όσο και σε ακτινολογικό επίπεδο. Το πιο κλινικά σημαντικό χαρακτηριστικό της νόσου Gaucher είναι η οστεονέκρωση [11,12] και συνήθως προσβάλει την κεφαλή και τον αυχένα του μηριαίου, το εγγύς βραχιόνιο, την κνήμη και τους σπονδύλους, προκαλώντας χρόνιο άλγος, πρώιμη οστεοαρθρίτιδα και καθίζηση των σπονδυλικών σωμάτων (Εικόνες 4 και 5). Η παρουσία υψηλής έντασης σήματος σε Τ2 ακολουθίες συνήθως δηλώνει ένα οξύ ή πρόσφατο έμφρακτο.

Μια σειρά αναδρομικών και προοπτικών μελετών έχουν αναδείξει μείωση στην συχνότητα των σκελετικών επιπλοκών σε άτομα που λαμβάνουν ενζυμική θεραπεία αντικατάστασης [14,18,20], αλλά οι ήδη εγκατεστημένες επιπλοκές είναι μη αναστρέψιμες. Κατά την διάρκεια του πρώτου χρόνου θεραπείας αρχίζει η αναστροφή του σήματος του μυελού σε φυσιολογικά επίπεδα, αλλά πολλές φορές χρειάζεται παρατεταμένη θεραπεία για να επιτευχθεί πλήρως [19] (Εικόνα 6).

Ποσοτικοποιώντας την οστική συμμετοχή

Η ποσοτικοποίηση της συμμετοχής του μυελού των οστών είναι υψίστης σημασίας για τον θεράποντα ιατρό, τόσο στην απόφαση της έναρξης της θεραπείας όσο και στον έλεγχο της ανταπόκρισης σε αυτήν. Για τον σκοπό αυτό χρησιμοποιούνται διάφορες τεχνικές μαγνητικού συντονισμού και συστημάτων βαθμολόγησης. Η πιο ευαίσθητη και η μόνη πραγματικά ποσοτική MRI τεχνική είναι η quantitative chemical shift imaging (QCSI). Η τεχνική αυτή ποσοτικοποιεί το λιπώδες περιεχόμενο του μυελού χρησιμοποιώντας την



Εικ. 6. Στεφανιαίες Τ1 βαρύτητας τομές των γονάτων. **a.** Πριν από την θεραπεία υπάρχει σχετικά διάχυτο χαμηλής έντασης σήμα στις διαφύσεις και μεταφύσεις των μηρών και κνημών. **b.** 4 χρόνια μετά την θεραπεία. Το σήμα του μυελού έχει σχεδόν επανέλθει σε φυσιολογικά επίπεδα χωρίς να αναδεικνύεται σχεδόν καθόλου υπολειπόμενη ασθένεια.

διαφορά στις συχνότητες συντονισμού μεταξύ λίπους και νερού. Άρα λοιπόν μπορεί να ανιχνεύσει την μείωση του ποσοστού λίπους που λαμβάνει χώρα όταν τα κύτταρα Gaucher παρεκτοπίζουν τα λιποκύτταρα που είναι πλούσια σε τριγλυκερίδια [13,21]. Το χαμηλό ποσοστό λίπους στον μυελό όπως μετριέται από το QSCI σχετίζεται με αυξημένη νοσηρότητα και περισσότερες οστικές επιπλοκές [21,22]. Επίσης το QCSI ανιχνεύει αύξηση του λιπώδους περιεχομένου μετά από θεραπεία ενζυμικής αντικατάστασης και άρα μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον έλεγχο της ανταπόκρισης στην θεραπεία [23,24]. Τα κύρια μειονεκτήματα είναι ότι η τεχνολογία αυτή δεν είναι ευρέως διαθέσιμη και ότι χρειάζεται ένας έμπειρος ακτινοφυσικός σε συνεργασία με τον ακτινοδιαγνώστη.

Για τους λόγους αυτούς έχουν δημιουργηθεί αρκετά ημι-ποσοτικά συστήματα βαθμολόγησης που βασίζονται στην απλή τεχνολογία του μαγνητικού συντονισμού. Αυτά περιλαμβάνουν τα συστήματα κατά Rosenthal [25], Dusseldorf [26], Terk [27] και τον λόγο σπονδύλου προς δίσκο [28]. Τα συστήματα αυτά βαθμολογούν τις διαφορές στην ένταση του σήματος σε διάφορες ανατομικές περιοχές. Βασίζονται επίσης στο γεγονός ότι στην νόσο Gaucher η διήθηση του μυελού συμβαίνει με έναν προβλέψιμο τρόπο, ξεκινώντας από τον σκελετό του κορμού και προχωρώντας στη συνέχεια στα εγγύς και άπω οστά των άκρων [25]. Η νόσος προσβάλλει πρώτα τις μεταφύσεις των μακρών οστών και στη συνέχεια εξαπλώνεται στην επιφύσεις [16].

Ο Vom Dahl et al [6] πρότεινε την χρήση του BMB score καθώς η τεχνολογία που απαιτείται είναι ευρέως διαδεδομένη, μελετάει τόσο την οσφυϊκή μοίρα όσο και τα μηριαία και παρέχει αντικειμενικά αποτελέσματα [16,29]. Το σύστημα BMB βαθμολογεί την προσβολή του μηριαίου οστού από την νόσο από 1 ως 8 πόντους ανάλογα με την ένταση του σήματος στις Τ1 και Τ2 ακολουθίες και την περιοχή της προσβολής. Ως 8 πόντοι απονέμονται επίσης στην συμμετοχή της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης ανάλογα με την ένταση του σήματος και της κατανομής της διήθησης,

Εικ. 7. Οβελιαίες Τ1 και Τ2 βαρύτητας τομές της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης. Αναδεικνύεται διάχυτο χαμηλής έντασης σήμα σε όλους τους οσφυικούς σπονδύλους με διατήρηση μικρού ποσού λίπους στην βασεοσπονδυλική περιοχή. Το BMB score είναι 7.

Εικ. 8. Στεφανιαία Τ1 βαρύτητας τομή της λεκάνης. Αναδεικνύεται διάχυτο χαμηλής έντασης σήμα στις διαφύσεις και μεταφύσεις των μηριαίων οστών. Η αντίστοιχοΤ2 βαρύτητας τομή φαίνεται στην εικόνα 2. Το BMB score για τους μηρούς είναι 5.

για να δοθούν συνολικά ως 16 πόντοι [16] (Εικόνες 7 και 8). Είναι πολύ σημαντικό όταν ελέγχουμε ασθενείς υπό ενζυμική θεραπεία αντικατάστασης να αποκλείουμε εγκατεστημένα οστικά έμφρακτα καθώς δεν θα έχουμε αλλαγές στην ένταση του σήματος σε αυτές τις περιοχές. Οι De Mayo και συνεργάτες. Πρότειναν ένα εναλλακτικό BMB σύστημα βαθμολόγησης για όταν πραγματοποιούνται STIR ακολουθίες [30].

Στα παιδιά η διάγνωση της νόσου είναι εξαιρετικά δύσκολη λόγω της υπεροχής σε αυτά ερυθρού μυελού των οστών που έχει χαμηλό σήμα σε Τ1 ακολουθίες και άρα μπορεί να διεγνωσθεί λανθασμένα σαν νόσος. Επίσης η διαφοροποίηση μεταξύ φυσιολογικής μετατροπής από ερυθρό σε κίτρινο μυελό των οστών και ανταπόκρισης στην θεραπεία είναι πολλές φορές δύσκολη [31].

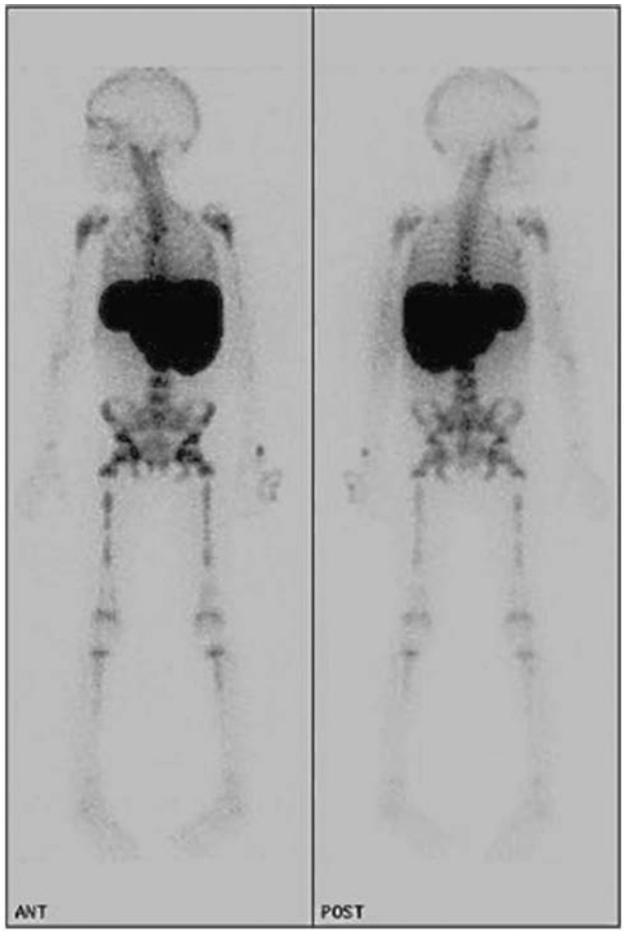
Ακτινολογικός έλεγχος

Ο ακτινολογικός έλεγχος έχει πολύ περιορισμένο ρόλο στην νόσο Gaucher λόγω της χαμηλής του ευαισθησίας (30-40%) [13]. Είναι λοιπόν χαμηλής διαγνωστικής αξίας για την ανεύρεση της ασθένειας, την αξιολόγηση της και τον έλεγχο της ανταπόκριση στη θεραπεία. Παρόλα αυτά μπορεί να μας δώσει κάποια στοιχεία σχετικά με την ύπαρξη της νόσου και είναι λοιπόν ειδικά χρήσιμος σε υποανάπτυκτες χώρες. Για παράδειγμα η απεικόνιση του δοχείου Erlenmeyer στα μηριαία οστά παρόλο που δεν είναι παθογνωμονικό, μπορεί να είναι το πρώτο στοιχείο που να οδηγήσει στην διάγνωση της ασθένειας. Το δοχείο Erlenmeyer προκαλείται από την λέπτυνση του φλοιού και την αύξηση των διαστάσεων των μεταφύσεων δημιουργώντας μια χαρακτηριστική ακτινολογική εικόνα (Εικόνα 9). Ο κύριος ρόλος του ακτινολογικού ελέγχου είναι η ανεύρεση σκελετικών επιπλοκών όπως καταγμάτων και για την αξιολόγηση των αρθροπλαστικών [13].

Απορροφησιομετρία διπλής ενέργειας ακτινοβολίας Χ (DEXA)

Η οστεοπενία είναι ένα κύριο χαρακτηριστικό της νόσου τόσο στα παιδιά όσο και στους ενήλικες. Μπορεί να είναι είτε τοπική είτε διάχυτη και σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο παθολογικού κατάγματος [10,11].

Εικ. 9. Απλή ακτινογραφία με την τυπική εικόνα του δοχείου Erlenmeyer στην κάτω μετάφυση του μηριαίου.



Εικ. 10. Σπινθηρογράφημα οστών με Tc-99 σε έναν ασθενή 6 ετών. Παρατηρείται σπληνομεγαλία με αυξημένη πρόσληψη του ραδιοϊσοτόπου και γενικευμένη μείωση της δραστηριότητας του μυελού με περιοχές παντελής απουσίας δραστηριότητας, όπως στο μέσο της διάφυσης του δεξιού μηριαίου οστού.

Το DEXA χρησιμοποιείται ευρέως για τον ποσοτικό προσδιορισμό του bone mineral density (BMD) στον γενικό πληθυσμό και έχει αποδειχθεί ένα χρήσιμο εργαλείο στον έλεγχο της γενικευμένης οστεοπενίας της νόσου Gaucher παρόλο που δεν είναι ευαίσθητο σε τοπικές μεταβολες του BMD [13,32]. Η εξέταση αυτή είναι αναξιόπιστη σε ασθενείς με άσηπτη νέκρωση της μηριαίας κεφαλής και καθίζηση ή σκλήρυνση σπονδύλου λόγω ψευδώς υψηλών τιμών BMD [19].

Σπινθηρογράφημα οστών

Έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορα ραδιοϊσότοπα για την μέτρηση της διήθησης του μυελού από κύτταρα Gaucher [33]. Το 99m Tc-sulfur προσλαμβάνεται από το φυσιολογικό μυελό των οστών. Στη νόσο παρατηρείται μειωμένη ή ακανόνιστη πρόσληψη του ισοτόπου [34] (Εικόνα 10). Το 99m Tc-sestamibi έχει πλεονεκτήματα σε σχέση με το 99m Tc-sulfur επειδή συσσωρεύεται σε περιοχές με παθολογική κατακάθιση γλυκολιπιδίων και άρα είναι ένας άμεσος δείκτης παθολογίας [35,36]. Αυτό είναι εξαιρετικά σημαντικό σε παιδιά για την διαφοροδιάγνωση μεταξύ ερυθρού και παθολογικού μυελού.Οι Mariani et al, έχουν δημιουργήσει ένα ημιποσοτικό σύστημα βαθμολόγησης που βασίζεται στο BMB score όπως μετριέται με τη χρήση μαγνητικού συντονισμού [10,16]. Με αυτό επιτυγχάνουμε ευκολότερο έλεγχο της ασθένειας και προσδιορισμό της ανταπόκρισης στην θεραπεία. Το κύριο μειονέκτημα της σπινθηρογράφησης είναι η φτωχή χωρική ανάλυση και η ακτινοβολία. Για τους λόγους αυτούς ο μαγνητικός συντονισμός παραμένει το σημαντικότερο είδος απεικόνισης για τον έλεγχο της διήθησης του μυελού [10]. Παραταύτα το σπινθηρογράφημα μπορεί να είναι ένα χρήσιμο εργαλείο, ειδικά σε ασθενείς που δεν μπορούν να υποβληθούν σε MRI. Επίσης το σπινθηρογράφημα με 99m Tc-MDP μπορεί να μας βοηθήσει να διαφοροποιήσουμε μια οστική κρίση από μια οστεομυελίτιδα. Σε μια οστική κρίση (άσηπτο έμφρακτο) αναδεικνύεται

στο σπινθηρογράφημα, 1 με 3 μέρες μετά την έναρξη του άλγους, μειωμένη πρόσληψη του ραδιοισοτόπου στην εν λόγω περιοχή, σε αντίθεση με την φλεγμωνή που εμφανίζει αυξημένη πρόσληψη. Όμως από την 4 μέρα και μετά μπορεί να εμφανιστεί αυξημένη πρόσληψη και σε μια οστική κρίση και άρα είναι υψίστης σημασίας το σπινθηρογράφημα να γίνεται τις πρώτες 3 μέρες για να έχουμε ασφαλή συμπεράσματα [33.37]. Το σπινθηγράφημα χρησιμποποιείται επίσης για την ανάδειξη χαλαρωμένων προσθετικών αρθρώσεων.

Συμπέρασμα

Η νόσος Gaucher είναι μια σπάνια αλλά σημαντική γενετική μεταβολική ασθένεια με πολλαπλά και μείζωνος σημασίας οστικά συμπτώματα. Με την χρήση φαρμάκων ενζυμικής αντικατάστασης ο τύπος 1 της νόσου έχει γίνει κατά πολύ αντιμετωπίσιμος. Η απεικόνιση διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην διάγνωση της νόσου, την ανίχνευση τυχόν επιπλοκών και τον έλεγχο της ανταπόκρισης στην θεραπεία.

