ΟΣΤΟΥΝ

Έκδοση της Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης Μεταβολισμού των Οστών (ΕΕΜΜΟ)

Τόμος 26
Τεύχος 4
Οκτώβριος-Νοέμβριος-Δεκέμβριος 2019

ΟΣΤΟΥΝ
ΕΚΔΟΣΗ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΙΑΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ

ΤΡΙΜΗΝΙΑΙΑ ΕΚΔΟΣΗ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΙΑΣ

ΜΕΛΕΤΗΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

Ανδρέας Μαυρογένης

ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ

Παναγιώτης Αναγνωστής

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ
ΕΕΜΜΟ 2019-2020

Πρόεδρος
Πολυζώης Μάκρας

Αντιπρόεδρος
Ευστάθιος Χρονόπουλος

Γενικός Γραμματέας
Αθανάσιος Αναστασιλάκης

Ταμίας
Ανδρέας Μαυρογένης

Μελη
Κωνσταντίνος Σταθόπουλος
Θεμιστοκλής Τεμεκονίδης
Συμεών Τουρνής

QUARTERLY PUBLICATION

OF THE HELLENIC SOCIETY

FOR THE STUDY OF BONE

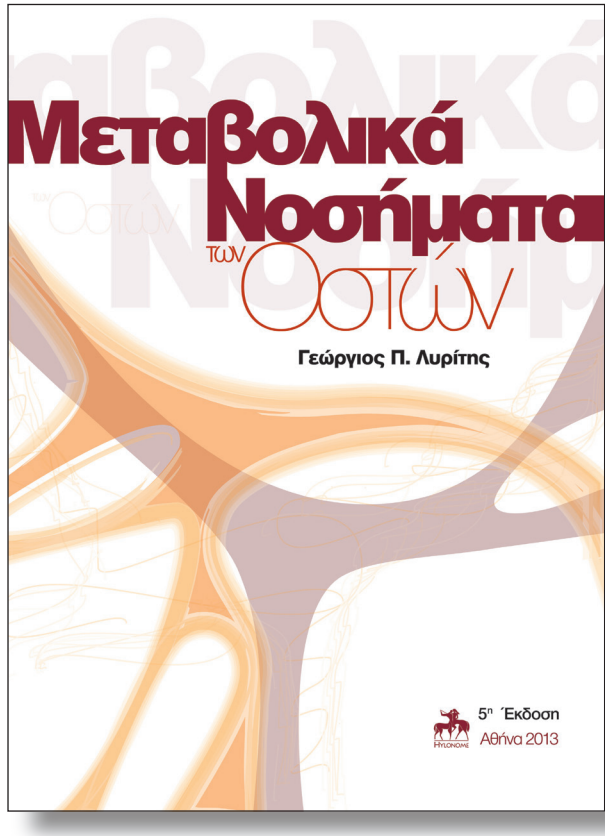
METABOLISM

EDITOR IN CHIEF

Andreas Mavrogenis

ASSOCIATE EDITOR

Panagiotis Anagnostis



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

DTP: Υλονομη, Τηλ. 210 2846530

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Τόμος 26, Τεύχος 4, Οκτώβριος-Νοέμβριος-Δεκέμβριος 2019

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΕΙΣ

Η επίδραση του περιφερικού νευρικού συστήματος στο μεταβολισμό των οστών
Ι. Γκιάτας και συν. 93

Επαγόμενη από γλυκοκορτικοστεροειδή οστεοπόρωση
Σ.Α. Ναούμ 99

ΠΡΩΤΟΤΥΠΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Κλινικές οδηγίες αντιμετώπισης της Ινώδους Δυσπλασίας / Συνδρόμου McCune-Albright
Ε. Καρλάφτη, Σ. Τουρνής 112

ΚΟΥΪΖ

Ποια η διάγνωση και θεραπεία; Γυναίκα 55 ετών με πόνο στο δεξί μηρό. Ιατρικό ιστορικό ελεύθερο
Α.Φ. Μαυρογένης 122

Οδηγίες προς τους συγγραφείς 125

REVIEWS

The effect of peripheral nervous sytem in bone metabolism
I. Gkiatas et al. 93

Glucocorticoid-induced osteoporosis
S.A. Naoum 99

ORIGINAL ARTICLE

Best practice management guidelines for fibrous dysplasia / McCune-Albright syndrome
E. Karlafti, S. Tournis 112

QUIZ

What is the diagnosis and treatment? A 55-year-old woman with right thigh pain. Past medical history unremarkable
A.F. Mavrogenis 122

Instructions to authors 125

Ποια η διάγνωση και θεραπεία;

Γυναίκα 55 ετών με πόνο στο δεξί μηρό. Ιατρικό ιστορικό ελεύθερο

Α.Φ. ΜΑΥΡΟΓΕΝΗΣ
Α' Ορθοπαιδική Πανεπιστημιακή Κλινική, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή, Π.Γ.Ν. ΑΤΤΙΚΟΝ

What is the diagnosis and treatment?

A 55-year-old woman with right thigh pain. Past medical history unremarkable

A.F. MAVROGENIS
First Department of Orthopaedics, National and Kapodistrian University of Athens, School of Medicine, Athens, Greece, ATTIKON General Hospital

(συνέχεια στη σελίδα 122)

οστούν (2019) 26 (4): 93-98 Ανασκόπηση

Η επίδραση του περιφερικού νευρικού συστήματος στο μεταβολισμό των οστών

Ι. ΓΚΙΑΤΑΣ, Ι. ΚΩΣΤΑΣ-ΑΓΝΑΝΤΗΣ, Α. ΠΑΚΟΣ, Ι. ΓΕΛΑΛΗΣ, Μ. ΒΕΚΡΗΣ, Α. ΚΟΡΟΜΠΙΛΙΑΣ
Ορθοπαιδική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων

Περίληψη

Ο οστικός μεταβολισμός υπόκειται σε διάφορους ελέγχους τόσο συστηματικούς όσο και τοπικούς. Οι προσπάθειες για την ανάλυση της επίδρασης των περιφερικών νεύρων ξεκίνησε το 1916 και οι περισσότερες μελέτες περιέγραφαν τη θετική επίδραση του περιφερικού νευρικού συτήματος στην αν΄πατυξη των οστών. Επιπλέον ο νευρικός ιστός ελέγχει το σχηματισμό αλλά και την αναδιαμόρφωση ων οστών. Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι να παρουσιάσει τα πιο πρόσφατα δεδομένα όσον αφορά την οστική νεύρωση και τον τρόπο που αυτή επιδρά στο μεταβολισμο των οστών, καθώς και της επιπτώσεις της απονεύρωσης σε αυτόν μετά από βλάβη των περιφερικών νεύρων.

Λέξεις κλειδιά: Οστικός Μεταβολισμός, Περιφερικό Νευρικό Σύστημα, Απονεύρωση

The effect of peripheral nervous sytem in bone metabolism

I. GKIATAS, I. KOSTAS-AGNANTIS, E. PAKOS, I. GELALIS, M. VEKRIS, A. KOROMPILIAS
Department of Orthopaedic Surgery, University of Ioannina, Ioannina, Greece

Summary

Bone alters its metabolic and anabolic activities due to several systemic or local regulation systems. Classical observations describing abundance of the nerve fibers in bone also predict a paradigm that the nervous system influences bone metabolism and anabolism. Since 1916 there were efforts which were focused in the analysis of the effect of peripheral nervous system in bone metabolism and most of them described the positive effect of innervation in the bones. Moreover, neuronal tissue controls bone formation and remodeling. The purpose of this review is to present the most recent data concerning the effect of innervation on bone growth, the current understanding of the skeletal innervation and their proposed physiological effects on bone metabolism as well as the implication of denervation in human skeletal biology.

Keywords: Bone Metabolism, Peripheral Nervous System, Denervation

Εισαγωγή

Η ρυθμιση του μεταβολισμού των οστών αποτελεί πολυπαραγοντική διαδικασία και υπόκειται σε πολύπλοκα συστήματα ελέγχου και αλληλεπιδράσεων τόσο γενετικά (ορμόνες) όσο και περιβαλλοντικά (μηχανικά φορτία). Ξεκινώντας από τους γενετικούς παράγοντες, η αυξητική ορμόνη, ο ινσουλινόμορφος αυξητικός παράγοντας ((IGF-1), η τριιωδοθυρονίνη, η θυροξίνη, τα ανδρογόνα, οι οστικές μορφογενετικές πρωτεΐνες (BMPs), οι αγγειακοί ενδοθηλιακοί παράγοντες είναι κάποιοι από αυτούς οι οποίοι επηρεάζουν θετικά την οστική ανάπτυξη [1]. Από την άλλη τα γλυκοκορτικοειδή, τα οιστρογόνα και το πεπτίδιο που σχετίζεται με την παραθορμόνη έχουν αρνητική επίδραση στα οστά [2].

Όσον αφορά τους περιβαλλοντικούς παράγοντες, οι μηχανικές δυνάμεις επηρεάζουν τόσο την οστική μορφολογία αλλά και προσαρμογή [3]. Η προτεινόμενη γραφική παράσταση του Frost το 1997 [4] είναι γενικώς αποδεκτή και αποτυπώνει την ιδέα ότι η

συμπίεση έως ένα συγκεκριμένο επίπεδο, ευνοεί την οστική ανάπτυξη, ενώ αντιθέτως μετά από το επίπεδο αυτό η ανάπτυξη αναστέλλεται.

Ένας από του σημαντικότερους παράγοντες για τη μηχανική ρύθμιση της οστικής ανάπτυξης είναι η νεύρωση εξαιτίας του γεγονότος ότι προσδίδει την κίνηση στου μύες, οι οποίοι με τη σειρά τους είναι υπεύθυνοι για την εφαρμογή πίεσης ή τάσης στα οστά. Ο σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι να συγκεντρώσει, να αναλύσει και να παρουσιάσει όλα τα σύγχρονα δεδομένα που αφορού την επίδραση του περιφερικού νευρικού συστήματος στον οστικό μεταβολισμό και την οστική ανάπτυξη.

Ανατομία - Φυσιολογία

Η νεύρωση των οστών ακολουθεί τον κανόνα του Hilton. Αυτό σημαίνει ότι η νεύρωση των μυών και του δέρματος είναι συνεχόμενη στα μακρά οστά και στις αρθρώσεις. Οι βασικές αρτηρίες που είναι υπεύθυνες για την τροφοδοσία των οστών συμπορεύονται μαζί με μεγάλες νευρικές δεσμίδες. Η ενδομυελική κοιλότητα νευρώνεται από τα μεγαλύτερα νεύρα τα οποία εισέρχονται στη διάφυση διά των τροφοφόρων οδών-καναλιών. Άλλα περιφερικά νεύρα εισέρχονται στα οστά διά των αρθρικών επιφανειών είτε από το εγγύς είτε από το περιφερικό άκρο [5]. Σε διάφορες μελέτες αισθητικές αλλά και αυτόνομες νευρικές δεσμίδες βρέθηκαν σε διαφορετικές περιοχές του οστού όπως κοντά στα αγγεία του περιοστέου, τα κανάλια του Volkman, τον οστικό μυελό, την οστεοχονδρινη περιοχή του συζευκτικού χόνδρου αλλά και την προσκόλληση της συνοβιακή μεμβράνης [6-9]. Άλλες μελέτες υποστηρίζουν ότι ένα εκτεταμένο νευρικό δίκτυο αισθητικών και συμπαθητικών νευρικών δεσμίδων βρίσκεται κυρίως στο σπογγώδες τμήμα του οστού και λιγότερο στο φλοιώδες, στο μυελό και στον επιφυσιακό συζευκτικό χόνδρο [7,8,10,11].

Το οστό μπορεί να περιγραφεί ως ένας ζωντανός ιστός ο οποίος έχει την ικανότητα της συνεχούς αναδιαμόρφωσης. Ο ρόλος των νεύρων τα οποία διανέμοντα στα οστά έχουν διπλό ρόλο: ο πρώτος είναι ο έλεγχος των οστικών μηχανικών δυνάμεων και ο δεύτερος είναι η δράση τους ως τροφικοί παράγοντες οι οποίοι είναι ύψιστης σημασίας όχι μόνο για τη λειτουργία του οστού αλλά και για τη μορφολογία του [11].

Ο ρόλος των νευροπεπτιδίων στο μεταβολισμό των οστών

Υπάρχουν αρκετά νευροπεπτίδια τα οποία έχουν βρεθεί ότι παίζουν ρόλο στον οστικό μεταβολισμό [12]. Παρ' όλ' αυτά τρία από αυτά φαίνεται ότι διαδραματίζουν το σημαντικότερο ρόλο και έχουν εκτεταμένως διερευνηθεί.

Πεπτίδιο που σχετίζεται με το γονίδιο της καλσιτονίνης (Calcitonin-Gene Related Peptide, CGRP)

Αποτελείται από 37 αμινοξέα. Παράγεται από εξειδικευμένη για τους ιστούς εναλλακτική επεξεργασία των πρώιμων RNA αντιγράφων του γονιδίου της καλσιτονίνης. Σε πειραματικά μοντέλα σε μηρούς επίμυων [11] βρέθηκε ότι κατά τη διάρκεια του μεταβολισμού του οστού υπάρχουν πολυάριθμες θετικές σε CGRP νευρικές δεσμίδες στη μετάφυση 10 ημέρες μετά τη γέννησή τους όταν τα ζώα είχαν ξεκινήσει να στέκονται στα πόδια τους. Επιπλέον, οι συγκεκριμένες νευρικές δεσμίδες ήταν περισσότερες γύρω από την επίφυση στο σπογγώδες τμήμα του οστού που γειτνιάζει με το συζευκτικό χόνδρο. Σε μια άλλη πειραματική μελέτη οι Schwab και συνεργάτες [13] έδειξαν παρουσία ανοσολογικών ενεργών στο CGRP νευρικών δεσμίδων στο εξωτερικό στρώμα του αρθρικού χόνδρου και σε επαφή με τα χονδροκύτταρα σε γόνατα τόσο ενηλίκων αλλά και νεογέννητων επίμυων. Σε γενικές γραμμές φαίνεται ότι η άμεση δράση του CGRP ελέγχει την κυτταρική δράση των οστεοβλαστών. Πιο συγκεκριμένα, ο κύριος ρόλος του CGRP είναι η δέσμευση της παραγωγής της κυκλικής μονοφωσφορικής αδενοσίνης (cAMP) από τους οστεοβλάστες. Από την άλλη, έχει φανεί ότι το CGRP φαίνεται να αναστέλλει την οστεοκλαστική απορρόφηση in vitro, όπως η καλσιτονίνη, παρά το γεγονός ότι η ανασταλτική του δράση είναι περίπου 1000 φορές λιγότερο ισχυρή σε ισοδύναμες δοσολογίες [14]. Επίσης οι στενές επαφές των νευρικών δεσμίδων που περιέχουν CGRP με τους οστεοκλάστες φαίνεται ότι ελέγχουν διάφορες οστεοκλαστικές δραστηριότητες.

Αγγειοδραστικό εντερικό πεπτίδιο (Vasoactive Intestinal Peptide, VIP)

Αποτελείται από 28 αμινοξέα και είναι σχεδόν πάντα παρόν. Πρόκειται για προϊόν διάσπασης του προ-VIP, το οποίο αρχικά προήλθε από το έντερο

των χοίρων. Έχει βρεθεί ότι είναι ένας αποτελεσματικός ρυθμιστής. ο οποίος ενεργοποιεί την αδενυλική κυκλάση σε πολλαπλά συστήματα οργάνων [15]. Τα οστά επηρεάζονται από το VIP διαμέσου υποδοχέων που συνδέονται με δύο τύπους πρωτεϊνών που ανήκουν στην οικογένεια G: την 7,27, 62 Gs πρωτεΐνη και την Gplc πρωτεΐνη [15,16]. Οι υποδοχείς VIP συνδέονται με την Gs πρωτεΐνη ενεργοποιούν την οστική απορρόφηση μέσω ενός μηχανισμού εξαρτώμενου από τη cAMP. Τα κύτταρα του οστεοβλαστικού οστεοσαρκώματος έχουν αποδειχθεί ότι ανταποκρίνονται σε ελάχιστες συγκεντρώσεις του VIP με αύξηση της cAMP και ολόκληρα κρανία επίμυων απορροφόντα επηρεασμένα από το VIP [17].