Correspondence
Vasileios I. Sakellariou,
9-11 Antoniadou Str,
17123 N. Smirni
E-mail: b_sakellariou@yahoo.com

Αλληλογραφία
Βασίλειος Ι. Σακελλαρίου,
Αντωνιάδου 9-11,
17123 , Νέα Σμύρνη
E-mail: b_sakellariou@yahoo.com

Βιβλιογραφία

1. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. JAMA 1999;281(3):249-54.
2. Brady RO, Kanfer JN, Shapiro D. Metabolism of glucocerebrosides. ii. Evidence of an enzymatic deficiency in Gaucher's disease. Biochem Biophys Res Commun 1965;18:221-5.
3. Brady RO. Gaucher's disease: past, present and future. Baillières Clin Haematol 1997;10:621-34.
4. Cox TM, Schofield JP. Gaucher's disease: clinical features and natural history. Baillières Clin Haematol 1997;10(4):657-89.
5. Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, et al. The Gaucher Registry: demographics and disease characteristics of 1698 patients with Gaucher disease. Arch Intern Med 2000;160(18):2835-43.
6. Vom Dahl S, Poll L, Di Rocco M, et al. Evidence-based recommendations for monitoring bone disease and the response to enzyme replacement therapy in Gaucher patients. Curr Med Res Opin 2006;22(6):1045-64.
7. Charrow J. Enzyme replacement therapy for Gaucher disease. Expert Opin Biol Ther 2009; 9(1):121-31.
8. Ficicioglu C. Review of miglustat for clinical management in Gaucher disease type 1. Ther Clin Risk Manage 2008;4(2):425-31.
9. Grabowski GA. Phenotype, diagnosis, and treatment of Gaucher's disease. Lancet 2008; 372(9645):1263-71.
10. Weinreb NJ, Aggio MC, Andersson HC, et al. Gaucher disease type 1: revised recommendations on evaluations and monitoring for adult patients. Semin Hematol 2004;41(4Suppl.5):15-22.
11. Wenstrup RJ, Roca-Espiau M, Weinreb NJ, Bembi B. Skeletal aspects of Gaucher disease: a review. Br J Radiol 2002;75 Suppl.1:A2-A12.
12. Pastores GM, Patel MJ, Firooznia H. Bone and joint complications related to Gaucher disease. Curr Rheumatol Rep 2000;2(2):175-80.
13. Maas M, Poll LW, Terk MR. Imaging and quantifying skeletal involvement in Gaucher disease. Br J Radiol 2002;75 Suppl.1:A13-24.
14. Sims KB, Pastores GM, Weinreb NJ, et al. Improvement of bone disease by imiglucerase (Cerezyme) therapy in patients with skeletal manifestations of type 1 Gaucher disease: results of a 48-month longitudinal cohort study. Clin Genet 2008;73(5):430-40.
15. Hermann G, Shapiro RS, Abdelwahab IF, Grabowski G. MR imaging in adults with Gaucher disease type I: evaluation of marrow involvement and disease activity. Skeletal Radiol 1993; 22(4):247-51.
16. Maas M, van Kuijk C, Stoker J, et al. Quantification of bone involvement in Gaucher disease: MR imaging bone marrow burden score as an alternative to Dixon quantitative chemical shift MR imaging-initial experience. Radiology 2003; 229(2):554-61.

17. Yosipovitch Z, Katz K. Bone crisis in Gaucher disease – an update. Isr J Med Sci 1990;26(10):593-5.
18. Charrow J, Dulisse B, Grabowski GA, Weinreb NJ. The effect of enzyme replacement therapy on bone crisis and bone pain in patients with type 1 Gaucher disease. Clin Genet 2007;71(3):205-11.
19. Poll LW, Maas M, Terk MR, et al. Response of Gaucher bone disease to enzyme replacement therapy. Br JRadiol. 2002;75 Suppl.1:A25-36.
20. Weinreb NJ, Charrow J, Andersson HC, et al. Effectiveness of enzyme replacement therapy in 1028 patients with type 1 Gaucher disease after 2 to 5 years of treatment: a report from the Gaucher Registry. Am J Med 2002;113(2):112-9.
21. Johnson LA, Hoppel BE, Gerard EL, et al. Quantitative chemical shift imaging of vertebral bone marrow in patients with Gaucher disease. Radiology 1992;182(2):451-5.
22. Maas M, Hollak CE, Akkerman EM, Aerts JM, Stoker J, Den Heeten GJ. Quantification of skeletal involvement in adults with type I Gaucher's disease: fat fraction measured by Dixon quantitative chemical shift imaging as a valid parameter. AJR Am J Roentgenol 2002;179(4):961-5.
23. Rosenthal DI, Doppelt SH, Mankin HJ, et al. Enzyme replacement therapy for Gaucher disease: skeletal responses to macrophage-targeted glucocerebrosidase. Pediatrics 1995;96(4Pt1):629-37.
24. Hollak C, Maas M, Akkerman E, den Heeten A, Aerts H. Dixon quantitative chemical shift imaging is a sensitive tool for the evaluation of bone marrow responses to individualized doses of enzyme supplementation therapy in type 1 Gaucher disease. Blood Cells Mol Dis 2001;27(6):1005-12.
25. Rosenthal DI, Scott JA, Barranger J, et al. Evaluation of Gaucher disease using magnetic resonance imaging. J Bone Joint Surg Am 1986; 68(6):802-8.
26. Poll LW, Koch JA, vom Dahl S, et al. Magnetic resonance imaging of bone marrow changes in Gaucher disease during enzyme replacement therapy: first German long-term results. Skeletal Radiol 2001;30(9):496-503.
27. Terk MR, Dardashti S, Liebman HA. Bone marrow response in treated patients with Gaucher disease: evaluation by T1-weighted magnetic resonance images and correlation with reduction in liver and spleen volume. Skeletal Radiol 2000; 29(10):563-71.
28. Vlieger EJ, Maas M, Akkerman EM, Hollak CE, Den Heeten GJ. Vertebra disc ratio as a parameter for bone marrow involvement and its application in Gaucher disease. J Comput Assist Tomogr 2002;26(5):843-8.
29. Robertson PL, Maas M, Goldblatt J. Semiquantitative assessment of skeletal response to enzyme replacement therapy for Gaucher's disease using the bone marrow burden score. AJR Am J Roentgenol 2007;188(6):1521-8.
30. DeMayo RF, Haims AH, McRae MC, Yang R, Mistry PK. Correlation of MRI-based bone marrow burden score with Skeletal Radiol genotype and spleen status in Gaucher's Disease. AJR Am J Roentgenol 2008;191(1):115-23.
31. McHugh K, Olsen E E, Vellodi A. Gaucher disease in children: radiology of non-central nervous system manifestations. Clin Radiol 2004; 59(2):117-23.
32. Pastores GM, Wallenstein S, Desnick RJ, Luckey MM. Bone density in type 1 Gaucher disease. J Bone Miner Res 1996;11(11):1801-7.
33. Mikosch P, Kohlfürst S, Gallowitsch HJ, et al. Is there a role for scintigraphic imaging of bone manifestations in Gaucher disease? A review of the literature. Nuklearmedizin 2008;47(6):239-47. Review.
34. Hermann G, Goldblatt J, Levy RN, Goldsmith SJ, Desnick RJ, Grabowski GA. Gaucher's disease type 1: assessment of bone involvement by CT and scintigraphy. AJR Am J Roentgenol 1986; 147(5):943-8.
35. Mariani G, Filocamo M, Giona F, et al. Severity of bone marrow involvement in patients with Gaucher's disease evaluated by scintigraphy with 99mTc-sestamibi. J Nucl Med 2003;44 (8):1253-62.
36. Mariani G, Molea N, La Civita L, Porciello G, Lazzeri E, Ferri C. Scintigraphic findings on 99mTc-MDP, 99mTc-sestamibi and 99mTc-HMPAO images in Gaucher's disease. Eur J Nucl Med 1996;23(4):466-70.
37. Katz K, Mechlis-Frish S, Cohen IJ, Horev G, Zaizov R, Lubin E. Bone scans in the diagnosis of bone crisis in patients who have Gaucher disease. J Bone Joint Surg Am 1991;73(4):513-7.
38. Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, et al. En-

zyme replacement therapy and monitoring for children with type 1 Gaucher disease: consensus recommendations. J Pediatr 2004;144(1):112-20.
39. Hill SC, Damaska BM, Ling A, et al. Gaucher disease: abdominal MR imaging findings in 46 patients. Radiology 1992;184(2):561-6.
40. Poll LW, Koch JA, vom Dahl S, Sarbia M, Häussinger D, Mödder U. Gaucher disease of the spleen: CT and MR findings. Abdom Imaging 2000;25(3):286-9.
41. Terk MR, Esplin J, Lee K, Magre G, Colletti PM. MR imaging of patients with type 1 Gaucher's disease: relationship between bone and visceral changes. AJR Am J Roentgenol 1995;165(3):599-604.

Ογκογενής οστεομαλακία: παρουσίαση περίπτωσης και ανασκόπηση της βιβλιογραφίας

Χ. ΠΑΓΑΝΙΑΣ, Γ. ΤΣΑΚΩΤΟΣ, Γ. ΜΑΧΑΙΡΑΣ
Δ' Ορθοπαιδική Κλινική, Νοσοκομείο ΚΑΤ

Περίληψη

Η ογκογενής οστεομαλακία αποτελεί μία σπάνια, επίκτητη μεταβολική διαταραχή, η οποία χαρακτηρίζεται από υποφωσφαταιμία και από χαμηλά ή απρόσμενα «φυσιολογικά» επίπεδα 1,25-$(OH)_2$ βιταμίνης D. Τα συμπτώματα της νόσου συμπεριλαμβάνουν χρόνια μυοσκελετικά άλγη, αδυναμία και αίσθημα κόπωσης, ενώ ο κίδυνος εμφάνισης καταγμάτων χαμηλής ενέργειας είναι αυξημένος, λόγω της οστεομαλακίας. Η οριστική διάγνωση συνήθως καθυστερεί για χρόνια, όπως ακριβώς και στην περίπτωση του περιστατικού που μας απασχόλησε, εξαιτίας των μη ειδικών συμπτωμάτων, του μη προσδιορισμού των επιπέδων φωσφόρου ορού στο συνήθη εργαστηριακό έλεγχο και της δυσκολίας στον εντοπισμό του υπεύθυνου όγκου, ο οποιός στην προκειμένη περίπτωση δεν έχει καταστεί ακόμη δυνατο να εντοπιστεί, καθιστώντας τη διάγνωσή μας αμφισβητούμενη. Στην παθογένεση της ογκογενούς οστεομαλακίας κομβικό ρόλο διαδραματίζουν οι «φωσφατονίνες» με κλασσικό εκπρόσωπο τον παράγοντα FGF 23 (fibroblast growth factor 23), οι οποίες αναστέλλουν την επαναρρόφηση φωσφόρου στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο και ρυθμίζουν αρνητικά τη μετατροπή της 25-(OH) βιταμίνης D στην ενεργό της μορφή, 1,25-$(OH)_2$ βιταμίνη D. Η μεταβολική αυτή διαταραχή διορθώνεται εν μέρει ή και πλήρως με τη χορήγηση αγωγής υποκατάστασης φωσφόρου και καλσιτριόλης. Για την οριστική διάγνωση και αντιμετώπιση της νόσου, όμως, απαιτείται η εκτομή του υπεύθυνου όγκου.

Λέξεις κλειδιά: Ογκογενής οστεομαλακία, Υποφωσφαταιμία, Φωσφατουρία, Φωσφατονίνες

Tumor-induced osteomalacia: A case report and review of the literature

C. PAGANIAS, G. TSAKOTOS, G. MACHERAS
Fourth Orthopaedic Department, KAT Hospital, Athens, Greece

Summary

Tumor- induced osteomalacia is a rare acquired metabolic disorder characterized by hypophosphatemia and low or inappropriately normal serum levels of 1,25-dihydroxyvitamin D. Symptoms include chronic muscle and bone pain, weakness and fatigue in association with a high risk of fragility fractures due to osteomalacia. Just like in our case, the diagnosis is commonly delayed for years due to the nonspecific nature of the presenting symptoms, failure to include determination of serum phosphorus levels in blood chemistry testing, and difficulty in identifying the responsible tumor. In our case, the tumor has not been located yet, which means that the diagnosis is still doubted. The pathogenesis of tumor- induced osteomalacia involves tumor expression of "phosphatonins", such as FGF 23 (fibroblast growth factor 23), that inhibit proximal renal tubular reabsorption of phosphate and down- regulate renal conversion of 25-hydroxyvitamin D to its active form, 1,25-dihydroxyvitamin D. The metabolic abnormalities may be partially or completely corrected with phosphate supplementation and calcitriol. A definitive diagnosis and treatment require excision of the responsible tumor.

Keywords: Tumor-induced osteomalacia, Hypophosphatemia, Hyperphosphaturia, Phosphatonins

Εισαγωγή

Η εμφάνιση οστεομαλακίας σε γυναίκα που διανύει την $3^η$-$4^η$ δεκαετία της ζωής της χωρίς να υπάρχει κάποιο σχετικό οικογενειακό ιστορικό και με ελεύθερο ατομικό αναμνηστικό αποτελεί σπάνιο φαινόμενο στις θεωρούμενες ανεπτυγμένες χώρες. Ακόμη πιο σπάνια είναι η εμφάνιση οστεομαλακίας υποφωσφαταιμικής αιτιολογίας με πολύ ισχυρή την υποψία της ογκογενούς οστεομαλακίας, μιας νόσου της οποίας η διάγνωση αποτελεί κατά κάποιο τρόπο πρόκληση για τον κλινικό

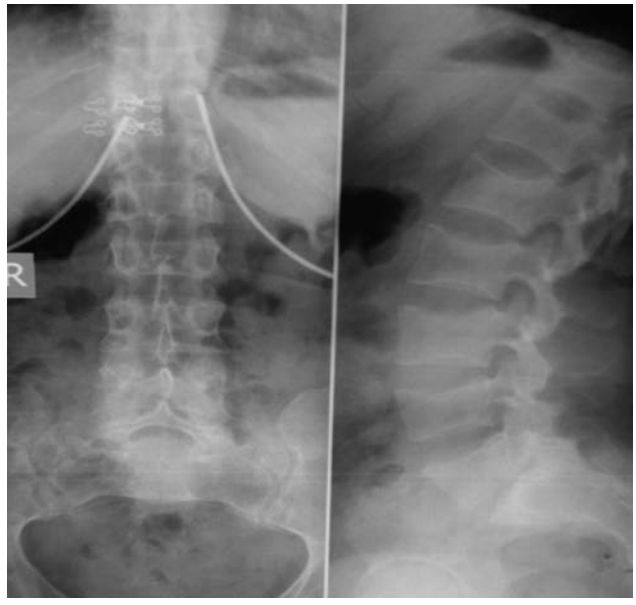
Συντομογραφίες
FGF 23: Fibroblast Growth Factor 23
DXA: Dual- energy X-ray Absorptiometry
DHS: Dynamic Hip Screw
TBM: Total Bone Matrix
iPTH: intact Parathormone
$TmPO_4$/GFR: Tubular maximum for Phosphate/ Glomerular Filtration Rate
VDDR: Vitamin D Dependent Rickets
HHRH: Hereditary Hypophosphatemic Rickets with Hypercalciuria
XLRH: X- Linked Recessive Hypophosphatemia
XLH: X- Linked Hypophosphatemia
ADHR: Autosomal Dominant Hypophosphatemic Rickets
TIO: Tumor- Induced Osteomalacia
MEPE: Matrix Extracellular Phosphoglycoprotein
DMP 1: Dentin Matrix Protein 1
FRP 4: Frizzled- Related Protein 4
FGF 7: Fibroblast Growth Factor 7
ASARM: Acidic Serine Aspartate Rich MEPE associated motif

Εικ. 1. Ακτινογραφία λεκάνης-ισχίων της ασθενούς. Βασεοαυχενικό κάταγμα αριστερού μηριαίου οστού με στοιχεία μη πώρωσης και παραμόρφωση σε ραιβότητα. Ζώνες του Looser σε αμφότερους τους ηβικούς και στο δεξιό ισχιακό κλάδο.

γιατρό. Αυτός είναι και ο λόγος για τον οποίο παρουσιάζουμε την περίπτωση του περιστατικού που απασχόλησε την κλινική μας καθώς και τη Ρευματολογική Κλινική του Νοσοκομείου μας, προσπαθώντας να καταδείξουμε αφενός την ανάγκη της βαθύτερης διερεύνησης των περιστατικών που αντιμετωπίζονται από μία Ορθοπαιδική Κλινική και στα οποία τίθεται η υποψία της ύπαρξης μεταβολικού νοσήματος των οστών και αφετέρου τη δυσκολία που αυτά τα περιστατικά παρουσιάζουν στη διάγνωσή τους. Τέλος, κρίνουμε σκόπιμο να παρουσιάσουμε συνοπτικά τα πλέον πρόσφατα δεδομένα της βιβλιογραφίας σε σχέση με τη νοσολογική οντότητα της ογκογενούς οστεομαλακίας.

Παρουσίαση περιστατικού

Πρόκειται για γυναίκα 36 ετών, αλβανικής καταγωγής, η οποία τα τελευταία 10 χρόνια κατοικεί στην Ελλάδα, σε νησιωτική επαρχιακή πόλη. Είναι έγγαμη, μητέρα δύο υγιών παιδιών και δεν κάνει χρήση οινοπνευματωδών ποτών ή καπνού. Η εν λόγω ασθενής προσήλθε στα εξωτερικά ιατρεία της κλινικής μας αιτιώμενη χρόνια οσφυαλγία, αίσθημα κόπωσης και εμμένον άλγος στο αριστερό ισχίο, το οποίο παρουσίασε σημαντική επιδείνωση κατά τη διάρκεια του τελευταίου τριμήνου. Η έναρξη των συμπτωμάτων τοποθετείται περί τα οκτώ έτη πριν και η πορεία τους ήταν αυτή των υφέσεων και



Εικ. 2. Ακτινογραφία οσφυικής μοίρας σπονδυλικής στήλης της ασθενούς. Απεικόνιση (στην πλάγια προβολή) της αμφίκοιλης διαμόρφωσης των σωμάτων όλων των σπονδύλων.

εξάρσεων με εποχική κατανομή, σύμφωνα με την ασθενή. Συγκεκριμένα, η συμπτωματολογία ήταν ηπιότερη κατά τους θερινούς μήνες και παρουσίαζε επιδείνωση κατά τη διάρκεια του χειμώνα. Η ασθενής είχε εξεταστεί

	Τιμή ασθενούς	Φυσιολογικές τιμές
Γλυκόζη	96 mg/dL	70-110 mg/dL
Ουρία	30 mg/dL	14-40 mg/dL
Κρεατινίνη	0,51 mg/dL	0,60-1,10 mg/dL
Κάλιο	4,5 mmol/L	3,9-5,2 mmol/L
Νάτριο	142 mmol/L	135-150 mmol/L
Χλωριούχα	108 mmol/L	99-111 mmol/L
Ασβέστιο	9,0 mg/dL	8,4-10,2 mg/dL
Αλβουμίνη	3,8 g/dL	3,5-5,0 g/dL
AST	20 IU/L	5-34 IU/L
ALT	27 IU/L	<55 IU/L
T3	0,99 ng/mL	0,58-1,59 ng/mL
FT3	2,80 pg/mL	1,71-3,71 pg/mL
T4	8,22 μg/dL	4,87-11,72 μg/dL
FT4	1,23ng/dL	0,70-1,48 ng/dL
TSH	1,31 μU/mL	0,35-4,94 μU/mL

Πίν. 1. Αρχικός βιοχημικός έλεγχος της ασθενούς και έλεγχος θυρεοειδικής λειτουργίας.

από Ορθοπαιδικούς στο παρελθόν και είχε αντιμετωπισθεί με χορήγηση απλών παυσίπονων και αντιφλεγμονωδών φαρμάκων, χωρίς όμως να υπάρξει αισθητή βελτίωση των συμπτωμάτων της.

Κατά την πρώτη εκτίμηση της ασθενούς και από τη φυσική εξέταση, διαπιστώθηκε ότι η ασθενής ήταν αδύνατο να βαδίσει χωρίς τη χρήση περιπατητήρα τεσσάρων σημείων στήριξης, ενώ εμφάνιζε και μεγάλη κεντρομελική αδυναμία, γεγονός που αναδείχθηκε εύκολα από τη δυσχέρεια έγερσης από καθιστή θέση. Κατά τον έλεγχο της οσφυαλγίας της ασθενούς δεν εντοπίστηκε ύπαρξη νευρολογικής σημειολογίας από τα κάτω άκρα. Τέλος παρατηρήθηκε η ύπαρξη πολλαπλών φατνιακών αποστημάτων και η απώλεια μεγάλου αριθμού οδόντων, χωρίς όμως να αξιολογηθεί στην παρούσα φάση.

Το πρώτο απρόσμενο εύρημα προέκυψε από τον ακτινολογικό έλεγχο της ασθενούς στα πλαίσια της διερεύνησης του άλγους της άρθρωσης του αριστερού ισχίου και της δυσχέρειας της κατά τη βάδιση. Από την ακτινογραφία λεκάνης- ισχίων (Εικόνα 1) διαγνώστηκε η ύπαρξη παλαιού βασεοαυχενικού κατάγματος στο αριστερό μηριαίο οστό χωρίς σαφή στοιχεία πώρωσης, το οποίο η ασθενής αγνοούσε. Ο χρόνος κατά τον οποίο αυτό προέκυψε δεν είναι γνωστός, ενώ από το ιστορικό της ασθενούς δεν αναφέρεται κάκωση υψηλής ή ακόμη και χαμηλής ενέργειας. Πιθανόν να ενέσκυψε προ τριμήνου, όταν και ξεκίνησε η σοβαρή επιδείνωση της συμπτωματολογίας της ασθενούς. Η μη πώρωση του βασεοαυχενικού κατάγματος στο αριστερό μηριαίο επιβεβαιώθηκε με τη διενέργεια αξονικής τομογραφίας.

Λόγω μη πώρωσης του κατάγματος και παραμόρφωσης σε ραιβότητα της αυχενοδιαφυσιακής γωνίας του αριστερού μηριαίου οστού κρίθηκε σκόπιμη η εισαγωγή της ασθενούς στην κλινική μας προς χειρουργική αντιμετώπιση. Παράλληλα διενεργήθηκε ακτινολογικός έλεγχος στην οσφυική μοίρα της σπονδυλικής στήλης της ασθενούς στην προσπάθεια διερεύνησης της χρόνιας οσφυαλγίας. Από αυτό τον έλεγχο προέκυψε και το επόμενο μη αναμενόμενο εύρημα, καθώς όλοι οι απεικονιζόμενοι σπόνδυλοι παρουσίαζαν αμφίκοιλη διαμόρφωση με διάχυτη εικόνα οστεοπενίας (Εικόνα 2). Αυτή η παρατήρηση έθεσε την ισχυρή υπόνοια ύπαρξης υποκείμενης μεταβολικής νόσου των οστών. Κατά τη δεύτερη ανάγνωση της ακτινογραφίας λεκάνης-ισχίων εντοπίστηκαν ζώνες του Looser σε αμφότερα τα ηβικά και στο δεξιό ισχιακό οστό της ασθενούς, ενώ σε περαιτέρω ακτινολογικό έλεγχο, ζώνες Looser παρατηρήθηκαν και σε άλλες θέσεις, όπως στην υπερκονδύλια περιοχή του δεξιού μηριαίου.

Τα ευρήματα αυτά προσανατόλισαν τη διερεύνηση του ιστορικού της ασθενούς σε αναζήτηση προβλημάτων που είναι δυνατό να επηρεάσουν τον οστικό μεταβολισμό. Η ασθενής ανέφερε ελεύθερο γυναικολογικό ιστορικό, με φυσιολογική έμμηνο ρύση, δεν ανέφερε ιστορικό ηπατικής και νεφρικής νόσου, ούτε

	Τιμή ασθενούς	Φυσιολογικές τιμές
Καρκινοεμβρυικό αντιγόνο (CEA)	2,81 ng/mL	<5,00 ng/mL
α- φετοπρωτεΐνη (AFP)	3,99 ng/mL	<13,40 ng/mL
Αντιγόνο CA 19.9	5,57 U/mL	<37,00 U/mL
Αντιγόνο CA 125	5,00 U/mL	<35,00 U/mL
Αντιγόνο CA 15.3	11,30 U/mL	<31,30 U/mL

Πίν. 2. Έλεγχος βασικών καρκινικών δεικτών.

	Τιμή ασθενούς	Φυσιολογικές τιμές
Ολικό ασβέστιο	9,0 mg/dL	8,2-10,2 mg/dL
Φωσφόρος	1,7 mg/dL	2,7-4,5 mg/dL
Κρεατινίνη	0,6 mg/dL	0,4-1,1 mg/dL
Αλκαλική φωσφατάση	141 IU/L	40-104 IU/L
Οστικό κλάσμα αλκαλικής φωσφατάσης	51,6 μg/L	<14,3 μg/L
Οστεοκαλσίνη	22,9 ng/mL	12-41 ng/mL
PTH	41,0 pg/mL	15-65 pg/mL
Cross Laps	0,250 ng/mL	<0,540 ng/mL
25 (OH) βιταμίνη D	28,5 ng/mL	15-76 ng/mL
NTX ορού	10,9 nMBCE	6,2-19 nMBCE

Πίν. 3. Έλεγχος οστικού μεταβολισμού.

ύπαρξης νόσου του πεπτικού συστήματος. Ανέφερε ασαφές ιστορικό θυρεοειδοπάθειας, για την οποία έλαβε άγνωστη αγωγή, την οποία διέκοψε αυτοβούλως προ διετίας. Η ημερίσια κατανάλωση γαλακτοκομικών ήταν επαρκής, όπως και η έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία, τουλάχιστον κατά τους θερινούς μήνες.

Στα πλαίσια του προεγχειρητικού ελέγχου της ασθενούς, έγινε προσδιορισμός τιμών σακχάρου ορού, δεικτών νεφρικής λειτουργίας και ηπατικής λειτουργίας, καθώς και των τιμών του καλίου, νατρίου, χλωριούχων και ασβεστίου ορού. Επίσης, λόγω της αναφερόμενης θυρεοειδοπάθειας, έγινε έλεγχος θυρεοειδικής λειτουργίας (Πίνακας 1). Από τον αρχικό αυτό έλεγχο δεν προέκυψε κάποια παθολογική τιμή. Για να αποκλειστεί το ενδεχόμενο στο παθολογικό κάταγμα να υποκρύπτεται μεταστατική νόσος των οστών ή πολλαπλούν μυέλωμα, πραγματοποιήθηκε έλεγχος των κυριότερων καρκινικών δεικτών (Πίνακας 2) και ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών για την εντόπιση παραπρωτεϊναιμίας, χωρίς και πάλι να προκύψουν παθολογικά ευρήματα. Η χαμηλή οστική πυκνότητα της ασθενούς επιβεβαιώθηκε με τη μέτρησή της με τη μέθοδο DXA στο υγιές ισχίο και στην οσφυική μοίρα της σπονδυλικής στήλης, όπου οι τιμές του Z-score ήταν, αντίστοιχα, -3,8 και -3,0.

Για την αντιμετώπιση του βασεοαυχενικού κατάγματος προτάθηκε η κλειστή ανάταξη και οστεοσύνθεση, η οποία όμως θεωρήθηκε ως μη εφικτή, δεδομένης της παλαιότητας του κατάγματος. Για αυτό το λόγο προκρίθηκε η διενέργεια υποτροχαντήριας οστεοτομίας βλαισότητας, με σκοπό τη διόρθωση της αυχενοδιαφυσιακής γωνίας από τις 110° στις 135°, έτσι ώστε αφενός να διορθωθεί η υπάρχουσα παραμόρφωση και αφετέρου να μετατραπούν οι δυνάμεις διάτμησης που ασκούνταν στην εστία του κατάγματος σε δυνάμεις συμπίεσης, ευοδώνοντας τη διαδικασία πώρωσής του. Πραγματικά, διενεργήθηκε υποτροχαντήρια οστεοτομία, βλαισοποιήθηκε η αυχενοδιαφυσιακή γωνία κατά 25° και τοποθετήθηκε ολισθαίνων ήλος ισχίου (DHS), καθώς και οστικά αλλομοσχεύματα

	Τιμή ασθενούς	Φυσιολογικές τιμές
Όγκος ούρων 24ώρου	1280 mL	
Κρεατινίνη	1,24 g/24h	14-26 mg/kg/day
Ασβέστιο	40,96 mg/24h	100,00-300,00 mg/24h
Φωσφόρος	0,75 g/24h	0,40-1,30 g/24h

Πίν. 4. Βιοχημικός έλεγχος ούρων.

(απομεταλλωμένη οστική θεμέλια ουσία).

Το κάταγμα της ασθενούς αντιμετωπίστηκε, όχι όμως και η υποκείμενη νόσος, η διάγνωση της οποίας μας διέφευγε. Έτσι, σε νέο βιοχημικό έλεγχο που πραγματοποιήθηκε στην ασθενή, συμπεριλήφθηκαν και οι τιμές του φωσφόρου και της αλκαλικής φωσφατάσης ορού. Η τιμή του φωσφόρου ήταν χαμηλή (1,8 mg/dL), ενώ της αλκαλικής φωσφατάσης οριακά αυξημένη (151 IU/L). Με αυτά τα νέα δεδομένα, συνεπώς, επιβεβαιώθηκε η ύπαρξη χαμηλής οστικής μάζας και τέθηκε η υπόνοια αυξημένου οστικού μεταβολισμού, ενισχύοντας έτσι την κλινικά και ακτινολογικά τεθείσα υποψία της ύπαρξης οστεομαλακίας. Το σημαντικότερο, όμως, εύρημα ήταν η παρουσία υποφωσφαταιμίας.

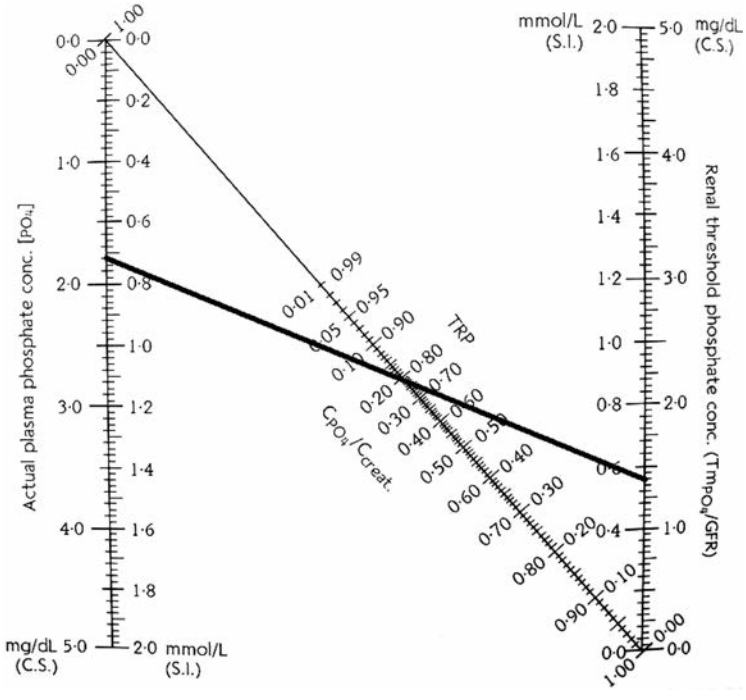
Αποσκοπώντας στην περαιτέρω διερεύνηση της υποφωσφαταιμικής κατάστασης, προχωρήσαμε σε ένα νέο γύρο, περισσότερο ειδικών, βιοχημικών εξετάσεων ορού και ούρων της ασθενούς (Πίνακες 3 και 4). Από τις εξετάσεις αυτές επαληθεύτηκε η παρουσία της υποφωσφαταιμίας και η νορμοασβεστιαιμία, ενώ η 25-(OH) βιταμίνη D βρέθηκε να κυμαίνεται σε ικανοποιητικά επίπεδα και η 1,25-$(OH)_2$ βιταμίνη D στα κατώτερα φυσιολογικά. Επίσης η τιμή της iPTH ήταν φυσιολογική. Από τους δείκτες οστικού μεταβολισμού, η αλκαλική φωσφατάση βρέθηκε για άλλη μια φορά αυξημένη, με ιδιαίτερα υψηλά τα επίπεδα του οστικού κλάσματός της. Τέλος, στον έλεγχο των ούρων εικοσιτετραώρου, η συγκέντρωση ασβεστίου ήταν πολύ χαμηλή, σε αντίθεση με τη συγκέντρωση φωσφόρου, η οποία κυμαινόταν εντός των φυσιολογικών ορίων. Η ασθενής μας συνεπώς εμφάνιζε υπασβεστιουρία, αλλά και πιθανή φωσφατουρία, δεδομένης της «φυσιολογικής» συγκέντρωσης φωσφόρου στα ούρα, παρά την υποφωσφαταιμία.