Ουσία P (Substance P, SP)

Αποτελεί ένα άλλο νευροπεπτίδιο το οποίο βρίσκεται στις νευρικές δεσμίδες. Παρά το γεγονός ότι οι δεσμίδες που περιέχουν την ουσία P είναι λιγότερες συγκριτικά με αυτές που περιέχουν CGRP, νευρώνουν τόσο τους ενδομυρλικούς ιστούς όσο και το περιόστεο [18]. Ο ρόλος της ουσίας P είναι να δώσει το ερέθισμα για την παραγωγή cAMP από τα οστεοβλαστικά κύτταρα [19]. Παρ' όλ' αυτά υπάρχουν ενδείξεις ότι η ουσία P συνεισφέρει όσον αφορά το ερέθισμα για τις ενέργειες των οστεοκλαστών, όπως η έκφραση του υποδοχέα της νευροκινίνης-1 μέσω της οποίας η ουσία P προκαλεί μεταγωγή σήματος [20]. Η ουσία P είναι επίσης υπεύθυνη για τη διέγερση του σχηματισμού της κοιλότητας επαναρρόφησης από καλλιεργημένους οστεοκλάστες σε περίπου 170% το οποίο μπορεί να αναστραφεί με την προσθήκη ενός ανταγωγνιστή της ουσίας P την σπαντίδη [21].

Σε γενικές γραμμές το CGRP, το VIP και η SP συνεισφέρουν στον έλεγχο και της οστεογένεσης αλλά και της οστεοκλαστικής δραστηριότητας επηρεάζοντας με αυτό τον τρόπο τον οστικό μεταβολισμό. Οι υποδοχείς των νευρικών αγγελιοφόρων εκφράζονταιστα κύτταρα των οστών και η επίδρασή τους εξαρτάται από τη συγκέντρωση κατεχολαμίνης [22].

Ο ρόλος των νευροτροφίνων στο μεταβολσμό των οστών

Ο νευρικός αυξητικός παράγοντας (Nerve Growth Factor, NGF) είναι απαραίτητός όχι μόνο για την ανάπτυξη αλλά επίσης και για τη διατήρηση των περιφερικών αισθητκών και μεταγαγγλιακών συμπαθητικών νεύρων [23]. Είναι παρών σε συγκεκριμένα στάδια κατά τη διάρκεια της διαφοροποίησης των χονδροκυττάρων στη δημιουργία πώρου [24]. Έχει φανεί ότι προκαλεί την απόκριση συγκεκριμενων μη κλασσικών νευρικών ιστών όπως των εμβρυϊκών χόνδρινων στοιχείων [25]. Ένας άλλος ρόλος του NGF είναι η ικανότητά του να ενεργοποιεί το ερέθισμα για την επαγωγή οστεοβλαστικών κυττάρων και κατά τη διάρκεια της φάσης διαφοροποίησης των οστών μπορεί να αντικατοπτρίζει τη σταδιακή αλληλεπίδραση μεταξύ των οστικών κυττάρων και των νευρώνων που σχετίζονται με τα οστά [26].

Σε γενικές γραμμές η παραγωγή νευροτροφινών πραγματοποιείται στο περιφερικό νευρικό σύστημα από μη νευρικά κύτταρα στόχους. Έχει προταθεί ότι οι προερχόμενες από οστεοβλάστες νευροτροφίνες μπορούν να υποστηρίξουν τη διατήρηση καθώς και τη διαφοροποίηση των νευρικών κυττάρων αλλά και τον πολλαπλασιασμό των ίδιων των οστεοβλαστών στον οστίτη ιστό in vivo και τελικά να οδηγήσουν στη διαμόρφωση οστού [27].

Αποτελέσματα της απονεύρωσης στα αναπτυσσόμενα άκρα

Μετά την ανάλυση της επίδρασης του περιφερικού νευρικού συστήματος στα οστά σε μοριακό επίπεδο, ακολουθούν τα μακροσοπικά αποτελέσματα της απονεύρωσης. Το 1989 οι Dysart και συνεργάτες [28] πραγματοποίησαν διατομη του βρααχιονίου πλεγματος σε επίμυες και συνέκριναν τα απονερωμένα βραχιόνια με τα ετερόπλευρα νευρούμενα. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι τα απονευρωμένα βραχιόνια ήτνα μικρότερα τόσο σε μήκος όσο και σε πάχος συγκριτικά με τα ετερόπλευρα.

Αργότερα, το 1997, οι Edoff και συνεργατές [29], πειρματίστικαν σε επίμυες 7 ημερών και εξέτασαν το μέσο άκρο πόδι μετά από διατομή του ισχιακού και μηριαίου νεύρου. Το μήκος των μεταταρσίων οστών καθώς και το συνολικό μήκος του άκορυ ποδός μετρήθηκαν μετά την απονεύρωση και συγκρίθηκαν με τα ετερόπλευρα. Επιπλέον πραγματοποιήθηκε ανοσοϊστοχημικός έλεγχος τόσο στην πειραματική ομάδα όσο και στην ομάδα αναφοράς (control group). Ο ακτινολογικός έλεγχος ανέδειξε σημαντικά μικρότερο μήκος των μεταταρσίων στα απονευρωμένα άκρα και επιπλέον στην ομάδα με τα απονευρωμένα άκρα δεν ανιχνεύθηκαν CGRP και SP νευρικές δεσμίδες στο περιχόνδριο ή στο περιόστεο των μεταταρσίων.

Σε μία πρόσφατη πειραματική μελέτη του 2019 [30], μελετήθηκε η εμβιομηχανική συμπεριφορά των απονευρωμένων βραχιονίων οστών επίμυων συγκριτικά με τα ετερόπλευρα φυσιολογικά νευρούμενα βραχιόνια. Βρέθηκε ότι εκτός από τη μειωμένη δύναμη αντοχής σε κάμψη τα απονευρώμενα οστά υπόκεινται μεγαλύτερη παραμόρφωση πριν τη θραύση τους ενώ παρουσίασαν επίσης μεγαλύτερη ελαστικότητα η οποία απεικονιζόταν στην κλίση των διαγραμμάτων δύναμης προς μετατόπιση.

Πέρα από τις πειραματικές μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί και κλινικές μελέτες για την επίδραση του περιφερικού νευρικού συστήματος στην οστική ανάπτυξη [31,32]. Το 2012 οι Reading και συνεργάτες [31] μελέτησαν αναδρομικά παιδιά με νεογνική παράλυση του βραχιονίου πλέγματος τα οποία υπεβλήθησαν σε μαγνητικη τομογραφία. Σύμφωνα με τους συγγραφείς ο συντελεστής ασυμμετρίας της πάσχουσας βραχιόνιας κεφαλής ήταν σημαντικά διαφορετικός από το ετερόπλευρο άκρο και συσχετίστηθηκε με γωνίωση της ωμογλήνης και οπίσθιο υπεξάρθρημα της βραχιόνιας κεφαλής. Το 2015 οι Eismann και συνεργάτες [33] κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ασθενείς με πάρεση του βραχιονίου πλέγματος παρουσίασαν παραμορφώσεις της γληνοβραχιόνιας απαγωγής με συγκάμψεις που έφταναν μέχρι 65°. Ένα χρόνο αργότερα, μελετήθηκαν οι οστικές αλλοιώσεις των απονευρωμένων άκρων σε ασθενείς με πάρεση του βραχιονίου πλέγματος και βρέθηκε οπίσθια γωνίωση της ωμογλήνης εξαιτίας της αναστολής της ανάπτυξης [34].

Συζήτηση και μελλοντική έρευνα

Η οστική ανάπτυξη έχουν μελετηθεί εκτενώς στη διεθνή βιβλιογραφία. Τα τελευταία χρόνια υπάρχει ένας αυξανόμενος αριθμός μελετών που προσπαθεί να αναλύσει την επίδραση του περιφερικού νευρικού συστήματος στο μεταβολισμό των οστών. Φαίνεται ότι τα περιφερικά νεύρα επηρεάζουν τη δομή των οστών τόσο άμεσα όσο και με έμμεσο τρόπο μέσω της δράσης των μυών. Η κατανόηση του πολύπλοκου νευρικού ελέγχου στον οστικό μεταβολισμό είναι ιδιαίτερης σημασίας ιδιαιτέρως μετά από τραυματισμό των περιφερικών νεύρων, αυξάνοντας την ευθραυστότητα των οστών αλλά και στην ανάπτυξη εκφυλιστικών οστικών αλλοιώσεων. Οι Salo και συνεργάτες [35] υποστήριξαν ότι η απώλεια νεύρωσης λόγω γήρατος μπορεί να είναι μία από τι πολλές αιτίες εκφυλιστικής οστεοαρθρίτιδας.

Σ' αυτό το πολύπλοκο σύμπλοκο μεταξύ περιφερικών νεύρων και οστικής ομοιόστασης το CGRP και το VIP επιδρούν θετικά στη οστεοβλαστική δραστηριότητα και αναστέλλουν την οστεοκλαστογένεση έχοντας μ' αυτόν τον τρόπο αναβολιή δράσση στην οστική αναδιαμόρφωση. Από την άλλη, η ουσία P φαίνεται ότι έχει καταβολική δράσση αναλόγως της συγκέντρωσής της. Έχει επίσης προταθεί ότι μπλοκάροντας συγκεκριμένα σήματα από τα περιφερικά νεύρα στο οστό, η ισσοροπία μεταβάλλεται προς την οστική επαναρρόφηση αναστέλλοντας την οστεοβλαστική διαφοροποίηση [22].

Παρά τις πολυάριθμες μελέτες για το ρόλο του περιφερικού νευρικού συστήματος, όχι μόνο στη φυσιολογία αλλά και στην παθοφυσιολογία του οστού επηρεάζοντας τόσο τη δράση των οστεοβλαστών αλλά και των οστεοκλαστών, υπάρχει ακόμα μεγάλο πεδίο έρευνας ιδιαιτέρως σε μοριακό επίπεδο. Θα δημιουργηθούν επίσης καινούριες εναλλακτικές στη μελέτη της οστεοπώρωσης, των διάφορων αρθροπαθειών, των οστικών ογκών ακόμη και στην επούλωση των καταγμάτων.

Correspondence
Ioannis Gkiatas
E-mail: john.gkiatas@gmail.com

Αλληλογραφία
Ιωάννης Γκιάτας
E-mail: john.gkiatas@gmail.com

Βιβλιογραφία

1. van der Eerden BC, Karperien M, Wit JM. Systemic and local regulation of the growth plate. Endocrine reviews 2003;24(6):782-801.
2. Gkiatas I, Lykissas M, Kostas-Agnantis I, Korompilias A, Batistatou A, Beris A. Factors affecting bone growth. American journal of orthopedics 2015;44(2):61-7.
3. Turner CH. Three rules for bone adaptation to mechanical stimuli. Bone 1998;23(5):399-407.
4. Frost HM. Biomechanical control of knee alignment: some insights from a new paradigm. Clinical orthopaedics and related research 1997(335):335-42.

5. Elefteriou F, Campbell P, Ma Y. Control of bone remodeling by the peripheral sympathetic nervous system. Calcified tissue international 2014;94(1):140-51.
6. Cooper RR. Nerves in cortical bone. Science 1968;160(3825):327-8.
7. Hukkanen M, Konttinen YT, Rees RG, Gibson SJ, Santavirta S, Polak JM. Innervation of bone from healthy and arthritic rats by substance P and calcitonin gene related peptide containing sensory fibers. The Journal of rheumatology 1992;19(8):1252-9.
8. Bjurholm A, Kreicbergs A, Brodin E, Schultzberg M. Substance P- and CGRP-immunoreactive nerves in bone. Peptides 1988;9(1):165-71.
9. Hill EL, Elde R. Distribution of CGRP-, VIP-, D beta H-, SP-, and NPY-immunoreactive nerves in the periosteum of the rat. Cell and tissue research 1991;264(3):469-80.
10. Lerner UH, Persson E. Osteotropic effects by the neuropeptides calcitonin gene-related peptide, substance P and vasoactive intestinal peptide. Journal of musculoskeletal & neuronal interactions 2008;8(2):154-65.
11. Hara-Irie F, Amizuka N, Ozawa H. Immunohistochemical and ultrastructural localization of CGRP-positive nerve fibers at the epiphyseal trabecules facing the growth plate of rat femurs. Bone 1996;18(1):29-39.
12. Yoo YM, Kwag JH, Kim KH, Kim CH. Effects of neuropeptides and mechanical loading on bone cell resorption in vitro. International journal of molecular sciences 2014;15(4):5874-83.
13. Schwab W, Bilgicyildirim A, Funk RH. Microtopography of the autonomic nerves in the rat knee: a fluorescence microscopic study. The Anatomical record 1997;247(1):109-18.
14. Zaidi M, Datta HK, Chambers TJ, MacIntyre I. Production and characterisation of immunoreactive calcitonin gene-related peptide (CGRP) from a CGRP receptor-positive cloned osteosarcoma cell line (UMR 106.01). Biochemical and biophysical research communications 1989;158(1):214-9.
15. Bjurholm A, Kreicbergs A, Dahlberg L, Schultzberg M. The occurrence of neuropeptides at different stages of DBM-induced heterotopic bone formation. Bone and mineral 1990;10(2):95-107.
16. Fatatis A, Holtzclaw LA, Avidor R, Brenneman DE, Russell JT. Vasoactive intestinal peptide increases intracellular calcium in astroglia: synergism with alpha-adrenergic receptors. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 1994;91(6):2036-40.
17. Hohmann EL, Levine L, Tashjian AH, Jr. Vasoactive intestinal peptide stimulates bone resorption via a cyclic adenosine 3',5'-monophosphate-dependent mechanism. Endocrinology. 1983;112(4):1233-9.
18. Imai S, Matsusue Y. Neuronal regulation of bone metabolism and anabolism: calcitonin gene-related peptide-, substance P-, and tyrosine hydroxylase-containing nerves and the bone. Microscopy research and technique 2002;58(2):61-9.
19. Bjurholm A, Kreicbergs A, Schultzberg M, Lerner UH. Neuroendocrine regulation of cyclic AMP formation in osteoblastic cell lines (UMR-106-01, ROS 17/2.8, MC3T3-E1, and Saos-2) and primary bone cells. Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research 1992;7(9):1011-9.
20. Goto T, Yamaza T, Kido MA, Tanaka T. Light- and electron-microscopic study of the distribution of axons containing substance P and the localization of neurokinin-1 receptor in bone. Cell and tissue research 1998;293(1):87-93.
21. Mori T, Ogata T, Okumura H, Shibata T, Nakamura Y, Kataoka K. Substance P regulates the function of rabbit cultured osteoclast; increase of intracellular free calcium concentration and enhancement of bone resorption. Biochemical and biophysical research communications 1999;262(2):418-22.
22. Grässel S. The role of peripheral nerve fibers and their neurotransmitters in cartilage and bone physiology and pathophysiology. Arthritis research & therapy 2014;16(6):485.
23. Levi-Montalcini R. The nerve growth factor 35 years later. Science. 1987;237(4819):1154-62.
24. Grills BL, Schuijers JA. Immunohistochemical localization of nerve growth factor in fractured and unfractured rat bone. Acta orthopaedica Scandinavica 1998;69(4):415-9.
25. Eisenbarth GS, Drezner MK, Lebovitz HE.