Το επόμενο βήμα στη διερεύνηση της ασθενούς, συνεπώς, ήταν η επαλήθευση ή μη της φωσφατουρίας. Αυτό έγινε με τον υπολογισμό του θεωρητικού νεφρικού ουδού του φωσφόρου (TmPO4/GFR) (Πίνακας 5), ο οποίος εκφράζει τη μέγιστη σωληναριακή επαναρρόφηση του φωσφόρου σε σχέση με τον όγκο της σπειραματικής διήθησης. Ο TmPO4/GFR αποτελεί ανεξάρτητο δείκτη εκτίμησης της σωληναριακής επαναρρόφησης του φωσφόρου, καθώς δεν εξαρτάται από το ρυθμό της σπειραματικής διήθησης, όπως επίσης και από το ρυθμό μετακίνησης φωσφόρου από τα οστά, ή από το ρυθμό απορρόφησής του από το έντερο. Με βάση το νομόγραμμα των Walton και Bijvoet [1] (Σχήμα 1), ο TmPO4/GFR βρέθηκε σαφώς ελαττωμένος (TmPO4/GFR= 1,4 mg/dL με φυσιολογικές τιμές 2,5-4,2 mg/dL), επιβεβαιώνοντας έτσι την ύπαρξη φωσφατουρίας.

Ανακεφαλαιώνοντας τα ευρήματά μας, η ασθενής έπασχε από οστεομαλακία υποφωσφαταιμικής αιτιολογίας, παρουσίαζε φωσφατουρία, φυσιολογικά επίπεδα ασβεστίου ορού με υπασβεστιουρία, ικανοποιητικά επίπεδα βιταμίνης D, αν και όχι αυξημένα όπως θα περίμενε κανείς λόγω της υποφωσφαταιμίας, και φυσιολογικά επίπεδα iPTH. Συνεπώς δεν επρόκειτο για περίπτωση έλλειψης βιταμίνης D ή ραχίτιδας εξαρτώμενης από τη βιταμίνη D τύπου I (VDDR I) (υπαρκτή 1,25-$(OH)_2$ βιταμίνη D) ή τύπου II (VDDR II) (φυσιολογική iPTH). Αντίθετα θα έπρεπε να διερευνηθούν σύνδρομα στα οποία εμφανίζεται υποφωσφαταιμία ως αποτέλεσμα νεφρικής απώλειας φωσφόρου [2] (Πίνακας 6). Δύο από αυτά τα σύνδρομα, συγκεκριμένα η κληρονομική υποφωσφαταιμική ραχίτιδα με υπερασβεστιουρία (HHRH) και η X-φυλοσύνδετη με τον υπολειπόμενο χαρακτήρα κληρονομούμενη υποφωσφαταιμία (XLRH), σχετίζονται με εμφάνιση υπερασβεστιουρίας, όπως φαίνεται και στον Πίνακα 6. Επομένως, αυτά τα σύνδρομα αποκλείστηκαν απο τη διαφορική μας διάγνωση, καθώς στην περίπτωσή μας η ασθενής εμφάνιζε υπασβεστιουρία. Ο αποκλεισμός της X-φυλοσύνδετης υποφωσφαταιμικής ραχίτιδας-οστεομαλακίας (XLH) και της αυτοσωματικής επικρατούσας υποφωσφαταιμικής ραχίτιδας-οστεομαλακίας (ADHR), απαιτούσε γονιδιακό έλεγχο, κάτι το οποίο για οικονομικούς λόγους δεν ήταν εφικτό. Όμως, δε-

	Τιμή ασθενούς	Φυσιολογικές τιμές
Κάθαρση φωσφόρου= (συγκέντρωση φωσφόρου ούρων x όγκος ούρων/λεπτό)/ συγκέντρωση φωσφόρου πλάσματος	28,94 mg/min	8,5-13,5 mg/min
Κλασματική σωληναριακή επαναρρόφηση φωσφόρου= 1- (κάθαρση φωσφόρου/κάθαρση κρεατινίνης)	0,79	0,78- 0,90

Πίν. 5. Υπολογισμός δεικτών σωληναριακής επαναρρόφησης φωσφόρου. Χρησιμοποιώντας την κλασματική σωληναριακή επαναρρόφηση του φωσφόρου, μέσω του νομογράμματος των Walton και Bijvoet (σχήμα 1), μπορούμε να υπολογίσουμε τον θεωρητικό νεφρικό ουδό του φωσφόρου, ο οποίος αποτελεί ανεξάρτητο δείκτη της επαναρρόφησης του φωσφόρου.



Σχ. 1. Υπολογισμός του θεωρητικού νεφρικού ουδού του φωσφόρου (TmPO4/GFR) από το νομόγραμμα των Walton και Bijvoet. Η ασθενής εμφανίζει TmPO4/GFR= 1,4 mg/dL, ενώ οι φυσιολογικές τιμές κυμαίνονται μεταξύ 2,5 και 4,2 mg/dL, γεγονός που υποδηλώνει την παρουσία φωσφατουρίας.

δομένου του κληρονομικού τους χαρακτήρα και μάλιστα με επικρατούντα χαρακτήρα, η ασθενής στην εν λόγω περίπτωση ήταν δύσκολο να πάσχει από κάποιο από αυτά, καθότι αφενός δεν ανέφερε εμφάνιση συμπτωμάτων στην παιδική ηλικία και το ανάστημά της βρισκόταν εντός φυσιολογικών ορίων, αφετέρου δεν προέκυπτε από το οικογενειακό της ιστορικό παρουσία της νόσου σε κάποιον από τους γονείς της. Επομένως, απέμεναν μόνο επίκτητες διαταραχές προς διερεύνηση και συγκεκριμένα η ογκογενής οστεομαλακία (TIO) και το σύνδρομο Fanconi. Το σύνδρομο Fanconi αποτελεί κλινική εκδήλωση της βλάβης του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου του νεφρώνα με διαταραχή στην επαναρρόφηση όχι μόνο του φωσφόρου, αλλά και των διττανθρακικών, με αποτέλεσμα την εμφάνιση της λεγόμενης νεφρικής σωληναριακής οξέωσης, καθώς και των αμινοξέων και της

	Μεταβολισμός ασβεστίου (Ca)			Μεταβολισμός φωσφόρου (Pi)			Μεταβολισμός βιταμίνης D	
	Ca ορού	Ca ούρων	PTH ορού	Pi ορού	$TmPO_4/GFR$	Pi ούρων	25(OH) βιταμίνη D ορού	$1,25(OH)_2$ βιταμίνη D ορού
XLH	N	-	N	-	-	+	N	(-)
HHRH	N	+	N,-	-	-	+	N	(+)
ADHR	N	-	N	-	-	+	N	(-)
XLRH	N	+	N,-	-	-	+	N	+
TIO	N	-	N	-	-	+	N	-
Σ. Fanconi	N	N	N,+	-	-	+	N	N,-

Πίν. 6. Ευρήματα βιοχημικού ελέγχου στα κυριότερα σύνδρομα που σχετίζονται με νεφρική απώλεια φωσφόρου. (N: φυσιολογικά επίπεδα, -: ελαπωμένα, +: αυξημένα, (-): ελαπωμένα σε σχέση με τα επίπεδα του φωσφόρου στον ορό και αντίστοιχα (+): αυξημένα).

γλυκόζης. Όμως κατά τον έλεγχο της ασθενούς με γενική εξέταση ούρων δεν προέκυψε γλυκοζουρία, ενώ το pH των ούρων ήταν 6.0. Επιπλέον, το pH του αρτηριακού αίματος ήταν 7.433, απομακρύνοντας έτσι και το ενδεχόμενο του συνδρόμου Fanconi. Άρα, η διάγνωση που ετίθετο εξ αποκλεισμού και έμενε να επιβεβαιωθεί, ήταν αυτή της ογκογενούς οστεομαλακίας. Τα ευρήματα του μέχρι στιγμής ελέγχου ήταν απόλυτα συμβατά με τη διάγνωση της ογκογενούς οστεομαλακίας. Η έναρξη της νόσου τοποθετούνταν στην ενήλικο ζωή της ασθενούς και η κλινική εικόνα χαρακτηριζόταν από έντονα μυοσκελετικά άλγη, κεντρομελική αδυναμία και εμφάνιση παθολογικού κατάγματος. Επιπλέον, η ακτινολογική εικόνα ήταν αυτή της οστεομαλακίας. Σημαντικότερο όλων, όμως, ήταν το βιοχημικό προφίλ της ασθενούς, η παρουσία, δηλαδή, υποφωσφαταιμίας, φωσφατουρίας, νορμοασβεστιαιμίας, υπασβεστιουρίας, ικανοποιητικών επιπέδων 25-(OH) βιταμίνης D, οριακά χαμηλών επιπέδων 1,25-(OH) βιταμίνης D και φυσιολογικών επιπέδων iPTH.

Η ασθενής παρουσίασε ταχεία βελτίωση της κλινικής της εικόνας μετά από την έναρξη αγωγής υποκατάστασης με χορήγηση μεγάλων δόσεων από του στόματος φωσφόρου και αλφακασιδόλης. Τα μυοσκελετικά άλγη υποχώρησαν και η κεντρομελική αδυναμία βελτιώθηκε. Χαρακτηριστικά, παρά το γεγονός της πρόσφατης χειρουργικής επέμβασης στην οποία είχε υποβληθεί, 6 εβδομάδες μετά την επέμβαση, η ασθενής βρισκόταν σε θέση να εγείρεται από την καθιστή θέση και να βαδίζει χωρίς τη χρήση βοηθήματος. Ο ακτινολογικός έλεγχος του κατάγματος έδειχνε σαφή εικόνα πώρωσης. Τέλος, τα επίπεδα φωσφόρου στον ορό της ασθενούς διορθώθηκαν και επανήλθαν σε φυσιολογικά πλαίσια αμέσως μετά την έναρξη της αγωγής υποκατάστασης. Το μόνο που απέμενε να βρεθεί προκειμένου να ταυτοποιηθεί η διάγνωση της ογκογενούς οστεομαλακίας ήταν ο υπεύθυνος όγκος. Αρχικά διενεργήθηκε έλεγχος στην κάτω κοιλία και στην πύελο με εξέταση μαγνητικής τομογραφίας, κατά τον οποίο εντοπίστηκε μόρφωμα παρά τη δεξιά ωοθήκη. Όπως όμως καταδείχθηκε με τον υπερηχογραφικό έλεγχο που ακολούθησε, επρόκειτο για κυστικό μόρφωμα. Η συνέχεια της διερεύνησης έγινε από τη Ρευματολογική Κλινική του Νοσοκομείου μας. Έγινε σπινθηρογράφημα οστών με σήμανση με ανάλογο σωματοστατίνης (octreotide scan), δεδομένου του ευρήματος μελετών σύμφωνα με το οποίο οι μεσεγχυματικοί όγκοι που ευθύνονται για την εμφάνιση ογκογενούς οστεομαλακίας εκφράζουν υποδοχείς σωματοστατίνης [3]. Από το σπινθηρογράφημα αυτό προέκυψε αυξημένη πρόσληψη στην άνω κοιλία, δεξιά της μέσης γραμμής. Ωστόσο, μετά από τη διενέργεια αξονικής και μαγνητικής τομογραφίας, δεν ταυτοποιήθηκε η ύπαρξη όγκου σε αυτή την ανατομική θέση. Η ασθενής εξήλθε του Νοσοκομείου μετά το πέρας και αυτών των εξετάσεων, με αποτέλεσμα να μην καταστεί δυνατός ο περαιτέρω έλεγχος για την εντόπιση του όγκου. Έτσι, δεν τεκμηριώθηκε η διάγνωση της ογκογενούς οστομαλακίας και δεν αντιμετωπίστηκε οριστικά η κατάσταση με την εκτομή του όγκου.

Συζήτηση

Η οριστική διάγνωση της ογκογενούς οστεομαλακίας, όπως πολλάκις έχει ειπωθεί, συνιστά πρόκληση για τους εμπλεκόμενους κλινικούς γιατρούς. Η συμ-

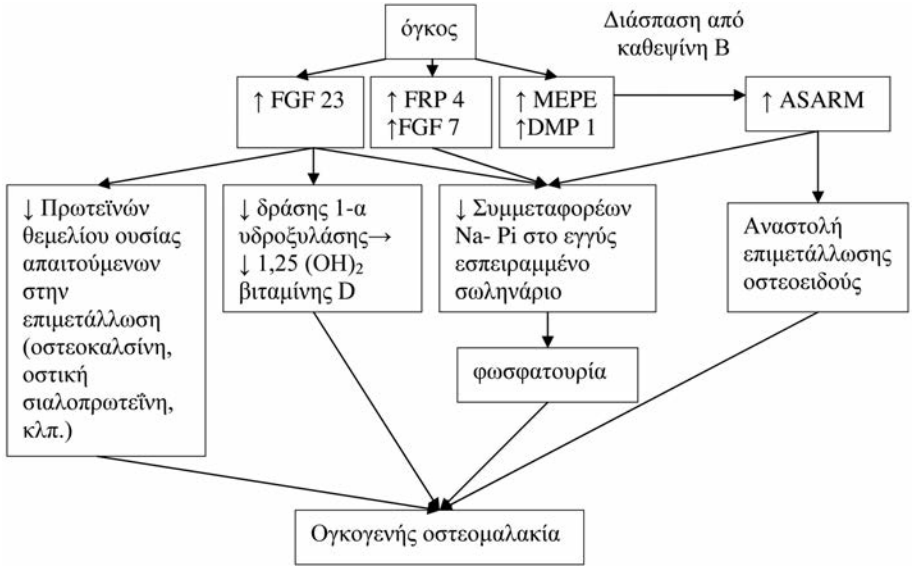
πτωματολογία της νόσου είναι μη ειδική, με αποτέλεσμα η νόσος να μένει για καιρό αδιάγνωστη. Εντούτοις, η εμφάνιση προοδευτικής κεντρομελικής αδυναμίας, σε συνδυασμό με μυοσκελετικά άλγη και πρόκληση παθολογικών καταγμάτων σε κατά τα λοιπά υγιή άτομα, θα πρέπει να εγείρει, μεταξύ άλλων, και την υποψία της παρουσίας ογκογενούς οστεομαλακίας. Το μεσοδιάστημα ανάμεσα στην εμφάνιση των συμπτωμάτων και στην –εξ αποκλεισμού όπως στην περίπτωσή μας- διάγνωση της ογκογενούς οστεομαλακίας είναι, κατά μέσο όρο, της τάξης των 2,5 ετών [4]. Στην περίπτωση της ασθενούς μας, βέβαια, μεσολάβησαν 8 χρόνια.Έως την επιβεβαίωση της διάγνωσης, όμως, μεσολαβούν, κατά μέσο όρο πάντα, επιπλέον περί τα 5 χρόνια [5], καθώς πρόκειται για μικρού μεγέθους, βραδεώς αναπτυσσόμενους όγκους που δύσκολα απεικονίζονται στις συνήθεις απεικονιστικές μεθόδους, γεγονός που μας κάνει αισιόδοξους ότι, στο εγγύς μέλλον, και στη δική μας περίπτωση θα εντοπισθεί ο υπεύθυνος όγκος.

Η ογκογενής οστεομαλακία προκαλείται, συνήθως, από καλοήθεις όγκους μεσεγχυματικής προέλευσης, αν και έχει επίσης συσχετισθεί με περιπτώσεις σαρκώματος, νευρινωμάτωσης και ινώδους δυσπλασίας [6]. Οι μεσεγχυματικής προέλευσης όγκοι έχουν ταξινομηθεί σε τέσσερις κατηγορίες: α) φωσφατουρικοί μεσεγχυματικοί όγκοι του συνδετικού ιστού, μικτού τύπου, (που αντιπροσωπεύουν το 70-80% των όγκων μεσεγχυματικής προέλευσης που προκαλούν ογκογενή οστεομαλακία), β) όγκοι τύπου οστεοβλαστώματος, γ) οστεοποιοί όγκοι ινώδους τύπου, δ) μη οστεοποιοί όγκοι ινώδους τύπου [7]. Οι όγκοι αυτοί είναι δυνατό να εντοπισθούν οπουδήποτε, αν και συνήθως πρόκειται για όγκους των άκρων ή της περιοχής του σπλαχνικού κρανίου [6].

Η ογκογενής οστεομαλακία αποτελεί ένα παρανεοπλασματικό σύνδρομο, οφειλόμενο στην παραγωγή φωσφατουρικών παραγόντων από συνήθως καλοήθεις, όπως ήδη ειπώθηκε, όγκους.

FGF 23: Ο πρώτος παράγοντας που ενοχοποιήθηκε, και ο πλέον μελετημένος, είναι ο Fibroblast Growth Factor 23 (FGF 23) [8], καθώς, όπως ανακαλύφθηκε, η συγκέντρωσή του στον ορό είναι αυξημένη στους περισσότερους ασθενείς με ογκογενή οστεομαλακία και επιστρέφει στα φυσιολογικά επίπεδα μετά την εκτομή του όγκου [9]. Ο FGF 23 είναι ένα πεπτίδιο αποτελούμενο από 251 αμινοξέα, το οποίο συντίθεται κατά κύριο λόγο στον οστίτη ιστό από οστεοβλάστες, οστεοκύτταρα και επενδυματικά κύτταρα [10] και ανήκει στην κατηγορία των αυξητικών παραγόντων των ινοβλαστών (FGF) [11]. Το πεπτίδιο αυτό αναστέλλει τη νεφρική επαναρρόφηση του φωσφόρου και την εντερική του απορρόφηση, ρυθμίζοντας αρνητικά την έκφραση των συμμεταφορέων νατρίου- φωσφόρου (Npt2a και Npt2c). Επίσης αναστέλλει άμεσα τη δράση της 1-α υδροξυλάσης και αυξάνει τη σύνθεση της 24 υδροξυλάσης, παρεμποδίζοντας έτσι την ενεργοποίηση της 25-(OH) βιταμίνης D και τη μετατροπή της σε 1,25-$(OH)_2$ βιταμίνη D [12,13]. Ο φυσιολογικός ρόλος του FGF 23, συνεπώς, φαίνεται να είναι αυτός ακριβώς: Η ρύθμιση των επιπέδων του φωσφόρου και η συγκράτησή τους σε φυσιολογικές τιμές, καθώς, όπως έχει βρεθεί, η σύνθεσή του αυξάνεται μετά από τη χορήγηση 1,25-$(OH)_2$ βιταμίνης D, με αποτέλεσμα να εξισορροπείται η αύξηση των επιπέδων φωσφόρου που προκαλεί η δράση της 1,25-$(OH)_2$ βιταμίνης D [14]. Προφανώς, σε καταστάσεις υπερέκκρισης FGF 23, διαταράσσεται η ισορροπία και η ομοιόσταση του φωσφόρου, με αποτέλεσμα την ανάπτυξη υποφωσφαταιμίας. Όσον αφορά την εμφάνιση οστεομαλακίας όμως, αν και η υποφωσφαταιμία μπορεί να ευθύνεται για την διαταραχή επιμετάλλωσης του οστεοειδούς, είναι επίσης πιθανή και η άμεση αρνητική δράση του FGF 23 στη διαδικασία της επιμετάλλωσης [15]. Πρόσφατα, τα αυξημένα επίπεδα FGF 23 συσχετίσθηκαν και με καταστολή της PTH, καθώς σε πειραματικά μοντέλα βρέθηκαν χαμηλά τα επίπεδα τόσο της PTH όσο και του mRNA της PTH [16,17]. Εντούτοις, η προκαλούμενη από τον FGF 23 υποφωσφαταιμία είναι δυνατό να προκαλεί και η ίδια καταστολή της σύνθεσης της PTH και, επομένως, ο ρόλος του FGF 23 σε αυτό το επίπεδο παραμένει ασαφής.

MEPE, DMP 1, FRP 4, FGF 7, πεπτίδιο ASARM: Εκτός όμως από τον FGF 23, και άλλες «φωσφατονίνες» έχουν εντοπισθεί σε ασθενείς με ογκογενή οστεομαλακία, με σημαντικότερους εκπροσώπους τη MEPE (matrix extracellular phosphoglycoprotein), τη DMP 1 (dentin matrix protein 1), την FRP 4 (Frizzled-related protein 4) και τον FGF 7 (Fibroblast Growth Factor 7) [18-20]. Η MEPE μάλιστα, έχει ανιχνευτεί μέχρι στιγμής σε όλους τους ασθενείς στους οποίους πραγματοποιήθηκε σχετικός έλεγχος και που επιβεβαιωμένα έπασχαν από ογκογενή οστεομαλακία [2]. Η φωσφατουρική δράση τόσο της MEPE, όσο και της DMP 1 φαίνεται ότι έχει να κάνει με την απελευθέρωση του καρβοξυτελικού τους άκρου μετά από τη διά-



Σχ. 2. Συνοπτική παρουσίαση της παθογένεσης της ογκογενούς οστεομαλακίας.

σπασή τους από την καθεψίνη Β. Το πεπτίδιο που απελευθερώνεται (ASARM-Acidic Serine Aspartate Rich MEPE associated motif) ασκεί όχι μόνο φωσφατουρική δράση, αλλά και αναστέλλει τη διαδικασία επιμετάλλωσης του οστεοειδούς, όπως καταδείχθηκε σε περιπτώσεις ασθενών που έπασχαν από Χ-φυλοσύνδετη υποφωσφαταιμική ραχίτιδα (XLH) [21]. Σε αυτή την ομάδα ασθενών η διαταραχή βρισκόταν στο επίπεδο του γονιδίου PHEX που κωδικοποιεί το ομώνυμο ένζυμο, του οποίου η δράση πιθανολογείται ότι συνίσταται στην προστασία της MEPE από την πρωτεολυτική δράση της καθεψίνης Β και, άρα, στον έλεγχο της παραγωγής του πεπτιδίου ASARM [22]. Ξεκινώντας από άλλη αφετηρία, αυτή της υπερέκκρισης MEPE, το αποτέλεσμα στους ασθενείς με ογκογενή οστεομαλακία είναι παρόμοιο: αυξημένα επίπεδα ASARM, νεφρική απώλεια φωσφόρου και διαταραχή στην επιμετάλλωση των οστών [23]. Όσον αφορά τη δράση τόσο της FRP 4 όσο και του FGF 7, τα υπάρχοντα στοιχεία συντείνουν στην άποψη ότι αυτή έγκειται στην αναστολή της επαναρρόφησης του φωσφόρου στο εγγύς εσπειραμένο νεφρικό σωληνάριο, πιθανώς αναστέλλοντας το συμμεταφορέα νατρίου- φωσφόρου [19,20]. Εντούτοις, καμία από τις υποθέσεις που αναπτύχθηκαν σε αυτή την παράγραφο δε θεωρείται ότι έχει τεκμηριωθεί και οι ακριβείς μηχανισμοί μέσω των οποίων προκαλείται η ογκογενής οστεομαλακία εξακολουθούν να αποτελούν αντικείμενο έρευνας. Το θεωρητικό σενάριο της παθογένεσης της ογκογενούς οστεομαλακίας απεικονίζεται σχηματικά στο σχήμα 2.

Όσον αφορά την κλινική εικόνα, η περίπτωση της εν λόγω ασθενούς αποτελεί αντιπροσωπευτικό δείγμα ατόμου που πάσχει από ογκογενή οστεομαλακία. Επομένως δε θα ήταν σκόπιμο να επαναληφθούν όσα ήδη αναπτύχθηκαν. Το ίδιο ισχύει και για τη διαφοροδιαγνωστική προσέγγιση της νόσου, καθώς ήδη μας απασχόλησε. Εκεί που αξίζει ίσως να σταθούμε είναι σε ορισμένα βήματα που υπερπηδήσαμε προσεγγίζοντας διαγνωστικά την ασθενή και προσπαθώντας να διαφοροδιαγνώσουμε τη νόσο από την οποία έπασχε. Δεν διενεργήθηκε σπινθηρογράφημα οστών με μεταστάθες Τεχνήτιο 99, σκόπιμα, καθώς η κλινική και ακτινολογική εικόνα ήταν συμβατές με οστεομαλακία. Επομένως, ήταν αναμενόμενο η εικόνα που θα λαμβάναμε να ήταν αυτή της διάχυτης πρόσληψης του ραδιοφαρμάκου σε όλο το σκελετό («superscan»), ως αποτέλεσμα του αυξημένου οστικού μεταβολισμού, με ίσως ακόμη μεγαλύτερη πρόσληψη στις θέσεις των πρόσφατων ψευδοκαταγμάτων. Αυτά τα ευρύματα, όμως, δε θα προσέθεταν κάτι στη διαγνωστική μας προσέγγιση. Αυτό που πιθανόν θα μπορούσε να βοηθήσει αλλά δεν έγινε, είναι το σπινθηρογράφημα με 99m Tc sestamibi [24], όπως και το σπινθηρογράφημα με Θάλιο 201 (201 Tl) [25], εξετάσεις που θεωρείται

ότι μπορούν να βοηθήσουν στον εντοπισμό του όγκου. Επιπλέον, το γεγονός ότι η περιοχή αυξημένου σήματος στο octreotide scan δε συσχετίστηκε με παρουσία όγκου, δεν απομακρύνει τη διάγνωση της ογκογενούς οστεομαλακίας, καθώς δε διαθέτουν υποδοχείς σωματοστατίνης όλοι οι εμπλεκόμενοι όγκοι [26].

Παρομοίως, δεν έγινε ιστολογική εξέταση στην περίπτωση της ασθενούς, αν και κάτι τέτοιο ήταν απλό και ανώδυνο για την ίδια, αφου μπορούσαν να ληφθούν οστικά τεμάχια κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης. Θα έπρεπε, βέβαια, να είχε προηγηθεί διπλή σήμανση με τετρακυκλίνη, προκειμένου να μελετηθεί η παραγωγή και επιμετάλλωση του νέου οστεοειδούς. Παρά ταύτα, αυτό που και πάλι θα προέκυπτε θα ήταν η επιβεβαίωση της διάγνωσης της οστεομαλακίας.

Στα πλαίσια της διαφορικής διάγνωσης, όπως ήδη ειπωθηκε, το ιδανικό θα ήταν να πραγματοποιηθεί γονιδιακός έλεγχος στην ασθενή προκειμένου να αποκλεισθούν όλες οι περιπτώσεις οστεομαλακίας στα πλαίσια φωσφατουρίας και, κυρίως, η XLH και η ADHR, που παρουσιάζουν τα ίδια βιοχημικά ευρήματα με την ογκογενή οστεομαλακία. Επειδή όμως πρόκειται για δαπανηρές εξετάσεις, όπως ήδη τονίστηκε, περιοριστήκαμε στον αποκλεισμό τους λόγω της όψιμης εμφάνισης της νόσου στην ασθενή και του αρνητικού οικογενειακού ιστορικού. Προς επιβεβαίωση της παρουσίας αυξημένων επιπέδων FGF 23 ή/και MEPE θα μπορούσε να γίνει προσδιορισμός τους στον ορό της ασθενούς. Απώτερος σκοπός βέβαια θα ήταν και η μέτρησή τους μετά την εκτομή του υπεύθυνου όγκου, ώστε να επαληθευτεί και με αυτό τον τρόπο η διάγνωσή μας [27]. Και πάλι όμως, πρόκειται για δαπανηρές εξετάσεις, με αποτέλεσμα αυτές να παρακαμφθούν. Αυτό που δεν έγινε όμως, λόγω κακού σχεδιασμού, κατά την προσπάθεια εντοπισμού του όγκου, ήταν η διενέργεια αξονικής και μαγνητικής τομογραφίας στα άκρα της ασθενούς. Αν και δεν είναι δεδομένη η ανάδειξη του όγκου με αυτές τις απεικονιστικές μεθόδους, από τη στιγμή που οι εν λόγω ανατομικές θέσεις αποτελούν συνήθεις εντοπίσεις αυτών των όγκων, θα ήταν σκόπιμη η πραγματοποίηση και αυτών των εξετάσεων [28].

Η ριζική και οριστική αντιμετώπιση της ογκογενούς οστεομαλακίας συνίσταται στην εκτομή του όγκου που την προκαλεί. Μετά την εκτομή, εντός ωρών ή ημερών, τα επίπεδα φωσφόρου και 1,25-$(OH)_2$ βιταμίνης D καθώς και ο ρυθμός σωληναριακής επαναρρόφησης του φωσφόρου επανέρχονται σε φυσιολογικές τιμές, ενώ οι δείκτες οστικής ανακατασκεύης, όπως η αλκαλική φωσφατάση, ακολουθούν μετά από κάποιο διάστημα [29]. Όπως ήδη ειπώθηκε, και τα επίπεδα του FGF 23 επανέρχονται σε φυσιολογικές τιμές σχετικά γρήγορα, καθώς ο χρόνος ημίσειας ζωής του FGF 23 κυμαίνεται από 46 έως 58 λεπτά [30]. Αντίστοιχα, σχετικά ταχεία είναι και η κλινική βελτίωση των ασθενών που πάσχουν από ογκογενή οστεομαλακία και υπόκεινται σε εκτομή του όγκου. Η βελτιώση της ακτινολογικής εικόνα είναι η τελευταία που θα επέλθει, ενώ ορισμένα ευρήματα είναι δυνατό να μη διορθωθούν ποτέ.

Η μη χειρουργική αντιμετώπιση της νόσου ακολουθείται σε περιπτώσεις που λόγω της εντόπισης του όγκου δεν είναι εφικτή η εκτομή του, ή είναι εφικτή μόνω τμηματικά, καθώς και σε περιπτώσεις όπως αυτή της ασθενούς μας, στις οποίες δεν κατέστη δυνατός ο εντοπισμός του όγκου. Αποσκοπεί στην κλινική βελτίωση του πάσχοντος, μέσω της ύφεσης της μεταβολικής νόσου των οστών, ενώ η φωσφατουρία εμμένει, καθώς δεν αναιρείται η βλάβη στην επαναρρόφηση του φωσφόρου. Συνίσταται σε αγωγή υποκατάστασης φωσφόρου με δόσεις στοιχειακού φωσφόρου που κυμαίνονται από 30 έως 60 mg/kg ημερησίως, σε 4 έως 6 δόσεις, και καλσιτριόλης (δόση 30-70 ng/kg ημερησίως). Εκτός από τις τιμές του φωσφόρου και της 1,25-$(OH)_2$ βιταμίνης D που επανέρχονται σε φυσιολογικά επίπεδα, το ίδιο συμβαίνει και με την αλκαλική φωσφατάση, αντανακλώντας τη ρύθμιση του οστικού μεταβολισμού. Θα πρέπει, όμως να γίνεται τακτικός έλεγχος του ασθενούς, καθώς οι υψηλές δόσεις φωσφόρου είναι πιθανό να οδηγήσουν στην ανάπτυξη δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού, ενώ οι υψηλές δόσεις καλσιτριόλης στην ανάπτυξη νεφρολιθίασης [31].

Εκτός από την αγωγή υποκατάστασης που είναι δυνατό να χορηγηθεί σε αυτούς τους ασθενείς, πράγμα που έγινε και στην περίπτωση της ασθενούς μας, συζητείται και η δυνατότητα χορήγησης αναλόγων σωματοστατίνης (octreotide), δεδομένης της έκφρασης υποδοχέων σωματοστατίνης από την πλειονότητα αυτών των όγκων. Αν και τα μέχρι στιγμής αποτελέσματα από αυτού του τύπου την αγωγή είναι αμφιλεγόμενα, η θεραπευτική αυτή επιλογή υφίσταται, αλλά κρίνεται σκόπιμο να εφαρμόζεται μόνο σε περιπτώσεις στις οποίες η αγωγή υποκατάστασης με φωσφόρο και καλσιτριόλη αποτυγχάνει να διορθώσει τη μεταβολική διαταραχή [32].