Inhibition of chondromucoprotein synthesis: an extraneuronal effect of nerve growth factor. The Journal of pharmacology and experimental therapeutics 1975;192(3):630-4.
26. Nakanishi T, Takahashi K, Aoki C, Nishikawa K, Hattori T, Taniguchi S. Expression of nerve growth factor family neurotrophins in a mouse osteoblastic cell line. Biochemical and biophysical research communications 1994;198(3):891-7.
27. Nakanishi T, Ohyama K, Aoki C, Kudo A, Hattori T, Takahashi K, et al. Expression of trkC in a mouse osteoblastic cell line and its response to neurotrophin-3. Biochemical and biophysical research communications 1994;203(2):1268-74.
28. Dysart PS, Harkness EM, Herbison GP. Growth of the humerus after denervation. An experimental study in the rat. Journal of anatomy 1989;167:147-59.
29. Edoff K, Hellman J, Persliden J, Hildebrand C. The developmental skeletal growth in the rat foot is reduced after denervation. Anat Embryol (Berl) 1997;195(6):531-8.
30. Gkiatas I, Kostas-Agnantis I, Agathopoulos S, Papadopoulos D, Vekris M, Gelalis I, et al. The effect of peripheral nervous system in growing bone biomechanics. An experimental study. Journal of orthopaedics 2019;16(3):289-92.
31. Reading BD, Laor T, Salisbury SR, Lippert WC, Cornwall R. Quantification of humeral head deformity following neonatal brachial plexus palsy. The Journal of bone and joint surgery American volume 2012;94(18):e136(1-8).
32. Weekley H, Nikolaou S, Hu L, Eismann E, Wylie C, Cornwall R. The effects of denervation, reinnervation, and muscle imbalance on functional muscle length and elbow flexion contracture following neonatal brachial plexus injury. Journal of orthopaedic research : official publication of the Orthopaedic Research Society 2012;30(8):1335-42.
33. Eismann EA, Little KJ, Laor T, Cornwall R. Glenohumeral abduction contracture in children with unresolved neonatal brachial plexus palsy. The Journal of bone and joint surgery American volume 2015;97(2):112-8.
34. Eismann EA, Laor T, Cornwall R. Three-Dimensional Magnetic Resonance Imaging of Glenohumeral Dysplasia in Neonatal Brachial Plexus Palsy. The Journal of bone and joint surgery American volume 2016;98(2):142-51.
35. Salo PT, Seeratten RA, Erwin WM, Bray RC. Evidence for a neuropathic contribution to the development of spontaneous knee osteoarthrosis in a mouse model. Acta orthopaedica Scandinavica 2002;73(1):77-84.

ΟΣΤΟΥΝ (2019) 26 (4): 99-111 Ανασκόπηση

Επαγόμενη από γλυκοκορτικοστεροειδή οστεοπόρωση

Σ.Α. ΝΑΟΥΜ
Υγειονομική Υπηρεσία 116 Πτέρυγα μάχης, Άραξος

Περίληψη

Η επαγόμενη από γλυκοκορτικοειδή οστεοπόρωση είναι η πιο κοινή δευτερογενής αιτία οστεοπόρωσης και τα προκύπτοντα από αυτήν κατάγματα αυξάνουν σημαντικά τη νοσηρότητα. Μετά την έναρξη από του στόματος γλυκοκορτικοειδών, παρατηρείται γρήγορη οστική απώλεια και αύξηση του κινδύνου κατάγματος μέσα σε λίγους μήνες με δοσοεξαρτώμενο τρόπο. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες οφείλονται στην αναστολή του σχηματισμού οστού που συνοδεύεται από μια πρώιμη αλλά παροδική αύξηση της οστικής απορρόφησης. Πολλοί μηχανισμοί δράσης έχουν προταθεί σχετικά με αυτές τις αλλαγές στην οστική ανακατασκευή. Τα άμεσα αποτελέσματα περιλαμβάνουν την αυξημένη ρύθμιση της PPARγR2, την αυξημένη έκφραση της σκληροστίνης και την αυξημένη αναλογία RANKL/OPG, ενώ επίσης φαίνεται να συμβάλλουν και ο υπογοναδισμός, οι μεταβολές του ασβεστίου από τη νεφρική λειτουργία και την εντερική απορρόφηση και η μειωμένη παραγωγή ινσουλινοειδούς αυξητικού παράγοντα-1 (IGF-1). Η εκτίμηση του κινδύνου για κάταγμα θα πρέπει να διεξάγεται το συντομότερο δυνατό μετά την έναρξη των γλυκοκορτικοειδών και η θεραπεία προστασίας των οστών να ξεκινά αμέσως σε άτομα υψηλού κινδύνου, με συμπληρώματα ασβεστίου και βιταμίνης D, όπου ενδείκνυται. Τα δισφωσφονικά θεωρούνται επί του παρόντος ως επιλογές πρώτης γραμμής λόγω του χαμηλού τους κόστους. Ωστόσο, η τεριπαρατίδη έχει αποδειχθεί ότι είναι ανώτερη όσον αφορά τις επιδράσεις της στην οστική πυκνότητα και τον κίνδυνο σπονδυλικού κατάγματος στα άτομα που πάσχουν από οστεοπόρωση που υποβάλλονται σε θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή και θα πρέπει να θεωρείται εναλλακτική επιλογή πρώτης γραμμής σε ασθενείς υψηλού κινδύνου.

Λέξεις κλειδιά: Οστεοπόρωση, Γλυκοκορτικοειδή, Κάταγμα, Οστική Πυκνότητα, Διφωσφονικά, Τεριπαρατίδη

Glucocorticoid-induced osteoporosis

S.A. NAOUM
116 Combat Wing Health Service, Araxos, Greece

Summary

Glucocorticoid-induced osteoporosis is the most common secondary cause of osteoporosis and the resulting fractures cause significant morbidity. Following initiation of oral glucocorticoids, rapid bone loss occurs, and fracture risk increases within a few months in a dose dependent manner. These adverse effects are due to inhibition of bone formation accompanied by an early but transient increase in bone resorption. Multiple mechanisms underlie these changes in bone remodeling; direct effects include upregulation of PPARγR2, increased expression of sclerostin and increased RANKL/OPG ratio, whilst hypogonadism, altered renal and intestinal calcium handling, and reduced production of insulin-like growth factor 1 also contribute. Fracture risk assessment should be performed as soon as possible after glucocorticoids are initiated and bone protective therapy started promptly in individuals at high-risk, with calcium and vitamin D supplements where appropriate. Oral bisphosphonates are currently regarded as first line options on the grounds of their low cost. However, teriparatide has been shown to be superior in its effects on BMD and vertebral fracture risk in glucocorticoid-treated individuals with osteoporosis and should be considered as an alternative first line option in high-risk patients.

Keywords: Osteoporosis, Glucocorticoids, Fracture, Bone Density, Bisphosphonates, Teriparatide

Εισαγωγή

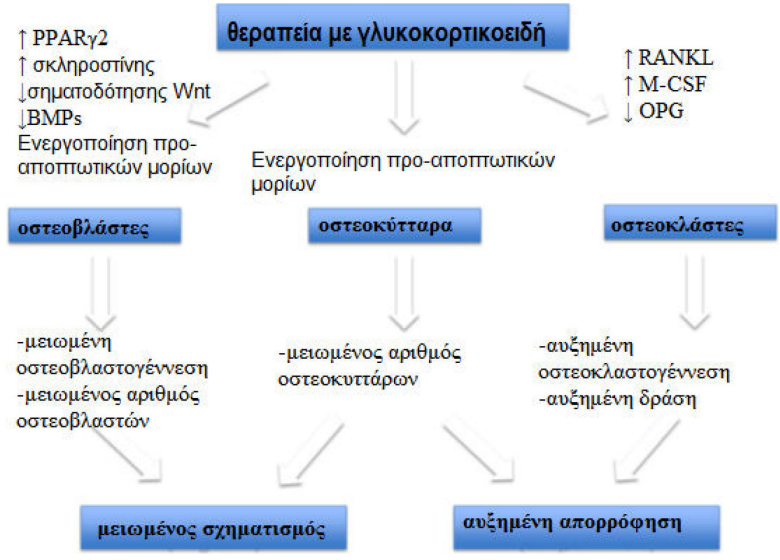
Τα γλυκοκορτικοειδή χρησιμοποιούνται στη θεραπεία πληθώρας ασθενειών και εκτιμάται ότι 1-2% του πληθυσμού λαμβάνει μακροχρόνια θεραπεία με τα παραπάνω φάρμακα [1-4]. Οι δυσμενείς επιδράσεις της περίσσειας γλυκοκορτικοειδών στα οστά περιγράφηκαν για πρώτη φορά πριν από 80 χρόνια και σήμερα η επαγόμενη από γλυκοκορτικοειδή οστεοπόρωση είναι η πιο κοινή αιτία δευτερογενής οστεοπόρωσης. Η έρευνα για την επιδημιολογία, την παθοφυσιολογία και την κλινική αντιμετώπιση της επαγόμενης από γλυκοκορτικοειδή οστεοπόρωσης έχει προκαλέσει σημαντικές προόδους, ωστόσο η κατάσταση παραμένει ανεπαρκώς αναγνωρισμένη και υποχαρακτηρισμένη. Η παρούσα ανασκόπηση επικεντρώνεται στις πρόσφατες εξελίξεις σε αυτόν τον τομέα και στις επιπτώσεις τους στην κλινική πρακτική.

Επιδημιολογία

Η συνεχής θεραπεία από του στόματος με γλυκοκορτικοειδή συνδέεται με την ταχεία απώλεια οστικής μάζας και την αύξηση του κινδύνου κατάγματος, η οποία παρατηρείται εντός 3-6 μηνών από την έναρξη και σχετίζεται με τη δόση. Αυτή η χρονική πορεία μπορεί να εξηγηθεί, τουλάχιστον εν μέρει, από τις υψηλότερες δόσεις γλυκοκορτικοειδών και από τη μεγαλύτερη δραστηριότητα της νόσου στα αρχικά στάδια της θεραπείας. Ο κίνδυνος κατάγματος παραμένει αυξημένος για τη διάρκεια της θεραπείας με γλυκοκορτικοειδή, αλλά μειώνεται μετά την απόσυρσή του, ωστόσο επανέρχεται παραμένει ασαφές εάν επανέρχεται στις βασικές τιμές [5-8]. Τα σπονδυλικά κατάγματα είναι ιδιαίτερα χαρακτηριστικά της οστεοπόρωσης που προκαλείται από γλυκοκορτικοειδή, αν και αυξάνεται επίσης ο κίνδυνος μη σπονδυλικών καταγμάτων, συμπεριλαμβανομένων των καταγμάτων ισχίου. Πρόσφατες μελέτες επιβεβαίωσαν την «προτίμηση» του σπονδυλικού κατάγματος, τη σχετιζόμενη με τη δόση αύξηση του κινδύνου κατάγματος και τη μείωση του κινδύνου κατάγματος με μεγαλύτερη διάρκεια ή διακοπή της θεραπείας με γλυκοκορτικοειδή. Σχετικά πρόσφατα, πραγματοποιήθηκε μία μετα-ανάλυση αναφορικά με τον κίνδυνο κατάγματος που σχετίζεται με την από του στόματος χρήση γλυκοκορτικοειδών, χρησιμοποιώντας δεδομένα από τις ομάδες ελέγχου των κλινικών δοκιμών [9]. Σε άτομα που είχαν ξεκινήσει θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή τους τελευταίους 6 μήνες, η ετήσια συχνότητα εμφάνισης σπονδυλικού κατάγματος ήταν 5,1% [95% διαστήματα εμπιστοσύνης-credible intervals (CrI) 2,8-8,2] και μη σπονδυλικού κατάγματος 2,5% [95% Cr 1,2-4,2]. Για εκείνους με διάρκεια χρήσης γλυκοκορτικοειδών ≥6 μηνών, τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν 3,2% [95% CrI 1,8-5,0] και 3,0% [95% CrI 0,8-5,0]. Χρησιμοποιώντας μια μεγάλη βάση δεδομένων, μια μελέτη διερεύνησε τις επιδράσεις της έναρξης συστηματικής (από του στόματος ή ενέσιμης) θεραπείας με γλυκοκορτικοειδή για κίνδυνο κατάγματος σε ασθενείς με νεοεμφανιζόμενη ρευματοειδή αρθρίτιδα (μέση ηλικία 49 ετών) [10]. Τα ποσοστά εμφάνισης κατάγματος ήταν 5-9/1000 «ανθρωποέτη» σε δόσεις <15 mg / ημέρα, 16 (ελάχιστη τιμή-ε.τ. 11 mg, μέγιστη τιμή-μ.τ. 22,6 mg) σε δόσεις ≥15 mg/ημέρα και 13,4 (ε.τ. 10,7 mg, μ.τ. 16,7 mg) σε σωρευτικές δόσεις ≥5400 mg. Στις 60-182 ημέρες μετά τη διακοπή της θεραπείας με γλυκοκορτικοειδή, ο κίνδυνος κατάγματος ήταν 29% χαμηλότερος από ό,τι σε εκείνους με συνεχή χρήση και κατά 12 μήνες ήταν παρόμοιος με τους χρήστες που δεν λάμβαναν γλυκοκορτικοειδή.

Οι επιδράσεις των εισπνεόμενων ή ενδοφλεβίων γλυκοκορτικοειδών για κίνδυνο κατάγματος είναι λιγότερο τεκμηριωμένες. Υπάρχουν κάποιες ενδείξεις ότι υψηλές δόσεις εισπνεόμενων γλυκοκορτικοειδών μπορεί να σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο κατάγματος, παρόλο που η ταυτόχρονη χρήση γλυκοκορτικοειδών από το στόμα είναι συχνά ένας παράγοντας συγχύσεως [11-14]. Σε μια μεγάλη μελέτη ελέγχου στη Δανία, δε βρέθηκε αύξηση του κινδύνου κατάγματος σε συνδυασμό με άλλες μορφές τοπικών στεροειδών [15].

Η μεταβολή της σοβαρότητας των ανεπιθύμητων ενεργειών των γλυκοκορτικοειδών, συμπεριλαμβανομένης της οστικής απώλειας, είναι καλά αναγνωρισμένη αλλά κατανοητή με λάθος τρόπο. Η ρύθμιση της δραστηριότητας του προ-υποδοχέα του γλυκοκορτικοειδούς από το ένζυμα 11 βήτα-ύδροξυ-στεροειδείς δεϋδρογονάσες (11βHSD), τα οποία αλληλομετατρέπουν την ανενεργή και δραστική κορτιζόνη/κορτιζόλη, μπορεί να συνεισφέρει σε αυτή τη μεταβλητότητα μέσω των αποτελεσμάτων των προφλεγμονωδών κυτοκινών [16,17] και των γενετικών πολυμορφισμών του γονιδίου του υποδοχέα γλυκοκορτικοειδών [18].



Εικ. 1. Άμεσες επιδράσεις των γλυκοκορτικοειδών στα οστά.