Συμπέρασμα

Η ογκογενής οστεομαλακία, αν και σπάνια νοσολογική οντότητα, αποτελεί ένα υπαρκτό παρανεοπλασματικό σύνδρομο, το οποίο θα πρέπει πάντα να λαμβάνεται υπόψη κατά τη διαφορική διάγνωση ασθενούς που πάσχει από οστεομαλακία, πολύ δε περισσότερο ασθενούς που εμφανίζει και υποφωσφαταιμία. Η οριστική διάγνωσή της είναι σαφέστατα πολύ δύσκολη, καθώς πρέπει να εντοπισθεί και να εξαιρεθεί ο υπεύθυνος όγκος. Αυτή είναι και η ενδεικνυόμενη θεραπευτική επιλογή για τη νόσο, καθώς ο όγκος παράγει φωσφατουρικούς παράγοντες που ευθύνονται για την πάθηση αυτή. Διαφορετικά, όπως και στην περίπτωσή μας, όταν δεν εντοπίζεται ο όγκος, υπάρχει η δυνατότητα της χορήγησης αγωγής υποκατάστασης φωσφόρου και καλσιτριόλης με επίσης ικανοποιητικά αποτελέσματα, αν και ο στόχος εξακολουθεί να είναι, και θα πρέπει να είναι, ο εντοπισμός του υπεύθυνου όγκου.

Correspondence
Christos G. Paganias,
3, Knossou str., Maroussi
15122, Athens, Greece
E-mail: chrpag@gmail.com

Αλληλογραφία
Χρήστος Γ. Παγανιάς,
Κνωσού 3, Μαρούσι,
ΤΚ 15122, Αθήνα
E-mail: chrpag@gmail.com

Βιβλιογραφία

1. Walton RJ, Bijvoet OL. Nomogram for derivation of renal threshold phosphate concentration. Lancet 1975; 2:309-10.
2. Γιώβος Ι, Τσιλχοροζίδου Τ. Φωσφόρος: Μία κλινική θεώρηση. Σελ. 115. University Studio Press, 2007.
3. Kumar R. Tumor-induced osteomalacia and the regulation of phosphate homeostasis. Bone. 2000; 27:333-8.
4. Jan de Beur SM. Tumor- induced osteomalacia. In Favus MJ, editor. Primer of the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. 6th ed. Washington (DC): American Society for Bone and Mineral Research; 2006. p. 345-51.
5. Jan de Beur SM, Streeten EA, Civelek AC et al. Localization of mesenchymal tumors by somatostatin receptor imaging. Lancet 2002; 359:761-3.
6. Lewiecki EM, Urig EJ, Williams RC. Tumor-induced osteomalacia. Lessons learned. Arthr Rheum 2008; 58:773-7.
7. Weidner N, Santa Cruz D. Phosphaturic mesenchymal tumors. A polymorphous group causing osteomalacia or rickets. Cancer 1987; 59(8)1442-1454.
8. Shimada T, Mizutani S, Muto T et al. Cloning and characterization of FGF 23 as a causative factor of tumor- induced osteomalacia. Proc Natl Acad Sci USA 2001; 98:6500-5.
9. Jonnson KB, Zahradnik R, Larsson T, et al. Fibroblast Growth Factor 23in oncogenic osteomalacia and X- linked hypophosphatemia. N Engl J Med 2003; 348:1656-63.
10. Riminucci M, Collins MT, Fedarko NS et al. FGF 23 in fibrous dysplasia of bone and its relationship to renal phosphate wasting. J Clin Invest 2003; 112(5):683-92.
11. Fukumoto S. Physiological regulation and disorders of phosphate metabolism- pivotal role of fibroblast growth factor 23. Intern Med 2008; 47:337-43.
12. Berndt TJ, Schiavi S, Kumar R. "Phosphatonins" and the regulation of phosphorus homeostasis. Am J Physiol Renal Physiol 2005; 289:F1170-82.
13. Berndt TJ, Kumar R. Phosphatonins and the regulation of phosphate homeostasis. Ann Rev Physiol 2007; 69:341-59.
14. Liu S, Tang W, Zhou J, et al. Fibroblast growth factor 23 is a counter- regulatory phosphaturic hormone for vitamin D. J Am Soc Nephrol 2006; 17:1305-15.
15. Qin C, D'Souza R, Feng JQ. Dentin matrix protein 1 (DMP 1): new and important roles for biomineralization and phosphate homeostasis. J Dent Res 2007; 86:1134-41.
16. Krajisnik T, Bjorklund P, Marsell R, et al. Fibroblast growth factor 23 regulates parathyroid hormone and 1α- hydroxylase expression in cultured bovine parathyroid cells. J Endocrinol 2007; 195(1):125-131.

17. Ben- Dov IZ, Galitzer H, Lavi-Moshayoff V, et al. The parathyroid is a target organ for FGF 23 in rats. J Clin Invest 2007; 117(12):4003-8.
18. Rowe PS, De Soyza PA, Dong R, et al. MEPE, a new gene in bone marrow and tumors causing osteomalacia. Genomics 2000; 67(1):54-68.
19. Berndt T, Craig TA, Bowe AE, et al. Secreted frizzled-related protein 4 is a potent tumor-derived phosphaturic agent. J Clin Invest 2003; 112(5):785-794.
20. Carpenter TO, Ellis BK, Insogna KL, et al. Fibroblast growth factor 7: an inhibitor of phosphate transport derived from oncogenic osteomalacia-causing tumors. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90(2):1012-20.
21. Rowe PSN, Garett IR, Schwartz PM, et al. Surface plasmon resonance (SPR) confirms that MEPE binds to PHEX via the MEPE-ASARM motif: a model for impaired mineralization in X-linked rickets (HYP). Bone 2005; 36:33-46.
22. The HYP Consortium. A gene (PEX) with homologies to endopeptidases is mutated in patients with X-linked hypophosphatemic rickets. Nature Genet 1995; 11:130-136.
23. Quarles LD. FGF 23, PHEX and MEPE regulation of phosphate homeostasis and skeletal mineralization. Am J Physiol Endocrinol Metab 2003; 285:E1-E9.
24. Hodgson SF, Clarke BL, Tebben PJ et al. Oncogenic osteomalacia: localization of underlying peripheral mesenchymal tumors with use of Tc 99m sestamibi scintigraphy. Endocr pract 2006; 12(1):35-42.
25. Kimizuka T, Ozaki Y, Sumi Y. Usefulness of 201 Tl and 99m Tc MIBI scintigraphy in a case of oncogenic osteomalacia. Ann Nucl Med 2004; 18(1):63-67.
26. Duet M, Kerkeni S, Sfar R, et al. Clinical impact of somatostatin receptor scintigraphy in the management of tumor-induced osteomalacia. Clin Nucl Med 2008; 33(11):752-756.
27. Imel EA, Peacock M, Pitukcheewanont P, et al. Sensitivity of fibroblast growth factor 23 measurements in tumor-induced osteomalacia. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91(6):2055-61.
28. Filho HM, Castro LCG, Damiani D. Hypophosphatemic rickets and osteomalacia. Arq Bras Endocrinol Metabol 2006; 50(4):802-13.
29. Carpenter TO. Oncogenic osteomalacia - a complex dance of factors. N Eng J Med 2003; 348(17):1785-8.
30. Khosravi A, Cutler CM, Kelly MH et al. Determination of the elimination half-life of fibroblast growth factor 23. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92(6):2374-7.
31. Moreira RO, Leal CT, Lacativa PG, Figueiredo JG, et al. Hyperparathyroidism associated with hypophosphatemic osteomalacia: case report and review of the literature. Arq Bras Endocrinol Metab 2006; 50(1):150-5.
32. Ι. Γιώβος, Τ. Τσιλχοροζίδου. Φωσφόρος: Μία κλινική θεώρηση. Σελ. 131. University Studio Press, 2007.

daily

calci+40%

συμβάλλει στην καλή υγεία των οστών

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

Το γάλα ΔΕΛΤΑ daily calci+40% + βιταμίνη D3 είναι απαραίτητο για τη δημιουργία, την ανάπτυξη και τη διατήρηση γερών οστών, καθώς είναι εμπλουτισμένο:

- με **φυσικό ασβέστιο**, δηλαδή ασβέστιο που υπάρχει στο γάλα,
- με **33% περισσότερες πρωτεΐνες** (4,5%), μια συγκέντρωση που αυξάνει την απορρόφηση του ασβεστίου χωρίς να οδηγεί σε αυξημένη αποβολή του από τα ούρα και
- με **βιταμίνη D3** η οποία αυξάνει την απορρόφηση του ασβεστίου από το έντερο.

Ο εμπλουτισμός του σε ασβέστιο, το κάνει ιδανικό προϊόν για:

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

ΔΕΛΤΑ daily calci+40%
Για γερά οστά
και καθημερινή απόλαυση!

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.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ: PROTELOS 2 g κοκκία για πόσιμο εναιώρημα.
2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ: Κάθε φακελλίσκος περιέχει 2 g strontium ranelate. Έκδοχο: Κάθε φακελλίσκος περιέχει επίσης 20 mg ασπαρτάμη (E951). Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.
3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ: Κοκκία για πόσιμο εναιώρημα. Κίτρινα κοκκία.
4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ: *4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις:* Θεραπεία της οστεοπόρωσης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες για τη μείωση του κινδύνου σπονδυλικών καταγμάτων και καταγμάτων ισχίου (βλ. παράγραφο 5.1). *4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης:* Δοσολογία: Η συνιστώμενη δόση είναι ένας φακελλίσκος των 2 g μία φορά ημερησίως από το στόμα. Λόγω της φύσης της υπό θεραπείας νόσου, το strontium ranelate προορίζεται για μακροχρόνια χρήση. Η απορρόφηση του strontium ranelate μειώνεται από την πρόσληψη τροφής, γάλακτος και γαλακτοκομικών προϊόντων, επομένως το PROTELOS πρέπει να χορηγείται μεταξύ των γευμάτων. Λόγω της βραδείας απορρόφησής του, το PROTELOS πρέπει να λαμβάνεται πριν από το βραδυνό ύπνο, κατά προτίμηση τουλάχιστον δύο ώρες μετά από το φαγητό (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.2). Οι ασθενείς που ακολουθούν θεραπεία με strontium ranelate πρέπει να λαμβάνουν βιταμίνη D και συμπληρώματα ασβεστίου, εάν η πρόσληψη μέσω της τροφής είναι ανεπαρκής. Πληθυσμός ηλικιωμένων: Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του strontium ranelate έχουν τεκμηριωθεί σε ευρύ φάσμα ηλικιών (έως και 100 ετών τη στιγμή της ένταξης) μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών με οστεοπόρωση. Δεν απαιτείται καμία προσαρμογή της δοσολογίας σε σχέση με την ηλικία. Νεφρική ανεπάρκεια: Το strontium ranelate δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη από 30 ml/min) (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).Δεν απαιτείται καμία προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης 30-70 ml/min) (βλ. παράγραφο 5.2). Ηπατική ανεπάρκεια: Καθώς το strontium ranelate δεν μεταβολίζεται, δεν απαιτείται καμία προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια. Παιδιατρικός πληθυσμός: Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του PROTELOS σε παιδιά κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. Τρόπος χορήγησης: Από του στόματος χρήση. Τα κοκκία στους φακελλίσκους θα πρέπει να λαμβάνονται ως εναιώρημα σε ποτήρι που περιέχει τουλάχιστον 30 ml (περίπου το ένα τρίτο ενός κανονικού ποτηριού) νερού. Παρ' όλο που σε μελέτες κατά τη χρήση έχει δειχθεί ότι το strontium ranelate είναι σταθερό ως εναιώρημα για 24 ώρες μετά τη σύστασή του, το εναιώρημα θα πρέπει να πίνεται αμέσως μετά την παρασκευή του. *4.3 Αντενδείξεις:* Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα. *4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση:* Χρήση σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια: Δεδομένου ότι δεν υπάρχουν στοιχεία για την ασφάλεια των οστών σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια που λαμβάνουν strontium ranelate, το PROTELOS δεν συνιστάται σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη από 30 ml/min (βλ. παράγραφο 5.2). Σύμφωνα με την ορθή κλινική πρακτική, συνιστάται περιοδική αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Η εξακολούθηση της θεραπείας με PROTELOS σε ασθενείς που εμφανίζουν σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια θα πρέπει να εξετάζεται κατά περίπτωση. Φλεβική θρομβοεμβολή: Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες φάσης III, η θεραπεία με strontium ranelate συσχετίσθηκε με μία αύξηση στην ετήσια συχνότητα εμφάνισης φλεβικής θρομβοεμβολής (ΦΘΕ), συμπεριλαμβανομένης της πνευμονικής εμβολής (βλ. παράγραφο 4.8). Το αίτιο αυτού του ευρήματος είναι άγνωστο. Το PROTELOS πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που έχουν αυξημένο κίνδυνο για ΦΘΕ, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών που είχαν στο παρελθόν ιστορικό ΦΘΕ. Όταν το φάρμακο χορηγείται σε ασθενείς που βρίσκονται σε κίνδυνο ή σε ασθενείς που εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο για ΦΘΕ, πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στα πιθανά σημεία και συμπτώματα της ΦΘΕ και πρέπει να λαμβάνονται επαρκή προληπτικά μέτρα. Δερματικές αντιδράσεις: Περιστατικά συνδρόμου σοβαρής υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένου, συγκεκριμένα, φαρμακευτικού εξανθήματος με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS), μοιραίων ορισμένες φορές, έχουν αναφερθεί με τη χρήση του PROTELOS (βλ. παράγραφο 4.8). Το σύνδρομο DRESS χαρακτηρίζεται από εξάνθημα, πυρετό, ηωσινοφιλία και συστηματικές επιπτώσεις (π.χ. αδενοπάθεια, ηπατίτιδα, διάμεσος νεφροπάθεια, διάμεσος πνευμονοπάθεια). Ο χρόνος έως την εκδήλωση ήταν συνήθως 3-6 εβδομάδες περίπου και η έκβαση στις περισσότερες περιπτώσεις ευνοϊκή με τη διακοπή του PROTELOS και μετά την έναρξη αγωγής με κορτικοστεροειδή. Η ανάνηψη μπορούσε να είναι βραδεία και έχουν αναφερθεί υποτροπές του συνδρόμου σε κάποιες περιπτώσεις μετά από διακοπή αγωγής με κορτικοστεροειδή. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ώστε να διακόπτουν το PROTELOS άμεσα και μόνιμα όταν εκδηλώνεται εξάνθημα και να αναζητούν ιατρική συμβουλή. Οι ασθενείς που έχουν διακόψει την αγωγή λόγω αντιδράσεων υπερευαισθησίας ή άλλων σοβαρών αλλεργικών αντιδράσεων δεν θα πρέπει να ξαναρχίζουν την αγωγή με PROTELOS. Αλληλεπίδραση με εργαστηριακή εξέταση: Το στρόντιο παρεμβαίνει στις χρωματομετρικές μεθόδους για τον προσδιορισμό των συγκεντρώσεων του ασβεστίου στο αίμα και στα ούρα. Επομένως, στην ιατρική πράξη πρέπει να χρησιμοποιούνται μέθοδοι φασματομετρία ατομικής εκπομπής επαγωγικώς συζευγμένου πλάσματος ή φασματομετρία ατομικής απορρόφησης για να εξασφαλίζεται η ακριβής αξιολόγηση των συγκεντρώσεων ασβεστίου στο αίμα και στα ούρα. Έκδοχο: Το PROTELOS περιέχει πηγή φαινυλαλανίνης, η οποία μπορεί να είναι βλαβερή για άτομα που πάσχουν από φαινυλκετονουρία. *4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης:* Η τροφή, το γάλα, τα γαλακτοκομικά παράγωγα και τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν ασβέστιο μπορούν να μειώσουν τη βιοδιαθεσιμότητα του strontium ranelate κατά περίπου 60-70%. Συνεπώς, μεταξύ της χορήγησης του PROTELOS και των προϊόντων αυτών πρέπει να μεσολαβεί ένα διάστημα τουλάχιστον δύο ωρών (βλ. παράγραφο 5.2). Δεδομένου ότι τα δισθενή κατιόντα μπορούν να σχηματίσουν σύμπλοκα στο γαστρεντερικό σύστημα με τα αντιβιοτικά που ανήκουν στις τετρακυκλίνες και τις κινολόνες που χορηγούνται από το στόμα, και συνεπώς να μειώσουν την απορρόφησή τους, δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χορήγηση του strontium ranelate με αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα. Ως προληπτικό μέτρο, η θεραπεία με το PROTELOS πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αντιβιοτικά που ανήκουν στις τετρακυκλίνες ή στις κινολόνες και χορηγούνται από του στόματος. Μία μελέτη κλινικής αλληλεπίδρασης in vivo έδειξε ότι η χορήγηση υδροξειδίων του αργιλίου και του μαγνησίου, είτε δύο ώρες πριν είτε μαζί με το strontium ranelate, προκάλεσε μικρή μείωση στην απορρόφηση του strontium ranelate (μείωση της AUC κατά 20-25%), ενώ η απορρόφηση ήταν σχεδόν ανεπηρέαστη όταν το αντιόξινο χορηγήθηκε δύο ώρες μετά από το strontium ranelate. Συνεπώς, είναι προτιμότερο να χορηγούνται τα αντιόξινα τουλάχιστον δύο ώρες μετά τη λήψη του PROTELOS. Παρόλα αυτά, όταν αυτό το δοσολογικό σχήμα δεν είναι πρακτικό λόγω της συνιστώμενης χορήγησης του PROTELOS πριν από το βραδινό ύπνο, η ταυτόχρονη λήψη παραμένει αποδεκτή. Δεν έχει παρατηρηθεί αλληλεπίδραση με τα συμπληρώματα βιταμίνης D που χορηγούνται από του στόματος. Κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών δεν έχουν βρεθεί στοιχεία κλινικών αλληλεπιδράσεων ή σχετιζόμενης αύξησης των επιπέδων στροντίου στο αίμα με φαρμακευτικά προϊόντα που αναμένεται συνήθως να συγχορηγούνται με το PROTELOS στον πληθυσμό-στόχο. Αυτά περιλάμβαναν: μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (συμπεριλαμβανομένου του ακετυλοσαλικυλικού οξέος), ανιλίδια (όπως παρακεταμόλη), αποκλειστές Η2 και αναστολείς των αντλιών πρωτονίων, διουρητικά, διγοξίνη και καρδιακές γλυκοσίδες, οργανικά νιτρώδη και άλλα αγγειοδιασταλτικά για καρδιακές παθήσεις, αποκλειστές διαύλων ασβεστίου, β-αποκλειστές, αναστολείς του ΜΕΑ, ανταγωνιστές αγγειοτενσίνης ΙΙ, εκλεκτικούς β-2 αδρενεργικούς αγωνιστές, αντιπηκτικά από το στόμα, αναστολείς συσσώρευσης αιμοπεταλίων, στατίνες, φιμπράτες και παράγωγα βενζοδιαζεπίνης. *4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία:* Κύηση: Το PROTELOS προορίζεται για χορήγηση μόνο σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Δεν υπάρχουν στοιχεία για τη χρήση strontium ranelate σε εγκύους. Σε υψηλές δόσεις, μελέτες σε πειραματόζωα έχουν δείξει αναστρέψιμες επιδράσεις στα οστά εμβρύων αρουραίων και κονίκλων που ακολούθησαν θεραπεία κατά τη διάρκεια της κύησης (βλ. παράγραφο 5.3). Εάν το PROTELOS χρησιμοποιηθεί εκ παραδρομής κατά τη διάρκεια της κύησης, πρέπει να διακοπεί η λήψη του. Γαλουχία: Φυσικο-χημικά στοιχεία υποδηλώνουν την απέκκριση του strontium ranelate στο ανθρώπινο γάλα. Το PROTELOS δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της γαλουχίας. Γονιμότητα: Δεν έχουν παρατηρηθεί επιδράσεις στη γονιμότητα άρρενων και θήλεων κατά τις μελέτες σε πειραματόζωα. *4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών:* Το strontium ranelate δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. *4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες:* Το PROTELOS έχει μελετηθεί σε κλινικές μελέτες στις οποίες συμμετείχαν περίπου 8.000 άτομα. Η μακροχρόνια ασφάλεια έχει αξιολογηθεί σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση, που ακολούθησαν θεραπεία για διάστημα έως 60 μήνες με strontium ranelate 2g/ημέρα (n=3.352) ή με εικονικό φάρμακο (n=3.317) σε μελέτες φάσης ΙΙΙ. Η μέση ηλικία κατά την ένταξη ήταν τα 75 έτη και το 23% των ασθενών που εντάχθηκαν ήταν ηλικίας 80 έως 100 ετών. Δεν υπήρχαν διαφορές στη φύση των ανεπιθύμητων ενεργειών μεταξύ των ομάδων αγωγής ανεξαρτήτως εάν οι ασθενείς ήταν ηλικίας κάτω ή άνω των 80 κατά την ένταξη. Οι συνολικές συχνότητες εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών με το strontium ranelate δεν διέφεραν από το εικονικό φάρμακο και οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν συνήθως ήπιες και παροδικές. Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ναυτία και διάρροια και αναφέρθηκαν γενικά στην αρχή της θεραπείας, χωρίς αξιοσημείωτες διαφορές μεταξύ των ομάδων στη συνέχεια. Η διακοπή της θεραπείας οφειλόταν κυρίως στη ναυτία (1,3% και 2,2% στις ομάδες του εικονικού φαρμάκου και του strontium ranelate αντίστοιχα). Στις μελέτες φάσης ΙΙΙ, η ετήσια συχνότητα εμφάνισης φλεβικής θρομβοεμβολής (ΦΘΕ) που παρατηρήθηκε για περισσότερα από 5 χρόνια ήταν περίπου 0,7%, με σχετικό κίνδυνο 1,4 (95% CI = [1,0 ; 2,0]) για τις ασθενείς που έλαβαν strontium ranelate σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο (βλ. παράγραφο 4.4). Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες αντιδράσεις έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών και/ή από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του strontium ranelate. Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις, οριζόμενες ως οι ανεπιθύμητες ενέργειες που θεωρείται ότι είναι τουλάχιστον πιθανόν να αποδοθούν στη θεραπεία με strontium ranelate σε μελέτες φάσης ΙΙΙ, αναφέρονται στη συνέχεια με βάση την ακόλουθη συνθήκη (συχνότητες σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο): πολύ συχνές (>1/10), συχνές (>1/100, <1/10), όχι συχνές (>1/1,000, <1/100), σπάνιες (>1/10,000, <1/1,000), πολύ σπάνιες (<1/10,000), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Κατηγορία / Οργανικό Σύστημα *Κατηγορία συχνότητας* **Ανεπιθύμητη ενέργεια**	Ποσοστό Ασθενών που εμφάνισαν ανεπιθύμητες ενέργειες **Αγωγή** Strontium ranelate (n=3352)	Εικονικό φάρμακο (n=3317)
Ψυχιατρικές διαταραχές		
Μη γνωστή συχνότητα°: Συγχυτική κατάσταση	-	-
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		
Συχνές: Κεφαλαλγία	3,3%	2,7%
Διαταραχές της συνείδησης	2,6%	2,1%
Απώλεια μνήμης	2,5%	2,0%
Όχι συχνές: Σπασμοί	0,4%	0,1%
Αγγειακές διαταραχές		
Συχνές: Φλεβική θρομβοεμβολή (ΦΘΕ)	2,7%	1,9%
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου		
Μη γνωστή συχνότητα°: Βρογχική υπερδραστηριότητα	-	-
Διαταραχές του γαστρεντερικού		
Συχνές: Ναυτία	7,1%	4,6%
Διάρροια	7,0%	5,0%
Χαλαρά κόπρανα	1,0 %	0,2%
Μη γνωστή συχνότητα°: Έμετος	-	-
Κοιλιακός Πόνος	-	-
Ερεθισμός του στοματικού βλεννογόνου (στοματίτιδα και/ή εξέλκωση του στόματος)	-	-
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		
Μη γνωστή συχνότητα°: Αυξημένες τρανσαμινάσες του ορού (σε συνδυασμό με δερματικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας)	-	-
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		
Συχνές: Δερματίτιδα	2,3%	2,0%
Έκζεμα	1,8%	1,4%
Μη γνωστή συχνότητα°: Δερματικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας (εξάνθημα, κνησμός, κνίδωση, αγγειοοίδημα)	-	-
Περιστατικά συνδρόμου σοβαρής υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση και DRESS (βλ. παράγραφο 4.4)	-	-
Αλωπεκία	-	-
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		
Μη γνωστή συχνότητα°: Μυοσκελετικός πόνος (μυϊκός σπασμός, μυαλγία, πόνος οστών, αρθραλγία & πόνος άκρων)	-	-

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Μη γνωστή συχνότητα°:	Περιφερικό οίδημα	-	-
	Πυρεξία (σε συνδυασμό με δερματικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας)	-	-

Παρακλινικές εξετάσεις

Συχνές:	Αυξημένη Κρεατινική φωσφοκινάση (CPK) στο αίμα§	1,4%	0,6%

° Εμπειρία μετά την κυκλοφορία - § Μυοσκελετικό κλάσμα > 3 φορές από το ανώτατο φυσιολογικό όριο. Στις περισσότερες περιπτώσεις, αυτές οι τιμές επανήλθαν αυτόματα στο φυσιολογικό χωρίς τροποποίηση της θεραπείας.