Παθοφυσιολογία

Άμεσες επιδράσεις των γλυκοκορτικοειδών στα οστά

Η επαγόμενη από γλυκοκορτικοειδή οστεοπόρωση χαρακτηρίζεται από μειωμένο οστικό σχηματισμό, με μια επιπλέον πρόωρη αλλά μεταβατική αύξηση στην οστική απορρόφηση (Σχήμα 1). Η αρχική αύξηση του ρυθμού οστικής ανακατασκευής συνοδεύεται από μειωμένο σχηματισμό οστού στο επίπεδο της βασικής πολυκυτταρικής μονάδας οστού (bone multicellular unit-BMU) και αυτός ο συνδυασμός αυξημένης οστικής μεταβολής και αρνητικής ισορροπίας στην οστική ανακατασκευή οδηγεί σε γρήγορη οστική απώλεια [19-23]. Ακολούθως, η μείωση του οστικού σχηματισμού, τόσο σε ιστικό όσο και σε επίπεδο BMU, κυριαρχεί και οδηγεί σε χαμηλή κατάσταση μεταβολών (turnover state). Οι άμεσες επιδράσεις των γλυκοκορτικοειδών στο σχηματισμό των οστών προκαλούνται σε μεγάλο βαθμό μέσω της προς τα άνω (αυξημένης) ρύθμισης του γάμα 2 υποδοχέα πολλαπλασιαστή-ενεργοποιητή των υπεροξυσωμάτων (PPARγ2) [24] και τις επιδράσεις στο μονοπάτι σηματοδότησης Wnt/β-κατενίνης [25,26]. Ο προηγούμενος μηχανισμός ευνοεί τη διαφοροποίηση των πολυδύναμων αρχέγονων κυττάρων σε λιποκύτταρα εις βάρος των οστεοβλαστών, με αποτέλεσμα το μειωμένο αριθμό οστεοβλαστών. Η αυξημένη έκφραση της σκληροστίνης, η οποία δεσμεύεται με τους συν-υποδοχείς των γονιδίων frizzled, Lrp4 και Lrp5, έχει ως αποτέλεσμα την αναστολή της σηματοδότησης Wnt που οδηγεί σε μειωμένη διαφοροποίηση των προδρόμων οστεοβλαστών σε ώριμους οστεοβλάστες καθώς επίσης και αυξημένη απόπτωση οστεοβλαστών και οστεοκυττάρων.

Η σημασία της σκληροστίνης στη διαμεσολάβηση των επιδράσεων των γλυκοκορτικοειδών στον οστικό σχηματισμό υπογραμμίζεται από το γεγονός ότι, σε πειράματα με ποντίκια με ανεπάρκεια σκληροστίνης, η οστική ακεραιότητα διατηρείται παρουσία υπερβολικής χορήγησης γλυκοκορτικοειδών [27]. Επιπλέον, σε μια μελέτη ποντικιών με οστεοπόρωση επαγόμενη από γλυκοκορτικοειδή, η θεραπεία μέσω αντισώματος με στόχο τη σκληροστίνη παρεμπόδισε τη μείωση της οστικής μάζας και αντοχής [28].

Τα γλυκοκορτικοειδή έχουν επίσης άμεσες επιδράσεις στην απορρόφηση των οστών, αυξάνοντας την παραγωγή του παράγοντα διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων-μακροφάγων (GM-CSF) και της κυτταροκίνης RANKL και μειώνοντας την παραγωγή της οστεοπροτεγερίνης (OPG) από τα οστεοβλαστικά κύτταρα και οστεοκύτταρα, με αποτέλεσμα την αύξηση τόσο του αριθμού όσο και της δραστηριότητας των οστεοκλαστών [29,30]. Αυτή η επίδραση μειώνεται με το χρόνο, πιθανώς ως αποτέλεσμα της μείωσης του αριθμού των οστεοβλαστών και των οστεοκυττάρων. Τέλος, υπάρχουν μερικά στοιχεία από ζωικά μοντέλα που τα γλυκοκορτικοειδή επηρε-

Ημερήσια δόση πρεδνιζολόνης (mg)	Μέση προσαρμογή για πιθανότητα μείζονος οστεοπορωτικού κατάγματος	Μέση προσαρμογή για πιθανότητα κατάγματος ισχίου
<2.5	-20%	-35%
2.5-7.5	Καμία	Καμία
≥7.5*	+15%	+20*
**Για τις υψηλές δόσεις πρεδνιζολόνης μπορεί να είναι απαραίτητη η μεγαλύτερη προς τα άνω προσαρμογή του κινδύνου κατάγματος*		

Πίν. 1. Προσαρμογή πιθανότητας κατάγματος από το FRAX score σύμφωνα με τη δόση των γλυκοκορτικοειδών [40].

άζουν τη μορφολογία των οστεοκυττάρων καθώς και τη μεταλλοποίηση των οστών [31].

Έμμεσες επιδράσεις των γλυκοκορτικοειδών στα οστά

Άλλοι μηχανισμοί οι οποίοι μπορούν να συμβάλλουν στην απώλεια οστού η οποία επάγεται από τη δράση των γλυκοκορτικοειδών μέσω έμμεσων επιδράσεων περιλαμβάνουν τον υπογοναδισμό, τη μειωμένη σωματική δραστηριότητα, τις αυξημένες απώλειες ασβεστίου διαμέσου των νεφρών και του εντέρου, της μειωμένης παραγωγής αυξητικής ορμόνης, ινσουλινόμορφου αυξητικού παράγοντα (IGF-1) και των πρωτεϊνών δέσμευσης (IGF-BP) [32]. Επιπλέον, οι υποκείμενες ασθένειες για τις οποίες χορηγείται θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή συσχετίζονται συχνά με αυξημένη φλεγμονή, η οποία συμβάλλει στην απώλεια οστού μέσω αυξημένης παραγωγής προφλεγμονωδών κυτοκινών. Παρότι τα γλυκοκορτικοειδή καταστέλλουν τη φλεγμονή και συνεπώς θα πρέπει να μετριάζουν τις δυσμενείς επιδράσεις της, η υποτροπή της νόσου παρά τη θεραπεία σχετίζεται με επεισόδια αυξημένης οστικής απορρόφησης. Τέλος, η περίσσεια γλυκοκορτικοειδών έχει δυσμενείς επιδράσεις στη μυϊκή μάζα και λειτουργία, οδηγώντας σε μυοπάθεια και αυξημένο κίνδυνο πτώσεων [33].

Αλλαγές στην οστική πυκνότητα και τη μικροαρχιτεκτονική των οστών

Αυξημένα ποσοστά απώλειας οστού στο ισχίο, τη σπονδυλική στήλη και την κερκίδα είναι καλά τεκμηριωμένα σε άτομα που υποβάλλονται σε θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή. Τα δεδομένα που λαμβάνονται από την εκτίμηση της μικροαρχιτεκτονικής των οστών χρησιμοποιώντας περιφερική υπολογιστική τομογραφία υψηλής ανάλυσης (HRpQCT) είναι σπάνια. Σε μια μελέτη 30 μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών που έλαβαν από του στόματος γλυκοκορτικοειδή για περισσότερο από 3 μήνες, παρά τις παρόμοιες τιμές οστικής πυκνότητας (Bone Mineral Density-BMD) συγκριτικά με 60 άτομα ελέγχου, αναφέρθηκαν σημαντικά χαμηλότερες τιμές στη συνολική, στη φλοιώδη και δοκιδωτή οστική πυκνότητα, λεπτότεροι φλοιοί, αυξημένος δοκιδωτός διαχωρισμός και μειωμένος αριθμός δοκίδων στην κερκίδα και την κνήμη. Επίσης, μειώθηκε σημαντικά η δυσκαμψία των οστών, αξιολογούμενη με ανάλυση πεπερασμένων στοιχείων, σε σύγκριση με τους ελέγχους [34]. Παρόλο που οι ασθενείς και οι μάρτυρες είχαν εξομοιωθεί ικανοποιητικά, η χρήση διφωσφονικών ήταν σημαντικά πιο συχνή στην πρώτη ομάδα (100% έναντι 8,6%), συνεπώς δεν μπορεί να γίνει σαφής απόδοση των παρατηρούμενων διαφορών στη θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή.

Το σκορ δοκιδωτού οστού (Trabecular Bone Score-TBS) παρέχει έναν έμμεσο δείκτη δομής του δοκιδωτού οστού που μπορεί να ληφθεί από εικόνες DXA της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης και έχει προγνωστική αξία για κάταγμα ανεξάρτητο της BMD [35]. Σε 64 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που έλαβαν πρεδνιζολόνη σε δόση ≥5 mg ημερησίως για>3 μήνες, το TBS ήταν σημαντικά χαμηλότερο από ό,τι σε μια ομάδα μαρτύρων που δε λάμβαναν γλυκοκορτικοειδή, παρόλο που οι τιμές T-scores της οστικής πυκνότητας στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης δεν ήταν σημαντικά διαφορετικές [36]. Παρόμοια ευρήματα έχουν αναφερθεί σε 416 άτομα σε μακροχρόνια λήψη γλυκοκορτικοειδών (≥5 mg ημερησίως για 3 μήνες), ενώ η μείωση του TBS είναι πιο έντονη στους άνδρες και στα άτομα με κάταγμα [37]. Αυτά τα ευρήματα υποδεικνύουν ότι τα γλυκοκορτικοειδή έχουν δυσμενείς επιδράσεις στην μικροαρχιτεκτονική των οστών της σπονδυλικής στή-

λης που είναι ανεξάρτητες από την BMD και οι οποίες μπορεί να συμβάλλουν στον αυξημένο κίνδυνο κατάγματος.

Αξιολόγηση κινδύνου κατάγματος σε άτομα που έλαβαν θεραπεία λόγω οστεοπόρωσης επαγόμενης απο γλυκοκορτικοειδή

Υπάρχουν στοιχεία από πολλές μελέτες ότι σε άτομα που λαμβάνουν γλυκοκορτικοειδή εμφανίζονται κατάγματα σε υψηλότερη BMD συγκριτικά με τα άτομα που δεν υποβάλλονται σε θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή [38-40]. Αυτή η ανεξάρτητη επίδραση της θεραπείας με γλυκοκορτικοειδή στον κίνδυνο κατάγματος μπορεί να οφείλεται σε διάφορους παράγοντες, συμπεριλαμβανομένου του αυξημένου κινδύνου πτώσης και των αλλοιώσεων στην ποιότητα των οστών που δεν καταγράφονται με τις μετρήσεις της BMD. Η θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή συμπεριλαμβάνεται ως παράγοντας κινδύνου στον αλγόριθμο πρόβλεψης κατάγματος FRAX ως διχοτόμος μεταβλητή. Στο ερωτηματολόγιο καταχωρείται «Ναι» εάν υπάρχει τρέχουσα έκθεση σε από του στόματος γλυκοκορτικοειδή ή προηγούμενη έκθεση για ≥3 μήνες σε δόση ≥5 mg/ημέρα πρεδνιζολόνης ή ισοδύναμου. Χρησιμοποιώντας δεδομένα από τη Βάση Δεδομένων Γενικής Έρευνας του Ηνωμένου Βασιλείου (UK General Research Practice Database), μια έρευνα έχει παράσχει προσαρμογές που μπορούν να ενσωματωθούν στους υπολογισμούς του FRAX score ώστε να προσαρμοστεί για διαφορετικές δόσεις γλυκοκορτικοειδών (Πίνακας 1) [41].

Για ημερήσιες δόσεις άνω των 7,5 mg ημερησίως πρεδνιζολόνης ή ισοδύναμου, μπορεί να απαιτηθεί μεγαλύτερη προς τα άνω προσαρμογή της πιθανότητας κατάγματος. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η διάρκεια της θεραπείας με γλυκοκορτικοειδή και η αθροιστική δόση δεν συμπεριλαμβάνονται στον αλγόριθμο FRAX. Επιπλέον, η χρήση της οστικής πυκνότητας ισχίου στο FRAX score, μπορεί να οδηγήσει σε υποεκτίμηση του κινδύνου κατάγματος σε ασθενείς με διαφορετικές τιμές (χαμηλές) οστικής πυκνότητας στην σπονδυλική στήλη, αν και έχει προταθεί διόρθωση για αυτή τη ασυμφωνία [42,43].

Η αξιολόγηση του κινδύνου κατάγματος με τη χρήση του FRAX συνιστάται σε διάφορες κατευθυντήριες γραμμές για τη διαχείριση της οστεοπόρωσης που προκαλείται από γλυκοκορτικοειδή, συμπεριλαμβανομένων των κατευθυντήριων γραμμών της Εθνικής Ομάδας Οστεοπόρωσης (National Osteoporosis Guideline Group-NOGG) [44,45], τις επικαιροποιημένες συστάσεις του Αμερικανικού Κολλεγίου Ρευματολογίας (American College of Rheumatology-ACR) 46] και κατευθυντήριες γραμμές που δημοσιεύονται από το Διεθνές Ίδρυμα Οστεοπόρωσης (International Osteoporosis Foundation-IOF) και την European Calcified Tissues Society-ECTS [47,48]. Ωστόσο, το FRAX μπορεί να χρησιμοποιηθεί μόνο σε άτομα ηλικίας 40 ετών και άνω, καθώς σε παιδιά και νεαρούς ενήλικες, η εκτίμηση κινδύνου κατάγματος πρέπει να πραγματοποιείται με τη μέτρηση της BMD, σε συνδυασμό με την εξέταση άλλων παραγόντων κινδύνου, ιδίως των προηγούμενων καταγμάτων.

Διαχείριση της επαγόμενης από γλυκοκορτικοειδή οστεοπόρωσης

Η υποθεραπεία της επαγόμενης από γλυκοκορτικοειδή οστεοπόρωσης αναγνωρίζεται ευρέως [49,50]. Σε μια πληθυσμιακή μελέτη ενηλίκων ηλικίας ≥20 ετών, μελετήθηκαν τα ποσοστά των μετρήσεων BMD και η συνταγογράφηση φαρμακευτικής αγωγής για οστικές παθήσεις το διάστημα 1998-2008 σε άτομα που λάμβαναν συστηματικά γλυκοκορτικοειδή για διάστημα 90 ημερών ή περισσότερο [51]. Συνολικά, κατά τους πρώτους 6 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας με γλυκοκορτικοειδή μόνο το 6% είχε προβεί σε μέτρηση BMD, το 22% έλαβε θεραπεία και το 25% είχε πραγματοποιήσει και τις δύο παρεμβάσεις. Η υποθεραπεία ήταν μεγαλύτερη στους νεότερους σε ηλικία ασθενείς και σε άνδρες, ενώ οι ιατροί πρωτοβάθμιας φροντίδας είχαν χαμηλότερα ποσοστά συνταγογράφησης από ό,τι οι ρευματολόγοι. Παρόμοια αποτελέσματα έχουν αναφερθεί πιο πρόσφατα στη Γαλλία, με μόνο το 8% να έχει υποβληθεί σε μέτρηση BMD ενώ η συνταγογράφηση ασβεστίου ± βιταμίνης D και διφωσφονικών σε ποσοστά 18% και 12% αντίστοιχα [52]. Σε μια μεγάλη κοόρτη από τον Καναδά από άντρες και γυναίκες ηλικίας 66 ετών και άνω που άρχισαν τη μακροχρόνια θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή, οι συγγραφείς ανέφεραν ότι μόνο το 13% έλαβαν θεραπεία προστασίας για τα οστά [53]. Το πρόβλημα της υπο-θεραπείας εντείνεται από την ανεπαρκή επιμονή με τη θεραπεία με διφωσφονικά, ιδιαίτερα σε νεαρά άτομα, σε ασθενείς με συννοσηρότητα και σε ασθενείς στους οποίους δεν έχουν γίνει μετρήσεις BMD [54].

Γενικά μέτρα

Ορισμένα μέτρα αναφορικά με τον τρόπο ζωής μπορούν να μετριάσουν τις επιβλαβείς επιδράσεις των γλυκοκορτικοειδών στα οστά, αν και οι επιστημονικές ενδείξεις για αυτή την προσέγγιση είναι ασθενείς και απαιτείται παρέκταση από μελέτες με άτομα τα οποία δεν υποβλήθηκαν σε θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή. Ο κίνδυνος των πτώσεων πρέπει να αξιολογηθεί και να θεσπιστούν προληπτικά μέτρα, όταν αυτό είναι απαραίτητο. Η άσκηση, προσαρμοσμένη στον συγκεκριμένο ασθενή, και καλή διατροφή με επαρκή πρόσληψη ασβεστίου θα πρέπει να υποστηρίζονται με την αποφυγή του καπνίσματος και της κατάχρησης οινοπνεύματος. Πρέπει επίσης να συνιστάται η διατήρηση επαρκούς πρόσληψης της βιταμίνης D.