4.9 Υπερδοσολογία: Σε κλινική μελέτη που διερεύνησε την επαναλαμβανόμενη χορήγηση 4 g strontium ranelate την ημέρα για 25 ημέρες σε υγιείς μεταμηνοπαυσιακές γυναίκες, διαπιστώθηκε καλή ανοχή. Η εφ' άπαξ χορήγηση δόσεων έως 11 g σε υγιείς νεαρούς άρρενες εθελοντές δεν προκάλεσε κάποιο ιδιαίτερο σύμπτωμα. Μετά από επεισόδια υπερδοσολογίας κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών (έως 4 g/ημέρα για μέγιστη διάρκεια 147 ημερών), δεν παρατηρήθηκαν κλινικώς σχετιζόμενες ενέργειες. Η χορήγηση γάλακτος ή αντιόξινων μπορεί να βοηθήσει στη μείωση της απορρόφησης της δραστικής ουσίας. Σε περίπτωση σημαντικής υπερδοσολογίας, ο έμετος μπορεί να είναι μία επιλογή για την απομάκρυνση της ποσότητας της δραστικής ουσίας που δεν έχει απορροφηθεί.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ: *5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες:* Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φάρμακα για τη θεραπεία παθήσεων των οστών - Άλλα φάρμακα που επηρεάζουν την οστική δομή και την πρόσληψη μεταλλικών στοιχείων, κωδικός ATC: M05BX03. Μηχανισμός δράσης: In vitro, το strontium ranelate: - αυξάνει την παραγωγή οστού σε καλλιέργειες οστίτη ιστού, καθώς και την αντιγραφή των πρόδρομων οστεοβλαστών και τη σύνθεση κολλαγόνου σε καλλιέργειες οστικών κυττάρων, - μειώνει την οστική απορρόφηση μειώνοντας τη διαφοροποίηση των οστεοκλαστών και τη δραστηριότητα απορρόφησης. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα μία εκ νέου ισορροπία στη διαδικασία οστικής ανακατασκευής, ευνοώντας την παραγωγή οστού. Η δράση του strontium ranelate μελετήθηκε σε διάφορα μη-κλινικά μοντέλα. Πιο συγκεκριμένα, σε άθικτους αρουραίους, το strontium ranelate αυξάνει την οστική μάζα των δοκιδωτών οστών, τον αριθμό των δοκίδων και το πάχος τους, πράγμα που οδηγεί στη βελτίωση της οστικής αντοχής. Στον οστίτη ιστό πειραματοζώων και ανθρώπων που υποβλήθηκαν σε θεραπεία, το στρόντιο απορροφάται κυρίως στην επιφάνεια κρυστάλλων και ελάχιστα μόνο υποκαθιστά το ασβέστιο στον κρύσταλλο του απατίτη του νεοπαραχθέντος οστού. Το strontium ranelate δεν μεταβάλλει τα χαρακτηριστικά των κρυστάλλων των οστών. Σε βιοψίες οστών της λαγόνιας ακρολοφίας που διενεργήθηκαν έως και μετά από 60 μήνες θεραπείας με strontium ranelate 2 g/ημέρα σε μελέτες φάσης III, δεν διαπιστώθηκαν βλαπτικές επιδράσεις στην ποιότητα των οστών ή στην πρόσληψη μεταλλικών στοιχείων. Οι συνδυασμένες επιδράσεις της κατανομής του στροντίου στα οστά (βλ. παράγραφο 5.2) και της αυξημένης απορρόφησης του στροντίου με ακτίνες X σε σύγκριση με το ασβέστιο, οδηγεί σε μία ενίσχυση της οστικής πυκνότητας σε μεταλλικά στοιχεία (BMD) με μέτρηση απορρόφησης ακτίνων X διπλού φωτονίου (dual-photon X-ray absorptiometry- DXA). Σύμφωνα με τα διαθέσιμα στοιχεία οι παράγοντες αυτοί ευθύνονται για το 50% περίπου της μετρούμενης μεταβολής στην BMD μετά από 3 χρόνια θεραπείας με PROTELOS 2 g/ημέρα. Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν ερμηνεύονται οι μεταβολές της BMD κατά τη διάρκεια της θεραπείας με PROTELOS. Σε μελέτες φάσης III, οι οποίες καταδεικνύουν την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με PROTELOS κατά των καταγμάτων, η μετρούμενη μέση BMD αυξήθηκε από την αρχική τιμή με το PROTELOS κατά περίπου 4% ανά έτος στην οσφυική μοίρα και 2% ανά έτος στον αυχένα του μηριαίου οστού, φτάνοντας στο 13% έως 15% και στο 5% έως 6% αντίστοιχα μετά από 3 χρόνια, ανάλογα με τη μελέτη. Σε μελέτες φάσης III, συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο, οι βιοχημικοί δείκτες παραγωγής οστού (αλκαλική φωσφατάση των οστών και C-τελικό προπεπτίδιο του προκολλαγόνου τύπου Ι) αυξήθηκαν και οι δείκτες οστικής απορρόφησης (συνδεδεμένα διασταυρούμενα C-τελοπεπτίδια του ορού και N-τελοπεπτίδια των ούρων) μειώθηκαν από τον τρίτο μήνα θεραπείας έως τα 3 έτη. Δευτερευόντως ως προς τις φαρμακολογικές ενέργειες του strontium ranelate, παρατηρήθηκαν ελαφρές μειώσεις των συγκεντρώσεων του ασβεστίου και της παραθυρεοειδικής ορμόνης (PTH) στον ορό, αυξήσεις των συγκεντρώσεων του φωσφόρου στο αίμα και της δραστικότητας της ολικής αλκαλικής φωσφατάσης, χωρίς να παρατηρηθούν κλινικές επιπτώσεις. Κλινική αποτελεσματικότητα: Η οστεοπόρωση ορίζεται ως η κατάσταση όπου η οστική πυκνότητα (BMD) της σπονδυλικής στήλης ή του ισχίου είναι τουλάχιστον 2,5 SD χαμηλότερη από τη μέση τιμή ενός υγιούς νέου πληθυσμού. Με τη μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση έχει συνδεθεί ένας αριθμός παραγόντων κινδύνου, συμπεριλαμβανομένων της χαμηλής οστικής μάζας, της χαμηλής οστικής πυκνότητας σε μεταλλικά στοιχεία, της πρόωρης εμμηνόπαυσης, του ιστορικού καπνίσματος και του οικογενειακού ιστορικού οστεοπόρωσης. Η κλινική συνέπεια της οστεοπόρωσης είναι τα κατάγματα. Ο κίνδυνος για κατάγματα αυξάνεται όσο αυξάνεται ο αριθμός των παραγόντων κινδύνου. Θεραπεία της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης: Το πρόγραμμα μελετών για την αποφυγή καταγμάτων με το PROTELOS αποτελείτο από δύο ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες φάσης ΙΙΙ: τη μελέτη SOTI και τη μελέτη TROPOS. Η SOTI περιέλαβε 1.649 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με εγκατεστημένη οστεοπόρωση (χαμηλή οσφυϊκή BMD και προηγούμενο σπονδυλικό κάταγμα) και με μέση ηλικία τα 70 χρόνια. Η TROPOS περιέλαβε 5.091 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση (χαμηλή BMD του αυχένα του μηριαίου οστού και προηγούμενο κάταγμα σε περισσότερες από τις μισές συμμετέχουσες) και με μέση ηλικία τα 77 χρόνια. Συγκεντρωτικά, οι μελέτες SOTI και TROPOS περιέλαβαν 1.556 ασθενείς ηλικίας άνω των 80 ετών κατά την ένταξη (23,1% του πληθυσμού των μελετών). Εκτός από τη θεραπεία τους (2 g/ημέρα strontium ranelate ή εικονικό φάρμακο), οι ασθενείς έλαβαν προσαρμοσμένα συμπληρώματα ασβεστίου και βιταμίνης D κατά τη διάρκεια και των δύο μελετών. Το PROTELOS μείωσε το σχετικό κίνδυνο για νέα σπονδυλικά κατάγματα κατά 41% μέσα σε 3 χρόνια στη μελέτη SOTI (πίνακας 1). Η επίδραση ήταν σημαντική από το πρώτο έτος. Παρόμοια οφέλη καταδείχθηκαν σε γυναίκες με πολλαπλά κατάγματα κατά την ένταξη. Σε σχέση με τα κλινικά σπονδυλικά κατάγματα (προσδιοριζόμενα ως τα κατάγματα που συνοδεύονται από οσφυαλγία και/ή απώλεια σωματικού ύψους κατά τουλάχιστον 1 cm), ο σχετικός κίνδυνος μειώθηκε κατά 38%. Το PROTELOS επίσης μείωσε τον αριθμό των ασθενών με απώλεια σωματικού ύψους κατά τουλάχιστον 1 cm, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Η αξιολόγηση της ποιότητας ζωής, όπως έγινε με την ειδική κλίμακα QUALIOST καθώς και με τη βαθμολογία αντίληψης Γενικής Υγείας (General Health perception) της γενικής κλίμακας SF-36, κατέδειξε το όφελος του PROTELOS, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Η αποτελεσματικότητα του PROTELOS στη μείωση του κινδύνου για νέα σπονδυλικά κατάγματα επιβεβαιώθηκε με τη μελέτη TROPOS, συμπεριλαμβανομένων οστεοπορωτικών ασθενών χωρίς κατάγματα λόγω ευθραυστότητας κατά την ένταξη. Σε ασθενείς ηλικίας άνω των 80 ετών κατά την ένταξη, η συγχωνευμένη ανάλυση των μελετών SOTI και TROPOS έδειξε ότι το PROTELOS μείωσε το σχετικό κίνδυνο νέων σπονδυλικών καταγμάτων κατά 32% στα 3 χρόνια (συχνότητα εμφάνισης 19,1% με το strontium ranelate συγκριτικά με 26,5% με το εικονικό φάρμακο). Σε μία ανάλυση a-posteriori ασθενών από το σύνολο των μελετών SOTI και TROPOS με αρχική BMD της οσφυϊκής μοίρας και/ή του αυχένα του μηριαίου οστού σε επίπεδα οστεοπενίας και χωρίς προηγούμενο σπονδυλικό κάταγμα αλλά με τουλάχιστον έναν επιπρόσθετο παράγοντα κινδύνου για κάταγμα (N=176), το PROTELOS μείωσε τον κίνδυνο για το πρώτο σπονδυλικό κάταγμα κατά 72% μέσα σε 3 χρόνια (συχνότητα εμφάνισης σπονδυλικού κατάγματος 3,6% με το strontium ranelate σε σύγκριση με 12,0% με το εικονικό φάρμακο). Μία ανάλυση a-posteriori έγινε σε υποομάδα ασθενών από τη μελέτη TROPOS που εμφάνιζαν ιδιαίτερο ιατρικό ενδιαφέρον και υψηλό κίνδυνο καταγμάτων [οριζόμενο ως T-score ≤-3SD για τη BMD του αυχένα του μηριαίου οστού (το εύρος του παρασκευαστή αντιστοιχεί σε -2,4 SD χρησιμοποιώντας NHANES III) και ηλικίας ≥74 ετών (n=1.977, δηλαδή 40% του πληθυσμού της μελέτης TROPOS)]. Στην ομάδα αυτή, για περισσότερα από 3 χρόνια θεραπείας, το PROTELOS μείωσε τον κίνδυνο κατάγματος του ισχίου κατά 36% σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (πίνακας 2).Παιδιατρικός πληθυσμός. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκου απέσυρε την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων μελετών με PROTELOS σε όλες τις υπο-ομάδες παιδιατρικού πληθυσμού στην οστεοπόρωση (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση). *5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες:* Το strontium ranelate αποτελείται από 2 άτομα σταθερού στροντίου και 1 μόριο ρανελικού οξέος, με το οργανικό τμήμα να επιτρέπει τον καλύτερο συνδυασμό ως προς το μοριακό βάρος, τη φαρμακοκινητική και την ανοχή του φαρμακευτικού προϊόντος. Η φαρμακοκινητική του στροντίου και του ρανελικού οξέος έχουν αξιολογηθεί σε υγιείς νεαρούς άνδρες και σε υγιείς μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, καθώς και κατά τη διάρκεια μακροπρόθεσμης έκθεσης σε μετεμμηνοπαυσιακές οστεοπορωτικές γυναίκες συμπεριλαμβανομένων και ηλικιωμένων γυναικών. Λόγω της υψηλής του πολικότητας, η απορρόφηση, η κατανομή και σύνδεση του ρανελικού οξέος με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι χαμηλή. Δεν σημειώνεται συσσώρευση ρανελικού οξέος και δεν υπάρχουν στοιχεία μεταβολισμού σε πειραματόζωα και σε ανθρώπους. Το απορροφημένο ρανελικό οξύ απομακρύνεται γρήγορα αμετάβλητο μέσω των νεφρών. Απορρόφηση: Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του στροντίου είναι περίπου 25% (εύρος 19-27%) μετά από χορήγηση μίας δόσης 2 g strontium ranelate από του στόματος. Η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα επιτυγχάνεται 3-5 ώρες μετά από μία μεμονωμένη δόση των 2 g. Σταθερή κατάσταση επιτυγχάνεται μετά από 2 εβδομάδες θεραπείας. Η λήψη του strontium ranelate μαζί με ασβέστιο ή φαγητό μειώνει τη βιοδιαθεσιμότητα του στροντίου κατά 60-70% περίπου, σε σύγκριση με τη λήψη του 3 ώρες μετά από ένα γεύμα. Λόγω της σχετικά βραδείας απορρόφησης του στροντίου, η λήψη φαγητού και ασβεστίου θα πρέπει να αποφεύγεται τόσο πριν όσο και μετά από τη χορήγηση του PROTELOS. Τα συμπληρώματα βιταμίνης D που λαμβάνονται από το στόμα δεν επηρεάζουν την έκθεση στο στρόντιο. Κατανομή: Το στρόντιο έχει όγκο κατανομής περίπου 1 l/kg. Η σύνδεση του στροντίου με τις πρωτεΐνες του πλάσματος στον άνθρωπο είναι χαμηλή (25%) και το στρόντιο έχει υψηλή συγγένεια με τον οστίτη ιστό. Η μέτρηση της συγκέντρωσης του στροντίου σε βιοψίες οστών της λαγόνιας ακρολοφίας σε ασθενείς που ακολούθησαν θεραπεία με 2 g/ημέρα strontium ranelate για έως και 60 μήνες, καταδεικνύει ότι οι συγκεντρώσεις του στροντίου στα οστά μπορεί να φτάσουν στα μέγιστα σταθερά επίπεδα μετά από περίπου 3 χρόνια θεραπείας. Δεν υπάρχουν στοιχεία σε ασθενείς που να αποδεικνύουν τη φαρμακοκινητική της απομάκρυνσης του στροντίου από οστά που δεν υπόκεινται σε θεραπεία. Μεταβολισμός: Ως δισθενές κατιόν, το στρόντιο δεν μεταβολίζεται. Το strontium ranelate δεν αναστέλλει τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450. Απομάκρυνση: Η απομάκρυνση του στροντίου είναι χρονο- και δοσο-εξαρτώμενη. Η αποτελεσματική ημιπερίοδος ζωής του στροντίου είναι περίπου 60 ώρες. Η απέκκριση του στροντίου γίνεται μέσω των νεφρών και της γαστρεντερικής οδού. Η κάθαρσή του στο πλάσμα είναι περίπου 12 ml/min (CV 22%) και η νεφρική του κάθαρση περίπου 7 ml/min (CV 28%). Φαρμακοκινητική σε ειδικές κλινικές καταστάσεις: Ηλικιωμένοι: Τα πληθυσμιακά στοιχεία φαρμακοκινητικής δεν έδειξαν να υπάρχει σχέση μεταξύ της ηλικίας και της φαινόμενης κάθαρσης του στροντίου στον πληθυσμό-στόχο. Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια: Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης 30-70 ml/min), η κάθαρση του στροντίου μειώνεται καθώς ελαττώνεται η κάθαρση κρεατινίνης (περίπου 30% μείωση για το εύρος κάθαρσης κρεατινίνης 30 έως 70 ml/min) και συνεπώς προκαλεί αύξηση στα επίπεδα του στροντίου στο πλάσμα. Σε μελέτες φάσης ΙΙΙ, το 85% των ασθενών παρουσίαζε κάθαρση κρεατινίνης μεταξύ 30 και 70 ml/min και 6% λιγότερο από 30 ml/min κατά την ένταξη και η μέση κάθαρση κρεατινίνης ήταν περίπου 50 ml/min. Συνεπώς, δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική ανεπάρκεια. Δεν υπάρχουν στοιχεία φαρμακοκινητικής σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη από 30 ml/min). Ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια: Δεν υπάρχουν φαρμακοκινητικά στοιχεία σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια. Λόγω των φαρμακοκινητικών ιδιοτήτων του στροντίου, δεν αναμένεται κάποια επίδραση. *5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια:* Τα προκλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο, με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, γονοτοξικότητας και ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης. Η χρόνια από του στόματος χορήγηση strontium ranelate σε τρωκτικά, σε υψηλές δόσεις προκάλεσε ανωμαλίες στα οστά και τα δόντια, οι οποίες ήταν κυρίως αυτόματα κατάγματα και καθυστέρηση στην πρόσληψη μεταλλικών στοιχείων. Αυτές οι ενέργειες αναφέρθηκαν για επίπεδα στροντίου 2-3 φορές υψηλότερα από τα κλινικά επίπεδα στροντίου στα οστά μετά από μακροχρόνια χορήγηση και ήταν αναστρέψιμες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Τοξικολογικές μελέτες ανάπτυξης σε αρουραίους και κονίκλους κατέληξαν σε ανωμαλίες των οστών και των δοντιών (π.χ. κύρτωση σε επιμήκη οστά και κυματοειδή πλευρά) στους απογόνους. Στους αρουραίους, αυτές οι ενέργειες ήταν αναστρέψιμες 8 εβδομάδες μετά από τη διακοπή της θεραπείας.

Πίνακας 1: Συχνότητα εμφάνισης ασθενών με σπονδυλικό κάταγμα και μείωση σχετικού κινδύνου

	Εικονικό φάρμακο	PROTELOS	Μείωση Σχετικού Κινδύνου σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο (95%CI), p
SOTI	N=723	N=719	
Νέο σπονδυλικό κάταγμα μέσα σε 3 χρόνια	32,8%	20,9%	41% (27-52), p<0,001
Νέο σπονδυλικό κάταγμα μέσα στον 1° χρόνο	11,8%	6,1%	49% (26-64), p<0,001
Νέο κλινικό σπονδυλικό κάταγμα μέσα σε 3 χρόνια	17,4%	11,3%	38% (17-53), p<0,001
TROPOS	N=1823	N=1817	
Νέο σπονδυλικό κάταγμα μέσα σε 3 χρόνια	20,0%	12,5%	39% (27-48), p<0,001

Πίνακας 2: Συχνότητα εμφάνισης ασθενών με κάταγμα του ισχίου και μείωση του σχετικού κινδύνου σε ασθενείς με BMD -2.4 SD (NHANES III) και ηλικίας 74 ετών

	Εικονικό φάρμακο	PROTELOS	Μείωση Σχετικού Κινδύνου σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο (95%CI), p
TROPOS	N=995	N=982	
Κάταγμα του ισχίου μέσα σε 3 χρόνια	6,4%	4,3%	36% (0-59), p=0,046

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ: *6.1 Κατάλογος εκδόχων:*Ασπαρτάμη (E951), Μαλτοδεξτρίνη, Μαννιτόλη (E421). *6.2 Ασυμβατότητες:* Δεν εφαρμόζεται. *6.3 Διάρκεια ζωής:* - 3 χρόνια. - Μετά την ανασύσταση με νερό, το εναιώρημα είναι σταθερό για 24 ώρες. Παρ' όλα αυτά, συνιστάται το εναιώρημα να πίνεται αμέσως μετά την παρασκευή του (βλ. παράγραφο 4.2). *6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος:* Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό. *6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη:* Φακελλίσκοι από χαρτί / πολυαιθυλένιο / αλουμίνιο / πολυαιθυλένιο. Μεγέθη συσκευασίας: Κουτιά που περιέχουν 7, 14, 28, 56, 84 ή 100 φακελλίσκους. Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες. *6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης:* Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ: LES LABORATOIRES SERVIER, 22, rue Garnier 92200 Neuilly-sur-Seine, Γαλλία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ: EU/1/04/288/001, EU/1/04/288/002, EU/1/04/288/003, EU/1/04/288/004, EU/1/04/288/005, EU/1/04/288/006

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ: Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 21/09/2004 - Ημερομηνία ανανέωσης: 21/09/2009

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ: 02/2011. Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων http://www.ema.europa.eu. Συσκευασία 28 φακελλίσκων Λ.Τ.: €44.66

Βοηθείστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή:
Συμπληρώστε την **"ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ"**
Αναφέρατε:
ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για τα **Νέα φάρμακα** N
Τις **ΣΟΒΑΡΕΣ** ανεπιθύμητες ενέργειες για τα **Γνωστά φαρμακα**

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.: 9,47 €
Τρόπος Διάθεσης: Χορηγείται με Ιατρική Συνταγή

CalD 001-02-2011

www.pitsilidis.gr

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

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

Calcioral D3

STRONG COMBINATION FOR STRONG BONES

1000mg ασβέστιο και 800 IU βιταμίνη D3

NYCOMED

Δύναμη και ποιότητα ξανά

Preo-002-01-2011

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 υπερασβεστιαμία ή/και υπερασβεστιουρία Το Preotact έχει μελετηθεί σε ασθενείς με προϋπάρχουσα υπερασβεστιαμία ή/και υπερασβεστιουρία. Σε αυτές τις ασθενείς, η θεραπεία με το Preotact ήταν περισσότερο πιθανό να επιδεινώσει την υποκείμενη υπερασβεστιαμία 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 υπερασβεστιαμία ή/και η υπερασβεστιουρία αντιπροσωπεύουν τις γνωστές φαρμακοδυναμικές δράσεις της παραθορμόνης στο γαστρεντερικό σωλήνα, στους νεφρούς και στα οστά. Η υπερασβεστιαμία 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 υπερασβεστιαμία 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. 496,35 €. **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®

Παράγει οστούν, εμπιστοσύνη και ελπίδα