Πρέπει να δοθεί προσοχή στην ελαχιστοποίηση της δόσης των γλυκοκορτικοειδών, με χρήση φαρμάκων, όπως μεθοτρεξάτη ή αζαθειοπρίνη, ή εναλλακτικές οδούς χορήγησης (για παράδειγμα εισπνεόμενες ή τοπικές) όπου χρειάζεται. Οι θεραπείες χωρίς τη χρήση στεροειδών πρέπει να χρησιμοποιούνται όταν είναι δυνατόν για τη διατήρηση της ύφεσης, μόλις αυτή επιτευχθεί. Ωστόσο, είναι επίσης σημαντικό να διατηρηθεί η καταστολή της υποκείμενης νόσου, καθώς αυτό θα αποτρέψει τις δυσμενείς επιδράσεις της φλεγμονής στο μυοσκελετικό σύστημα καθώς και των άλλων επιδράσεων της εκτεταμένης ασθένειας.

Μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις των συμπληρωμάτων ασβεστίου και/ή βιταμίνης D στη BMD σε ασθενείς που έλαβαν γλυκοκορτικοειδή, έδωσαν αντιφατικά αποτελέσματα [55, 56]. Ωστόσο, τα συμπληρώματα ασβεστίου και βιταμίνης D έχουν συμπεριληφθεί στις περισσότερες δοκιμές προστατευτικής θεραπείας των οστών (bone protective therapy) και κατά συνέπεια πρέπει να χρησιμοποιηθούν ως συμπλήρωμα στη θεραπεία.

Φαρμακολογικές παρεμβάσεις

Η έγκριση των φαρμάκων αναφορικά με τη μείωση του κινδύνου κατάγματος σε άτομα που λαμβάνουν γλυκοκορτικοειδή έχει βασιστεί στην επίδειξη παρόμοιων μεταβολών της BMD με εκείνες που παρατηρήθηκαν στην μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση με το κάταγμα να είναι το δευτερογενές αποτέλεσμα. Για το λόγο αυτό, οι ενδείξεις για την αποτελεσματικότητα των προστατευτικών παραγόντων του οστού κατά των καταγμάτων στην επαγόμενη από γλυκοκορτικοειδή οστεοπόρωση είναι λιγότερο ισχυρές από εκείνες της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης. Επιπλέον, υπάρχει αναπόφευκτη ετερογένεια στους υπό δοκιμή πληθυσμούς που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή, σε σχέση με την ηλικία, την υποκείμενη νόσο, τις συν-νοσηρότητες και τα συγχορηγούμενα φάρμακα, τη δόση και τη διάρκεια της θεραπείας με γλυκοκορτικοειδή και το χρονικό σημείο της προστατευτικής θεραπείας των οστών. Τέλος, η διάρκεια των περισσότερων μελετών θεραπείας ήταν σχετικά μικρή και αυτό, σε συνδυασμό με τους μικρότερους πληθυσμούς δοκιμών, μειώνει την επιστημονική ισχύ των ενδείξεων.

Διφωσφονικά

Τα διφωσφονικά είναι τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται πιο συχνά για τη διαχείριση της επαγόμενης από γλυκοκορτικοειδή οστεοπόρωσης. Για αυτήν την ένδειξη έχουν εγκριθεί η από του στόματος αλενδρονάτη (5 ή 10 mg ημερησίως ή 70 mg μία φορά την εβδομάδα), η ρισεδρονάτη (5 mg ημερησίως ή 35 mg μία φορά την εβδομάδα) και το ζολεδρονικό οξύ (5 mg μία φορά ετησίως με ενδοφλέβια έγχυση). Όλα έχουν αποδειχθεί ότι έχουν ευεργετικές επιδράσεις στην BMD της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης και του ισχίου σε άτομα που υποβάλλονται σε θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή [57-64] και όσον αφορά στην αλενδρονάτη και τη ρισεδρονάτη, υπάρχουν επίσης ενδείξεις για τη μείωση του ρυθμού των σπονδυλικών καταγμάτων [62,63]. Στην θεμελιώδη μελέτη του ζολεδρονικού οξέος, στη σύγκριση της BMD σε σχέση με τη ρισεδρονάτη, ο καταγματικός ρυθμός ήταν πολύ χαμηλός ώστε να εκτιμηθεί η αποτελεσματικότητα κατά του κατάγματος [64].

Ο αριθμός των μη σπονδυλικών καταγμάτων και των καταγμάτων του ισχίου ήταν ανεπαρκής σε μεμονωμένες δοκιμές ώστε να εκτιμηθεί η επίδραση των διφωσφονικών. Ωστόσο, τα δεδομένα από μελέτες κοόρτης, παρέχουν κάποια στοιχεία για την αποτελεσματικότητα σε αυτές τις περιοχές. Σε μια μελέτη παρατήρησης γυναικών ηλικίας >65 ετών που έλαβαν αλενδρονάτη ή ρισεδρονάτη, οι ερευνητές μελέτησαν την αρχική συχνότητα εμφάνισης κλινικών καταγμάτων κατά τους πρώτους τρεις μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας με γλυκοκορτικοειδή και τη συχνότητα εμφάνισης κατάγματος στους επόμενους 12 μήνες [65]. Σε σύγκριση με την επίπτωση

της συχνότητας εμφάνισης, τόσο η κλινική συχνότητα εμφάνισης σπονδυλικών όσο και μη σπονδυλικών καταγμάτων ήταν σημαντικά χαμηλότερη. Χρησιμοποιώντας την ίδια βάση δεδομένων, μια άλλη ομάδα ερευνητών μελέτησε τα αποτελέσματα της προστατευτικής θεραπείας των οστών (δισφωσφονικά σε 95,5%, denosumab ή τεριπαρατίδη στο υπόλοιπο 4,5%) σε μια μεγάλη ομάδα νέων χρηστών γλυκοκορτικοειδών [66]. Η θεραπεία κατά τη διάρκεια των πρώτων 90 ημερών της χρήσης γλυκοκορτικοειδών συσχετίστηκε με σημαντική μείωση των κλινικών καταγμάτων (συμπεριλαμβανομένων των σπονδυλικών καταγμάτων) κατά 48% σε ένα έτος και κατά 32% σε τρία έτη σε σύγκριση με την ομάδα των μη χρηστών.

Τέλος, σε τρεις μελέτες που προέρχονται από δεδομένα υγειονομικής περίθαλψης από το Οντάριο του Καναδά, οι ερευνητές ανέφεραν ότι σε άτομα που άρχισαν μακροχρόνια λήψη γλυκοκορτικοειδών, η θεραπεία εντός των πρώτων έξι μηνών με αλενδρονάτη ή ρισεδρονάτη συσχετίστηκε με μείωση των καταγμάτων ισχίου [αλενδρονάτη 0,49 (0,34, 0,69), ρισεδρονάτη 0,58 (0,36, 0,90)] [53]. Τα αποτελέσματα επιβεβαίωσαν μείωση του κινδύνου σπονδυλικού κατάγματος με χρήση ετιδρονάτης, αλενδρονάτης και ρισεδρονάτης, χωρίς όμως να μειώνεται ο κίνδυνος καταγμάτων στο αντιβράχιο ή βραχιόνιο για οποιοδήποτε διφωσφονικό άλας. Η ανάλυση περιοριζόταν σε από του στόματος δισφωσφονικά και δεν ελήφθη υπόψη το ζολεδρονικό οξύ.

Συνολικά, αυτές οι μελέτες θα ήταν σύμφωνες με ένα ευεργετικό αποτέλεσμα των διφωσφονικών τόσο σε σπονδυλικά όσο και σε μη σπονδυλικά κατάγματα, συμπεριλαμβανομένων των καταγμάτων του ισχίου. Το προφίλ ασφάλειας των διφωσφονικών σε οστεοπόρωση που προκαλείται από γλυκοκορτικοειδή έχει μελετηθεί λιγότερο καλά σε σχέση με την μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση λόγω του μικρού αριθμού των συμμετεχόντων και της βραχύτερης διάρκειας των δοκιμών. Εξαιτίας των συννοσηροτήτων και των συγχορηγήσεων διαφόρων φαρμάκων, τα άτομα που λαμβάνουν γλυκοκορτικοειδή μπορεί να είναι πιο ευαίσθητα σε παρενέργειες, για παράδειγμα γαστρεντερικές διαταραχές, καθώς επίσης η θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή συνιστά έναν τεκμηριωμένο παράγοντα κινδύνου για οστεονέκρωση της κάτω γνάθου [67] και πιθανώς για άτυπα μηριαία κατάγματα [68,69]. Τα διφωσφονικά πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε γυναίκες που βρίσκονται σε προεμμηνοπαυσιακή ηλικία και έχουν τεκνοποιήσει, λόγω της ικανότητας των φαρμάκων αυτών να διαπερνούν τον πλακούντα.

Τεριπαρατίδη

Ο κυρίαρχος ρόλος του μειωμένου οστικού σχηματισμού στην επαγόμενη από γλυκοκορτικοειδή οστεοπόρωση παρέχει ένα σκεπτικό για τη χρήση αναβολικών παραγόντων στην αντιμετώπισή του. Σε μια ελεγχόμενη, τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή μελέτη, τα αποτελέσματα 18-μηνης θεραπείας με υποδόρια τεριπαρατίδη, 20 μg/ημέρα ή από του στόματος αλενδρονάτη 10mg/ημέρα, συγκρίθηκαν σε 428 άνδρες και γυναίκες με επαγόμενη από γλυκοκορτικοειδή οστεοπόρωση [70]. Η θεραπεία με τεριπαρατίδη οδήγησε σε σημαντικά μεγαλύτερες αυξήσεις στη BMD της σπονδυλικής στήλης και του ισχίου και αυτό παρατηρήθηκε τόσο στις προεμμηνοπαυσιακές όσο και στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και στους άνδρες [71]. Το μέγεθος της αύξησης της BMD ήταν ελαφρώς μικρότερο από αυτό που παρατηρήθηκε σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που δεν υποβλήθηκαν σε θεραπεία με γλυκοκορτικοστεροειδή σε άλλη μελέτη [72], πιθανώς ως αποτέλεσμα των αντίθετης διαλείπουσας δράσης της παραθορμόνης (PTH) και των γλυκοκορτικοειδών στην οστεοβλαστογένεση και της απόπτωσης των οστεοβλαστών και οστεοκυττάρων [73-75].

Αν και το κάταγμα δεν ήταν το πρωταρχικό σημείο της μελέτης, σημαντικά λιγότερα νέα σπονδυλικά κατάγματα εμφανίστηκαν στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τεριπαρατίδη σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν αλενδρονάτη (0,6% έναντι 6,1%, p=0,004). Η συχνότητα εμφάνισης μη σπονδυλικών καταγμάτων ήταν παρόμοια και στις δύο ομάδες θεραπείας. Τα αποτελέσματα μετά από 36 μήνες θεραπείας έδειξαν συνεχή αύξηση της BMD της σπονδυλικής στήλης και του ισχίου στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με τεριπαρατίδη, με υπεροχή έναντι της αλενδρονάτης στα χρονικά σημεία 24 και 36 μηνών [76]. Μια χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης νέων σπονδυλικών καταγμάτων παρατηρήθηκε επίσης στην ομάδα της τεριπαρατίδης στους 36 μήνες (1,7% έναντι 7,7%, p=0,007), με παρόμοια εμφάνιση μη σπονδυλικών καταγμάτων και στις δύο ομάδες. Είναι ενδιαφέρον το γεγονός ότι οι μετρήσεις του TBS σε έναν υποπληθυσμό αυτής της μελέτης κατέδειξαν σημαντική αύξηση μετά από 36 μήνες στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τεριπαρατίδη,

αλλά καμία σημαντική αλλαγή σε αυτούς που έλαβαν αλενδρονάτη [77].

Ενώ η μακρά διάρκεια της μελέτης αυτής είναι μοναδική μεταξύ των κλινικών μελετών για την επαγόμενη από γλυκοκορτικοειδή οστεοπόρωση, πρέπει να σημειωθεί ότι το ποσοστό διακοπής των συμμετεχόντων σε 36 μήνες ήταν 44%. Όσον αφορά στην ασφάλεια, τα αυξημένα επίπεδα ασβεστίου στον ορό ήταν σημαντικά πιο συχνά στην ομάδα που έλαβε τεριπαρατίδη από την ομάδα που έλαβε αλενδρονάτη (21% έναντι 7%), χωρίς να εντοπιστούν άλλες διαφορές.

Σε μια σύγκριση των επιδράσεων της τεριπαρατίδης και ρισεδρονάτης σε άντρες που έλαβαν από το στόμα γλυκοκορτικοειδή για ≥3 μήνες, παρατηρήθηκαν σημαντικά μεγαλύτερες αυξήσεις στην BMD της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με τεριπαρατίδη στους 18 μήνες. Επιπλέον, η τεριπαρατίδη συσχετίστηκε με σημαντικά μεγαλύτερες βελτιώσεις στην αντοχή των οστών και τη δυσκαμψία στον Θ12, μετρούμενη με ανάλυση πεπερασμένων στοιχείων βασισμένη σε HRQCT [78]. Αυτά τα δεδομένα, μαζί με τα αποτελέσματα της μελέτης που αναφέρθηκε παραπάνω, παρέχουν ένα σκεπτικό για τη χρήση της τεριπαρατίδης ως επιλογή πρώτης γραμμής σε ορισμένους ασθενείς, ιδιαίτερα σε εκείνους που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο σπονδυλικού κατάγματος.

Η τεριπαρατίδη αντενδείκνυται σε έγκυες και θηλάζουσες γυναίκες. Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης κατά τη θεραπεία με τεριπαρατίδη.

Δενοσουμάμπη

Προς το παρόν, η δενοσουμάμπη δεν έχει εγκριθεί για χρήση σε οστεοπόρωση που προκαλείται από γλυκοκορτικοειδή, αν και αυτή τη στιγμή εξετάζεται από ορισμένους ρυθμιστικούς οργανισμούς. Σε μία τυχαιοποιημένη διπλή τυφλή, ενεργή, ελεγχόμενη μελέτη φάσης 3 ενηλίκων που λάμβαναν ≥7,5 mg ημερησίως πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου, η θεραπεία με δενοσουμάμπη 60 mg μία φορά κάθε 6 μήνες με υποδόρια ένεση συσχετίστηκε με σημαντικά μεγαλύτερη αύξηση της BMD της οσφυϊκής μοίρας σπονδυλικής στήλης σε σύγκριση με τη ρισεδρονάτη 5 mg ημερησίως για περίοδο θεραπείας 12 μηνών [79]. Αυτή η επίδραση παρατηρήθηκε τόσο σε ασθενείς που άρχισαν να υποβάλλονται σε γλυκοκορτικοειδή όσο και σε ασθενείς με μακροχρόνια λήψη, ανεξάρτητα από την ηλικία, τη φυλή, την αρχική βαθμολογία BMD T-score, την αρχική δόση γλυκοκορτικοειδών και την κατάσταση της εμμηνόπαυσης. Μέχρι σήμερα η μελέτη έχει αναφερθεί μόνο σε μορφή περίληψης (abstract form).

Κατευθυντήριες οδηγίες για τη διαχείριση της επαγόμενης από γλυκοκορτικοειδή οστεοπόρωσης

Οι εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες για τη διαχείριση της επαγόμενης από τη γλυκοκορτικοειδή οστεοπόρωση έχουν παραχθεί από διάφορες χώρες και πρόσφατα έχουν εκδοθεί επικαιροποιημένες οδηγίες από τις ΗΠΑ και το Ηνωμένο Βασίλειο. Οι περισσότερες κατευθυντήριες οδηγίες απευθύνονται στους μακροχρόνιους χρήστες (3 μηνών) από του στόματος γλυκοκορτικοειδών και παρόλο που η κατώτατη ημερήσια δόση (κατώφλι) ποικίλλει, οι τιμές ήταν γενικά μεταξύ 5 και 7,5 mg πρεδνιζολόνης ή ισοδύναμου ημερησίως. Τα όρια θεραπείας ποικίλλουν επίσης. Οι βαθμολογίες T-score χρησιμοποιούνται σε μερικές κατευθυντήριες οδηγίες και γενικά αναγνωρίζουν την υψηλότερη τιμή BMD στην οποία παρουσιάζεται κάταγμα σε άτομα που έλαβαν θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή. Οι πρόσφατες οδηγίες από το Ηνωμένο Βασίλειο και τις ΗΠΑ τονίζουν τη σημασία της έγκαιρης-πρώιμης αρχικής οστικής προστασίας στα άτομα υψηλού κινδύνου λόγω της ταχύτητας με την οποία εμφανίζεται η απώλεια οστού και ο αυξημένος κίνδυνος κατάγματος.

Οι πρόσφατα ενημερωμένες κατευθυντήριες οδηγίες από το Αμερικανικό Κολέγιο Ρευματολογίας ορίζουν τρεις κατηγορίες κινδύνου κατάγματος: τον υψηλό, το μέτριο και το χαμηλό. Στους ενήλικες ηλικίας ≥40 ετών, τα προηγούμενα οστεοπορωτικά κατάγματα, το T-score της BMD του ισχίου ή σπονδυλικής στήλης ≤-2,5, ή 10ετής πιθανότητα για μείζον οστεοπορωτικό κάταγμα ≥20% ή ≥3% για κάταγμα ισχίου είναι τα κριτήρια για υψηλό κίνδυνο [45]. Ο μέτριος και ο χαμηλός κίνδυνος καθορίζονται αποκλειστικά με βάση την πιθανότητα καταγμάτων που προέρχεται από το FRAX score (10-19% και >1 έως ≤3% αντιστοίχως για μέτριο κίνδυνο, <10% και ≤1% αντίστοιχα για χαμηλό κίνδυνο). Σε ενήλικες ηλικίας <40 ετών, το κριτήριο για υψηλό κίνδυνο είναι ένα προηγούμενο οστεοπορωτικό κάταγμα, ενώ ο μέτριος και ο χαμηλός κίνδυνος καθορίζονται με βάση την BMD. Τα από

του στόματος διφωσφονικά συνιστώνται ως η πρώτη επιλογή για άτομα με μέτριο ή υψηλό κίνδυνο, ενώ σε ασθενείς που αντενδείκνυνται ή έχουν δυσανεξία στα από του στόματος διφωσφονικά συνιστώνται η τεριπαρατίδη ή η δενοσουμάμπη. Η Ομάδα Εθνικών Κατευθυντήριων Οδηγιών για την Οστεοπόρωση (National Osteoporosis Guideline Group-NOGG), με την επικαιροποίησή της για το 2017, υιοθετεί μια παρόμοια προσέγγιση για την εκτίμηση του κινδύνου με τη χρήση του FRAX score, αλλά προσαρμόζει τα όρια παρέμβασης του NOGG στο Ηνωμένο Βασίλειο ως βάση για τη λήψη αποφάσεων αναφορικά με τη θεραπεία και δεν περιλαμβάνει τη δενοσουμάμπη ως θεραπευτική επιλογή [44,45].

Αυτές οι πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες υπογραμμίζουν τη σημασία της πρώιμης παρέμβασης σε άτομα υψηλού κινδύνου, υποστηρίζουν τη διατήρηση επαρκούς πρόσληψης ασβεστίου και τη φυσιολογική συγκέντρωση της βιταμίνης D και υπογραμμίζουν την περιορισμένη βάση στοιχείων-τεκμηρίων που να υποστηρίζουν ορισμένες συστάσεις, ιδιαίτερα στους νεότερους ενήλικες. Η σύγκριση της σχέσης κόστους-αποτελεσματικότητας των διαφορετικών θεραπειών είναι προβληματική λόγω της έλλειψης δεδομένων για τα κατάγματα, ιδιαίτερα καταγμάτων ισχίου, σε κλινικές δοκιμές. Η επιλογή των από του στόματος διφωσφονικών ως επιλογή πρώτης γραμμής και στις δύο σειρές κατευθυντήριων οδηγιών, βασίζεται στο χαμηλότερο κόστος σε σύγκριση με το ζολεδρονικό οξύ ή την τεριπαρατίδη. Ωστόσο, ενόψει της ανωτερότητας της τεριπαρατίδης έναντι της αλενδρονάτη για τα αποτελέσματα της BMD και των σπονδυλικών καταγμάτων, έχει προταθεί ότι η τεριπαρατίδη θα πρέπει να θεωρείται ως εναλλακτική επιλογή πρώτης γραμμής σε εκείνους τους ασθενείς με υψηλότερο κίνδυνο κατάγματος [80].

Συμπεράσματα

Έχουν σημειωθεί σημαντικές πρόοδοι στην κατανόηση των μηχανισμών με τους οποίους τα γλυκοκορτικοειδή επηρεάζουν τα οστά και αυξάνουν τον κίνδυνο κατάγματος. Η κλινική αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης που προκαλείται από γλυκοκορτικοειδή, ωστόσο, παραμένει ατελής, παρά την ανάπτυξη πιο περίπλοκων προσεγγίσεων αναφορικά με την αξιολόγηση του κινδύνου για κάταγμα καθώς και από τη διαθεσιμότητα αρκετών αποτελεσματικών θεραπευτικών επιλογών. Ενώ τα δισφωσφονικά είναι επί του παρόντος τα πιο ευρέως χρησιμοποιούμενα φάρμακα για την προστασία των οστών σε άτομα που λαμβάνουν γλυκοκορτικοειδή, η χρήση της τεριπαρατίδης και της δενοσουμάμπης (εφόσον εγκριθεί) ως επιλογής πρώτης γραμμής σε ορισμένους ασθενείς αξίζει περαιτέρω διερεύνηση. Τέλος, η δυνατότητα των αναστολέων της σκληροστίνης να αποτρέψει ή να αναστρέψει τις ανεπιθύμητες επιδράσεις των γλυκοκορτικοειδών στα οστά, παρέχει μια συναρπαστική προοπτική για μελλοντική έρευνα.

Correspondence
S. Naoum,
29 Aristomenous street,
Glyfada, Attiki, 16674,
Greece
E-mail: naoumsimeon@gmail.com

Αλληλογραφία
Σ. Ναούμ,
Αριστομένους 29,
16674, Γλυφάδα,
Αττική
E-mail: naoumsimeon@gmail.com

Βιβλιογραφία

1. Van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, Begaud S, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids in the United Kingdom. Q Med J 2000;93, 105-111.
2. Fardet L, Petersen I, Nazareth I. Prevalence of long-term oral glucocorticoid prescriptions in the UK over the past 20 years. Rheumatology 2011;50(11), 1982-1990.
3. Overman RA, Yeh JY, Deal CL. Prevalence of oral glucocorticoid usage in the United States: a general population perspective. Arthritis Care Res 2013;65(2), 294-298.
4. Silverman S, Curtis J, Saag K, et al. International management of bone health in glucocorticoidexposed individuals in the observational GLOW study. Osteoporos Int 2015;26(1), 419-420.
5. Van Staa T, Leufkens HGM, Abenhaim L, Zhang

B, Cooper C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. J Bone Miner Res 15, 2000;933-1000.
6. De Vries F, Bracke M, Leufkens HGM, Lammers JW, Cooper C, Van Staa TP. Fracture risk with intermittent high-dose glucocorticoid therapy. Arthritis Rheum 2007;56, 206-214.
7. Van Staa TP, Leufkens HGM, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative doses. Rheumatology 39, 2000;1383-1389.
8. Van Staa TP, Leufkens HGM, Cooper C. A meta-analysis of the epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis. Osteoporos Int 13, 2002;777-787.
9. Amiche MA, Albaum JM, Tadrous M et al. Fracture risk in oral glucocorticoid users: a Bayesian meta-regression leveraging control arms of osteoporosis clinical trials. Osteoporos. Int 2016;27(5), 1709-1718.
10. Balasubramanian A, Wade SW, Adler RA et al. Glucocorticoid exposure and fracture risk in patients with new-onset rheumatoid arthritis. Osteoporos Int 2016;27(11), 3239-3249.
11. Toogood JH, Baskerville JC, Markov AE et al. Bone mineral density and the risk of fractures in patients receiving long-term inhaled steroid therapy for asthma. J Allergy Clin Immunol 1995;96, 157-166.
12. Wong CA, Walsh LJ, Smith CJ et al. Inhaled corticosteroid use and bone mineral density in patients with asthma. Lancet 2000;355, 1399-1403.
13. Van Staa TP, Leufkens HGM, Cooper C. Use of inhaled corticosteroids and risk of fractures. J Bone Miner Res 2001;16, 581-588.
14. Van Staa TP, Bishop N, Leufkens HGM, Cooper C. Are inhaled corticosteroids associated with an increased risk of fracture in children? Osteoporos Int 2004;15, 785-791.
15. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Fracture risk associated with systemic and topical corticosteroids. J Intern Med 2005; 257(4), 374-84.
16. Cooper MS, Blumsohn A, Goddard PE et al. 11 betahydroxysteroid dehydrogenase type 1 activity predicts the effects of glucocorticoids on bone. J Clin Endocrinol Metab 2003; 83, 3874-3877.
17. Cooper MS, Bujalska I, Rabbitt E et al. Modulation of 11-beta hydroxysteroid dehydrogenase enzymes by proinflammatory cytokines in osteoblasts: an autocrine switch from glucocorticoid inactivation to activation. J Bone Miner Res 2001;16, 1037-1044.
18. Russcher H, Smit P, van den Akker ELT et al. Two polymorphisms in the glucocorticoid receptor gene directly affect glucocorticoid-regulated gene expression. J Clin Endocrinol Metab 2005;90, 5804-5810.
19. Bresssot C, Meunier PJ, Chapuy MC, Lejeune E, Edouard C, Darby AJ. Histomorphometric profile, pathophysiology and reversibility of corticosteroid-induced osteoporosis. Metab Bone Dis Rel Res 1979;1, 303-311.
20. Dempster DW, Arlot MA, Meunier PJ. Mean wall thickness and formation periods of trabecular bone packets in corticosteroid-induced osteoporosis. Calcif Tissue Int 1983; 35, 410-417.
21. Dempster DW. Bone histomorphometry in glucocorticoidinduced osteoporosis. J Bone Miner Res 1989;4, 137-147.
22. Chappard D, Legrand E, Basle MF et al. Altered trabecular architecture induced by corticosteroids: a bone histomorphometric study. J Bone Miner Res 1996;11, 676-685.
23. Dalle Carbonare L, Arlot ME, Chavassieux PM, Roux JP, Portero NR, Meunier PJ. Comparison of trabecular bone architecture and remodeling in glucocorticoid-induced and postmenopausal osteoporosis. J Bone Miner Res 2001;16, 97-103.
24. Wu Z, Bucher NLR, Farmer SR. Induction of peroxisome proliferator-activated receptor γ during the conversion of 3T3 fibroblasts into adipocytes is mediated by C/EBPh, C/EBPy, and glucocorticoids. Mol Cell Biol 1996; 16, 4128-4136.
25. Weinstein RS, Jilka RL, Parfitt AM, Manolagas SC. Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids - potential mechanisms of their deleterious effects on bone. J Clin Invest 1998;102, 274-282.
26. Ohnaka K, Tanabe M, Kawate H, Nawata H, Takayanagi R. Glucocorticoid suppresses the canonical Wnt signal in cultured human osteoblasts. Biochem Biophys Res Commun 2005; 329, 177-181.

27. Sato AY, Cregor M, Delgado-Calle J et al. Protection from glucocorticoid-induced osteoporosis by anti-catabolic signaling in the absence of sost/sclerostin. J Bone Miner Res 2016; 31, 1791-1802.
28. Yao W, Dai W, Jiang L et al. Sclerostin-antibody treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis maintained bone mass and strength. Osteoporos Int 2016;27(1), 283-294
29. Swanson C, Lorentzon M, Conaway HH, Lerner UH. Glucocorticoid regulation of osteoclast differentiation and expression of receptor activator of nuclear factor-kappaB (NF-kappaB) ligand, osteoprotegerin, and receptor activator of NF-kappaB in mouse calvarial bones. Endocrinology 2006;147(7), 3613-3622.
30. Hofbauer LC, Gori F, Riggs BL, et al. Stimulation of osteoprotegerin ligand and inhibition of osteoprotegerin production by glucocorticoids in human osteoblasts: potential paracrine mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. Endocrinology 1999;140, 4382-4389.
31. Lane NE, Yao W, Balooch M et al. Glucocorticoid-treated mice have localized changes in trabecular bone material properties and osteocyte lacunar size that are not observed in placebo-treated or oestrogen-deficient mice. J Bone Miner Res 2006;21, 466-476.
32. Mazziotti G, Formenti AM, Adler RA et al. Giustina. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiological role of GH/IGF-I and PTH/VITAMIN D axes, treatment options and guidelines. Endocrine 2016;54(3), 603-611.
33. Sato AY, Richardson D, Cregor M et al. Glucocorticoids induce bone and muscle atrophy by tissue-specific mechanisms upstream of E3 ubiquitin ligases. Endocrinology 2017; 158(3), 664-677.
34. Sutter S, Nishiyama KK, Kepley A et al. Abnormalities in cortical bone, trabecular plates, and stiffness in postmenopausal women treated with glucocorticoids. J Clin Endocrinol Metab 2014;99(11), 4231-40.
35. McCloskey EV, Odén A, Harvey NC et al. A meta-analysis of trabecular bone score in fracture risk prediction and its relationship to FRAX. J Bone Miner Res 2016;31 (5), 940-948.
36. Paggiosi MA, Peel NF, Eastell R. The impact of glucocorticoid therapy on trabecular bone score in older women. Osteoporos Int 2015; 26(6), 1773-1780.
37. Saag KG, Agnusdei D, Hans D et al. Trabecular bone score in patients with chronic glucocorticoid therapy-induced osteoporosis treated With alendronate or teriparatide. Arthritis Rheumatol 2016;68(9), 2122-2128.
38. Luengo M, Picado C, Del Rio L, Guañabens N, Montserrat JM, Setoain J. Vertebral fractures in steroid dependent asthma and involutional osteoporosis: a comparative study. Thorax 1991; 46 (11), 803-806.
39. Van Staa TP, Laan RF, Barton IP, Cohen S, Reid DM, Cooper C. Bone density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy. Arthritis Rheum 2003;48, 3224-3229.
40. Kanis JA, Johansson H, Oden A et al. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. J Bone Miner Res 2004;19, 893-899.
41. Kanis JA, Johansson H, Oden A, McCloskey EV. Guidance for the adjustment of FRAX according to the dose of glucocorticoids. Osteoporos Int 2011; 22(3), 809-816.
42. Leslie WD, Lix LM, Johansson H, Oden A, McCloskey E, Kanis JA. Spine-hip discordance and fracture risk assessment: a physician-friendly FRAX enhancement. Osteoporos Int 2011; 22(3), 839-847.
43. Johansson H, Kanis JA, Odén A et al. Impact of femoral neck and lumbar spine BMD discordances on FRAX probabilities in women: a meta-analysis of international cohorts. Calcif Tissue Int 2014;95(5), 428-435.
44. Compston J, Cooper A, Cooper C et al. National Osteoporosis Guideline Group (NOGG). UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. Arch Osteoporos 2017; 12(1), 43.
45. National Osteoporosis Guideline Group: Clinical guidelines for the prevention and treatment of osteoporosis. Available at https://www.sheffield. ac.uk/NOGG/
46. Buckley L, Guyatt G, Fink HA et al. American college of rheumatology guideline for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Arthritis Care Res 2017; 69(8), 1095-1110.

47. Lekamwasam S, Adachi JD, Agnusdei D et al. Joint IOF-ECTS GIO Guidelines Working Group. A framework for the development of guidelines for the management of glucocorticoid-induced osteoporosis. Osteoporos Int 2012; 23(9), 2257-2276.
48. Lekamwasam S, Adachi JD, Agnusdei D et al. Joint IOF-ECTS GIO Guidelines Working Group. An appendix to the 2012 IOF-ECTS guidelines for the management of glucocorticoid-induced osteoporosis. Arch Osteoporos 2012;7, 25-30.
49. Curtis JR, Westfall AO, Allison JJ et al. Longitudinal patterns in the prevention of osteoporosis in glucocorticoid-treated patients. Arthritis Rheum 2005;52, 2485-2494.
50. Feldstein AC, Elmer PJ, Nichols GA, Herson M. Practice patterns in patients at risk for glucocorticoid-induced osteoporosis. Osteoporos Int 2005;16, 2168-2174.
51. Majumdar SR, Lix LM, Morin SN, Yogendran M, Metge CJ, Leslie WD. The disconnect between better quality of glucocorticoid-induced osteoporosis preventive care and better outcomes: a population-based cohort study. J Rheumatol 2013;40(10), 1736-1741.
52. Trijau S, de Lamotte G, Pradel V et al. Osteoporosis prevention among chronic glucocorticoid users: results from a public health insurance database. RMD Open 2, 2016; e000249.
53. Amiche MA, Lévesque LE, Gomes T, Adachi JD, Cadarette SM. Effectiveness of oral bisphosphonates in reducing fracture risk among oral glucocorticoid users: three matched cohort analyses. J. Bone Miner Res 2017; 33, 419-429. https://doi.org/10.1002/jbmr.3318.
54. Curtis JR, Westfall AO, Allison JJ, Freeman A, Saag KG. Channeling and adherence with alendronate and risedronate among chronic glucocorticoid users. Osteoporos Int 2006; 17(8), 1268-1274.
55. Buckley LM, Leib ES, Cartularo KS, Vacek PM, Cooper SM. Calcium and vitamin D3 supplementation prevents bone loss in the spine secondary to low-dose corticosteroids in patients with rheumatoid arthritis. A randomized, double-blind, placebocontrolled trial. Ann Intern Med 1996;125(12), 961-968.
56 Adachi JD, Bensen WG, Bianchi F et al. Vitamin D and calcium in the prevention of corticosteroid induced osteoporosis: a 3 year followup. J Rheumatol 1996; 23(6), 995-1000.
57. Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid induced osteoporosis. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Intervention Study Group. N Engl J Med 1998; 339, 292-299.
59. Stoch SA, Saag KG, Greenwald M et al. Once-weekly oral alendronate 70 mg in patients with glucocorticoid-induced bone loss: a 12-month randomized, placebo-controlled clinical trial. J Rheumatol 2009; 36, 1705-1714.
60. Cohen S, Levy RM, Keller M et al. Risedronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss: a twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled, parallel group study. Arthritis Rheum 1999;42, 2309-2318.
61. Reid DM, Hughes RA, Laan RF et al. Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: a randomized trial. European Corticosteroid-Induced Osteoporosis Treatment Study. J Bone Miner Res 2000; 15, 1006-1013.
62. Wallach S, Cohen S, Reid DM et al. Effects of risedronate treatment on bone density and vertebral fracture in patients on corticosteroid therapy. Calcif Tissue Int 2000; 67, 277-285.
63. Reid DM, Adami S, Devogelaer JP, Chines AA. Risedronate increases bone density and reduces vertebral fracture risk within one year in men on corticosteroid therapy. Calcif Tissue Int 2001; 69, 242-247.
64. Reid DM, Devogelaer JP, Saag K et al. HORIZON investigators. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double dummy, randomised controlled trial. Lancet 2009; 373, 1253-1263.
65. Thomas T, Horlait S, Ringe JD et al. Oral bisphosphonates reduce the risk of clinical fractures in glucocorticoid-induced osteoporosis in clinical practice. Osteoporos Int 2013; 24(1), 263-269.
66. Overman RA, Gourlay ML, Deal CL, Farley JF, Brookhart MA, Layton JB. Fracture rate associated with quality metric-based anti

osteoporosis treatment in glucocorticoid-induced osteoporosis. Osteoporos Int 2015; 26(5), 1515-1524.
67. Khan AA, Morrison A, Hanley DA et al. International Task Force on Osteonecrosis of the Jaw. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. J Bone Miner Res 2015; 30(1), 3-23.
68. Shane E, Burr D, Abrahamsen B et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: second report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. J Bone Miner Res 2014;29 (1), 1-23
69. Koh JH, Myong JP, Yoo J et al. Predisposing factors associated with atypical femur fracture among postmenopausal Korean women receiving bisphosphonate therapy: 8 years' experience in a single center. Osteoporos Int 2017; 28(11), 3251-3259.
70. Saag KG, Shane E, Boonen S et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. N Engl J Med 357, 2028-2039 (2007).
71. Langdahl BL, Marin F, Shane E et al. Teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: an analysis by gender and menopausal status. Osteoporos Int 2009; 20 (12), 2095-2104.
72. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JD et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med 2001; 344, 1434-1441.
73. Oxlund H, Ortoft G, Thomsen JS, Danielsen CC, Ejersted C, Andreassen TT. The anabolic effect of PTH on bone is attenuated by simultaneous glucocorticoid treatment. Bone 2006;39, 244-252.
74. Nishida S, Yamaguchi A, Tanizawa T, et al. Increased bone formation by intermittent parathyroid hormone administration is due to the stimulation of proliferation and differentiation of osteoprogenitor cells in bone marrow. Bone 1994; 15, 717-723.
75. Jilka RL, Weinstein RS, Bellido T, Roberson P, Parfitt AM, Manolagas SC. Increased bone formation by prevention of osteoblast apoptosis by parathyroid hormone. J Clin Invest 1999; 104, 439-446.
76. Saag KG, Zanchetta JR, Devogelaer JP et al. Effects of teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: thirty-six-month results of a randomized, doubleblind, controlled trial. Arthritis Rheum 2009; 60, 3346-3355.
77. Saag KG, Agnusdei D, Hans D et al. Trabecular bone score in patients with chronic glucocorticoid therapy-induced osteoporosis treated with alendronate or teriparatide. Arthritis Rheumatol 2016; 68(9), 2122-2128.
78. Glüer CC, Marin F, Ringe JD et al. Comparative effects of teriparatide and risedronate in glucocorticoid-induced osteoporosis in men: 18-month results of the EuroGIOPs trial. J Bone Miner Res 2013;28(6), 1355-68.
79. Saag K, Pannacciulli N, Geusens P et al. Effect of denosumab compared with risedronate on percentage change in lumbar spine BMD at 12 months in subgroups of glucocorticoid-treated individuals. American Society of Bone and Mineral Research Annual Meeting Abstracts 2017; FR0301 S109.
80. Maricic M, Deal C, Dore R, Laster A. Comment on 2017 American college of rheumatology guideline for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Arthritis Care Res. 2017 https://doi.org/10.1002/acr.23424

ΟΣΤΟΥΝ (2019) 26 (4): 112-121 Πρωτότυπη Εργασία

Κλινικές οδηγίες αντιμετώπισης της Ινώδους Δυσπλασίας / Συνδρόμου McCune-Albright

Ε. ΚΑΡΛΑΦΤΗ, Σ. ΤΟΥΡΝΗΣ
Εργαστήριο Έρευνας Παθήσεων Μυοσκελετικού Συστήματος «Θ. Γαροφαλλίδης», Νοσοκομείο ΚΑΤ, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή

Περίληψη

Η ινώδης δυσπλασία/σύνδρομο McCune-Albright περιλαμβάνει μεγάλος εύρος παθήσεων που είναι απότοκος μεταλλάξεων του GNAS γονιδίου. Οι μεταλλάξεις οδηγούν σε υπερδραστηριότητα των ιστών/στόχων και σε ένα εύρος κλινικών φαινοτύπων, που ποικίλλουν σε βαρύτητα και ηλικία εκδήλωσης. Η σπανιότητα της νόσου και η ποικιλία των εκδηλώσεων οδηγεί πολλές φορές σε εσφαλμένη διάγνωση, διερεύνηση και εφαρμογή θεραπείας. Κρίνεται λοιπόν επιτακτική η ανάγκη για σαφή ορισμό, διάγνωση, ταξινόμηση, θεραπεία και παρακολούθηση των ασθενών με ινώδη δυσπλασία/σύνδρομο McCune-Albright.

Λέξεις κλειδιά: Ινώδης δυσπλασία, Σύνδρομο McCune-Albright

Best practice management guidelines for fibrous dysplasia / McCune-Albright syndrome

E. KARLAFTI, S. TOURNIS
Laboratory for Research of the Musculoskeletal System (LRMS) of the School of Medicine, University of Athens, Greece

Summary

Fibrous dysplasia/McCune-Albright syndrome has a broad variety of clinical manifestations resulting from mutations in the GNAS gene. These mutations can lead to increased function of several tissues and organs, and several different phenotypes, depending on the affected tissue. The rarity of the syndrome and the variety of the clinical manifestations can lead to wrong diagnosis and management As a result, there has been an imperative need for a clear definition of the syndrome, for the diagnosis, the treatment and the follow up of the patients with fibrous dysplasia/McCune Albright syndrome. The recommended guidelines are based on the Javaid KM, et al Best practice management guidelines for fibrous dysplasia/McCune-Albright syndrome: a consensus statement from the FD/MAS international consortium. Orphanet Journal of Rare Diseases 2019; 14:139.

Keywords: Fibrous dysplasia, McCune-Albright syndrome

Εισαγωγή

Η ινώδης δυσπλασία/σύνδρομο McCune-Albright (MAS) είναι μία σπάνια διαταραχή που χαρακτηρίζεται από σκελετικές βλάβες, cafe-au-lait κηλίδες δέρματος, και υπερλειτουργία ενδοκρινών αδένων. Οφείλεται σε μετα-ζυγωτική μετάλλαξη του GNAS γονιδίου που κωδικοποιεί στην α-υπομονάδα της G πρωτεΐνης, οδηγώντας σε ενεργοποίηση της αδενυλικής κυκλάσης, απρόσφορη παραγωγή κυκλικού AMP και απρόσφορη ενεργοποίηση του καταρράκτη σηματοδότησης. Μεταλλάξεις που συμβαίνουν νωρίς στην εμβρυογένεση οδηγούν σε διάχυτη νόσο επηρεάζοντας ιστούς που προέρχονται και από τις

(Από το Javaid KM, et al. Best practice management guidelines for fibrous dysplasia/McCune-Albright syndrome: a consensus statement from the FD/MAS international consortium. Orphanet Journal of Rare Diseases 2019; 14:139).

Εικ. 1. Καφεοειδείς κηλίδες σε ασθενή με σύνδρομο McCune-Albright.

τρεις στιβάδες εμβρυογένεσης (εξόδερμα, μεσόδερμα, ενδόδερμα, που μαζί συμβάλλουν στο σχηματισμό του δέρματος, των οστών και του ενδοκρινικού συστήματος). Μεταλλάξεις που συμβαίνουν πιο αργά στην εμβρυογένεση οδηγούν σε πιο περιορισμένης έκτασης βλάβες. Στο οστό, η ενεργοποίηση της Ga, αναστέλλει τη διαφοροποίηση των μεσεγχυματικών κυττάρων. Πολλαπλασιασμός αυτών των μη διαφοροποιημένων ή/ των ατελώς διαφοροποιημένων κυττάρων οδηγεί σε επεκτατικές βλάβες ινώδους ιστού στο μυελού των οστών και διαταραχή της δομής του οστού. Η νόσος που προκύπτει από αυτό το μηχανισμό είναι ένα μωσαϊκό παθήσεων με ποικιλία στην κλινική της εκδήλωση, που ποικίλλει από τυχαία ανακάλυψη σε ακτινολογικό έλεγχο μέχρι εκδήλωση ως σοβαρή νόσο που επηρεάζει δυσμενώς την ποιότητα ζωής [2]. Η ινώδης δυσπλασία μπορεί να έχει μονοεστιακή ή πολυεστιακή εντόπιση στα οστά και μπορεί να συνδυάζεται με ή χωρίς εξωσκελετικές εκδηλώσεις. Ενώ η ινώδης δυσπλασία/MAS κλασσικά περιγράφεται σα νόσος που περιλαμβάνει το σκελετό, το δέρμα και τους ενδοκρινείς αδένες, δεδομένης της διαδεδομένης παρουσίας της σηματοδότησης από G πρωτεΐνες, πολλαπλοί ιστοί μπορεί να επηρεαστούν, και η κλινική εκδήλωση της νόσου μπορεί να ποικίλλει. Παρόλο που οι μεταλλάξεις της Ga μπορεί να συμβαίνουν νωρίς κατά τη διάρκεια της εμβρυογένεσης, η σκελετική ανάπτυξη φαίνεται να συμβαίνει φυσιολογικά μέσα στη μήτρα, χωρίς κλινικά έκδηλα σημεία ινώδους δυσπλασίας τη στιγμή της γέννησης. Σκελετικές βλάβες εμφανίζονται τα πρώτα χρόνια της ζωής και επιδεινώνονται κατά τη διάρκεια της εφηβικής ανάπτυξης, φτάνοντας στην τελική κλινική εικόνα της νόσου περίπου γύρω στην ηλικία των 15 ετών. Γύρω στην ηλικία των 5 ετών, το 95% των κλινικά σημαντικών βλαβών της ινώδους δυσπλασίας είναι εμφανείς και ένα σπινθηρογράφημα οστών πρέπει να γίνει σε όλους τους ασθενείς αυτής της ηλικίας για την αρχική αξιολόγηση/σταδιοποίηση της νόσου. Οι βλάβες της ινώδους δυσπλασίας γίνονται λιγότερο ενεργείς στην ενήλικη ζωή [3].

Η διαχείριση της νόσου είναι απαιτητική, με πολλαπλά εμπόδια στη διάγνωση και διαχείριση. Η συμμετοχή πολλαπλών συστημάτων και η σπανιότητα της νόσου, κάνει τη διαχείριση της δύσκολη, με αναγκαία τη συμμετοχή πολλαπλών ειδικοτήτων. Κρίνεται λοιπόν αναγκαίος ο καθορισμός γενικών κατευθυντήριων οδηγιών για τη διαγνωστική της προσέγγιση και θεραπεία.

Ορισμός

Διάγνωση της ινώδους δυσπλασίας/MAS μπορεί να γίνει μόνο μετά από εκτενή αξιολόγηση: 1) της σκελετικής νόσου (μονοοστοτική/πολυοστοτι-

κή εντόπιση) και 2) της παρουσίας εξωσκελετικών εκδηλώσεων. Ως μονοστική ινώδης δυσπλασία χαρακτηρίζεται η παρουσία βλαβών ινώδους δυσπλασίας σε ένα σημείο του σκελετού και ως πολυοστική ινώδης δυσπλασία περιγράφεται η παρουσία ινώδους δυσπλασίας σε πάνω από μία σκελετική εντόπιση χωρίς εξωσκελετικές εκδηλώσεις. Το σύνδρομο Mc Cune-Albright χαρακτηρίζεται από συνδυασμό βλαβών ινώδους δυσπλασίας και εξωσκελετικών εκδηλώσεων [4]. Το σύνδρομο Mazabraud χαρακτηρίζεται από συνδυασμό βλαβών ινώδους δυσπλασίας με ενδομυϊκό μύξωμα. Το μύξωμα χαρακτηρίζεται σαν εξωσκελετική εκδήλωση της νόσου ινώδους δυσπλασίας/MAS και μπορεί να συνυπάρχει με οποιοδήποτε τύπο της νόσου (μονοοστοτική, πολυοστοτική, MAS). Άλλες εξωσκελετικές εκδηλώσεις της νόσου περιλαμβάνουν:

1) Καφεοειδείς (cafe au lait) κηλίδες με χαρακτηριστικά ασαφή και ανώμαλα περιγεγραμμένα όρια και κατανομή τέτοια που οι βλάβες να μη διαπερνούν τη μέση γραμμή του σώματος.
2) Υπερέκκριση στεροειδών ορμονών του φύλου που οδηγεί σε πρώιμη ήβη, υποτροπιάζουσες κύστεις ωοθηκών στα κορίτσια/γυναίκες, αυτόνομη παραγωγή τεστοστερόνης στα αγόρια/άνδρες που μπορεί να συνυπάρχει με βλάβες στους όρχεις, συνήθως λιθίαση.
3) Βλάβες στο θυρεοειδή με ή χωρίς υπερθυρεοειδισμό.
4) Υπερέκκριση αυξητικής ορμόνης.
5) Υπερκορτιζολαιμία.
6) Η σχετιζόμενη με τον FGF-23 υποφωσφοραιμία δεν θεωρείται χαρακτηριστικό του MAS αλλά περισσότερο ένας δείκτης βαρύτητας της σκελετικής νόσου [5].

Διάγνωση

Στις περισσότερες περιπτώσεις η διάγνωση της νόσου της ινώδους δυσπλασίας/MAS μπορεί να γίνει κλινικά μετά από την αξιολόγηση του ασθενή, του σκελετού, του ενδοκρινικού συστήματος, των μαλακών ιστών και των δερματικών αλλοιώσεων. Μεμονωμένες μονοστικές σκελετικές βλάβες χωρίς συνοδεία βλαβών δέρματος και ενδοκρινών αδένων περιλαμβάνουν μία ευρεία διαφορική διάγνωση και πολλές φορές αυτή η διαγνωστική αβεβαιότητα μπορεί να οδηγήσει και στη διενέργεια βιοψίας για ιστολογική επιβεβαίωση της νόσου. Σε μερικές περιπτώσεις η μοριακή διάγνωση της νόσου με μελέτη του προσβεβλημένου ιστού μπορεί να απαιτηθεί σε περίπτωση που η κλινική, ακτινολογική και ιστολογική ανάλυση αποτύχει να επιβεβαιώσει τη διάγνωση της ινώδους δυσπλασίας.

Ακτινολογικά ευρήματα

Μία ποικιλία ακτινολογικών τεχνικών έχουν συσταθεί για τη διάγνωση ινώδους δυσπλασίας/MAS και ειδικοί ακτινολόγοι εξειδικεύονται για τη διαφορική διάγνωση της ινώδους δυσπλασίας/MAS από άλλα νοσήματα με παρόμοια ακτινολογική εικόνα. Γενικά ακτινολογικά χαρακτηριστικά της ινώδους δυσπλασίας/MAS είναι ακτινοδιαυγαστικές βλάβες, κυστικές βλάβες, σκληρυντικές βλάβες, ή μικτές σκληρυντικές/κυστικές βλάβες με καλά οριοθετημένα όρια. Μπορεί να υπάρχει επέκταση βλαβών με περίβλημα λεπτό ή πεπαχυσμένο ή/και με μικρές διηθήσεις πέριξ της βλάβης. Μάζα μαλακών ιστών δεν αποτελεί ακτινολογικό χαρακτηριστικό της ινώδους δυσπλασίας και θα πρέπει να διερευνηθεί περαιτέρω.

Ακτινολογικά χαρακτηριστικά της ινώδους δυσπλασίας/MAS ανά εντόπιση:

Πύελος/πλευρές

- Η ινώδης δυσπλασία είναι η πιο συχνή αιτία καλοήθους βλάβης σε πλευρά.
- Λυτική επεκτατική βλάβη.
- Ατρακτοειδής μεγέθυνση της πλευράς.
- Μικρές αποτιτανώσεις μέσα στη βλάβη μπορεί να είναι ορατές.

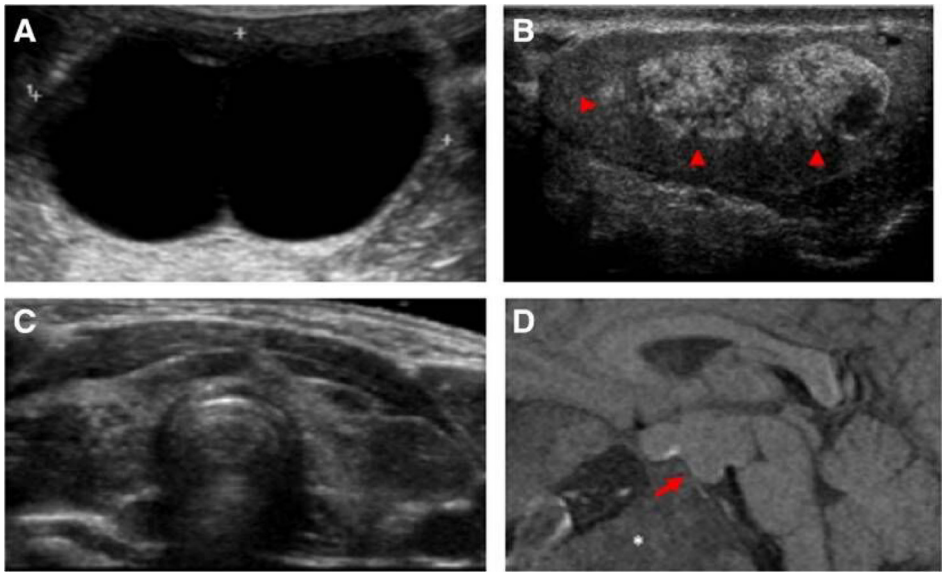
Άκρα

- Τοξοειδής παραμόρφωση (κύρτωση), ιδίως των κάτω άκρων (π.χ. παραμόρφωση τύπου γκλίτσα του βοσκού στο εγγύς μηριαίο).
- Ζώνες του Looser.
- Συνυπάρχουσα πρώιμη ήβη μπορεί να οδηγήσει σε πρώιμη σύγκλειση των αυξητικών πλακών οδηγώντας σε κοντό ανάστημα.

Κρανίο και κρανιοπροσωπική εντόπιση

- Οστική ακτινοδιαυγής επεκτατική οστική βλάβη.
- Παραμόρφωση κρανίου που μπορεί να οδηγήσει σε εξόφθαλμο.

Η αξονική τομογραφία είναι χρήσιμη για την αξιολόγηση βλαβών σε περιοχές με πολύπλοκη ανατομία



Εικ. 2. Σύνδρομο McCune-Albright. A) Υπερηχογράφημα πυέλου απεικονίζει ωοθηκική κύστη σε κορίτσι ηλικίας 5 ετών με σημεία πρώιμης ήβης. B) Υπερηχογράφημα όρχεος που απεικονίζει μικτής ηχογένειας μόρφωμα. C) Υπερηχογράφημα θυρεοειδούς που απεικονίζει πολλαπλούς όζους, D) Μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου σε ασθενή με υπερέκκριση GH, που απεικονίζει μακροαδένωμα υπόφυσης και βλάβες ινώδους δυσπλασίας στη βάση του κρανίου.

όπως το πρόσωπο, η πύελος και η σπονδυλική στήλη, καθώς και για την ανίχνευση μη παρεκτοπισμένων καταγμάτων. Η παρουσία εξωοστικής βλάβης με καταστροφή οστού και επέκταση σε μαλακά μόρια είναι ενδεικτική κακοήθειας. Παρόλο που η ινώδης δυσπλασία δεν έχει ειδικές βλάβες στη μαγνητική τομογραφία, η μαγνητική τομογραφία επιτρέπει τη διαφορική διάγνωση της ινώδους δυσπλασίας από μια απλή οστική κύστη. Οι βλάβες είναι ανομοιογενείς με χαμηλό έως μεσαίο σήμα στις T1 και T2 ακολουθίες και μπορεί να δείχνουν υψηλό σήμα στις T2 ακολουθίες στα παιδιά.

Η τομογραφία εκπομπής φωτονίων και η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων δείχνει αυξημένο σήμα στην περιοχή του σκελετού που εντοπίζεται βλάβη.

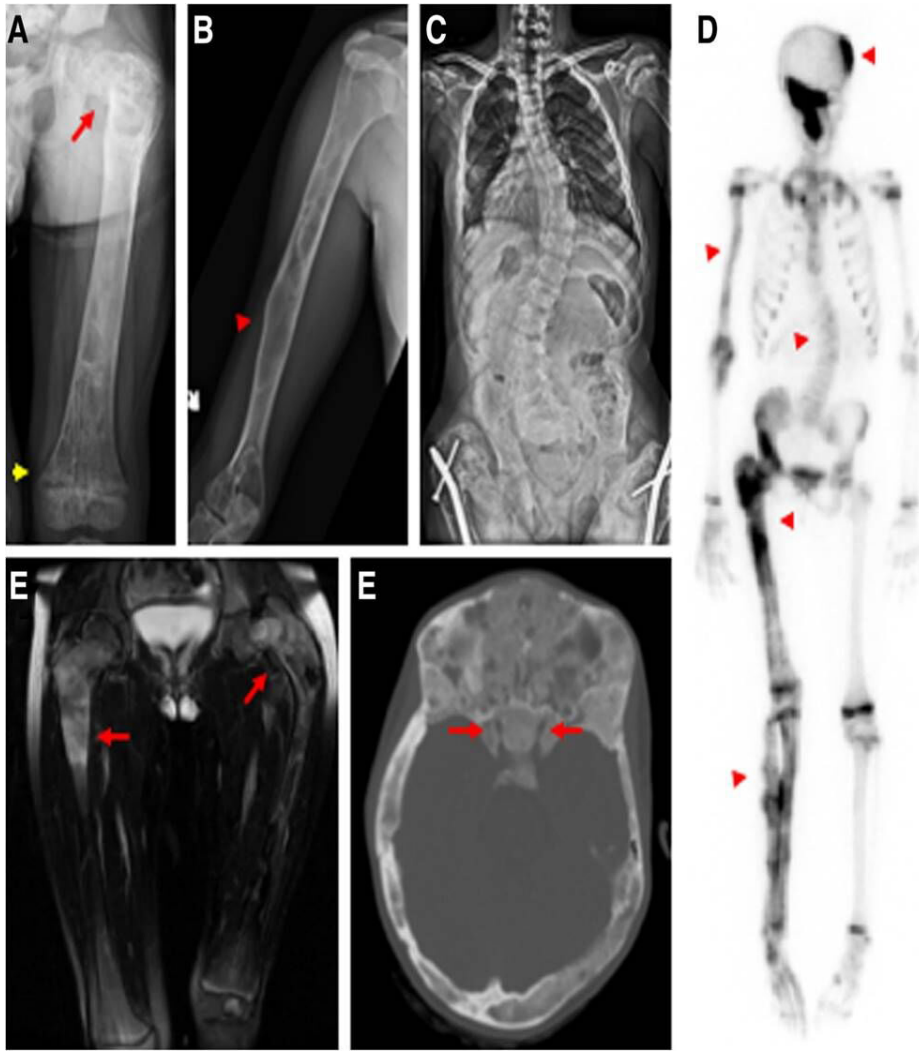
Ιστολογικά χαρακτηριστικά

Βιοψία για ιστολογική επιβεβαίωση της νόσου απαιτείται στην περίπτωση αδυναμίας να τεθεί διάγνωση της νόσου ή επί υποψίας κακοήθειας. Ο γενετικός έλεγχος συνιστάται όταν η κλινική διάγνωση της νόσου δεν είναι βέβαιη. Αυτό ιδίως μπορεί να χρειαστεί σε μεμονωμένες/μονοστικές βλάβες στο κρανίο, χωρίς την ύπαρξη άλλων σκελετικών εντοπίσεων ή εξωσκελετικών βλαβών όπως σε δέρμα ή/και ενδοκρινοπάθειες.

Σταδιοποίηση ινώδους δυσπλασίας/MAS

Σκοπός της σταδιοποίησης είναι η εκτίμηση της έκτασης της νόσου και η κατεύθυνση της διαγνωστικής προσέγγισης και θεραπείας με σκοπό τον περιορισμό και την πρόληψη των επιπλοκών. Η σταδιοποίηση θα πρέπει να γίνεται στην πρώτη αξιολόγηση του ασθενή, λαμβάνοντας υπόψη την ηλικία και την κλινική εικόνα της νόσου [6,7].

Για την αξιολόγηση των σκελετικών βλαβών προτείνεται πλήρες ατομικό αναμνηστικό, φυσική εξέταση, εργαστηριακός έλεγχος και ακτινολογικός έλεγχος. Η αξιολόγηση του σκελετού περιλαμβάνει μία καταγραφή/σημείωση των περιοχών που εντοπίζονται συμπτώματα, όπως οστικός πόνος, πόνος αρθρώσεων, παραμορφώσεις, ιστορικό κατάγματος (εντόπιση, ημερομηνία, βαρύτητα κάκωσης) και βαθμός επούλωσης κατάγματος (πλήρης. ατελής, χωρίς επούλωση), προηγούμενες ορθοπαιδικές επεμβάσεις (είδος χειρουργείου και ημερομηνία), ύπαρξη μετάλλου οστικά (εντόπιση και τύπος). Ιστορικό λήψης φαρμάκων σχετιζόμενων με οστικό μεταβολισμό (ονομασία φαρμάκου, διάρκεια θεραπείας, έναρξη και λήξη θεραπείας). Συμμετοχή σε προηγούμενες κλινικές δοκιμές πρέπει να καταγράφεται (ημερομηνία και θεραπεία που ελήφθη).



Εικ. 3. Σύνδρομο McCune-Albright. A) Βλάβες ινώδους δυσπλασίας, παραμόρφωση τύπου γκλίτσας βοσκού στο μηριαίο οστό. B) Αλλοιώσεις ινώδους δυσπλασίας τύπου θολού γυαλιού (ground glass), με λέπτυνση του φλοιού και κύρτωση του βραχιονίου οστού. C) Σκολίωση σπονδυλικής στήλης ως αποτέλεσμα βλαβών ινώδους δυσπλασίας. D) Σπινθηρογράφημα οστών με αυξημένη πρόσληψη ραδιοφαρμάκου σε περιοχές με βλάβες ινώδους δυσπλασίας. E) Μαγνητική τομογραφία σε κάτω άκρα με βλάβες μεσαίου προς υψηλού σήματος που αντιστοιχούν σε βλάβες ινώδους δυσπλασίας. F) Αξονική τομογραφία εγκεφάλου με βλάβες ινώδους δυσπλασίας τύπου θολού γυαλιού που δείχνουν κρανιοπροσωπική εντόπιση βλαβών.

Αξιολόγηση της βαρύτητας του πόνου με την κλίμακα VAS (0-10) και την κλίμακα Brief Pain Inventory για τους ενήλικες και την Wong Baker Facies για τα παιδιά. Η παρουσία πόνου τη νύχτα και ηρεμία είναι προειδοποιητικό σύμπτωμα για πιθανές επιπλοκές όπως επαπειλούμενο κάταγμα, αιμορραγία εντός κύστης ή πολύ σπάνια κακοήθη εξαλλαγή. Ο πιθανός νευροπαθητικός χαρακτήρας του πόνου μπορεί να αξιολογηθεί με το ερωτηματολόγιο Pain Detect. Η συμμετοχή πόνου από χειρουργικές ουλές, παρακείμενες αρθρώσεις, τενοντίτιδα, ή ινομυαλγία πρέπει να αξιολογηθεί.

Στην παρουσία εντοπισμένου, αιφνίδιας έναρξης πόνου θα πρέπει να σκεφτεί κανείς την παρουσία κατάγματος, ή δευτεροπαθή ανευρυσματική κύστη ιδίως σε περίπτωση παραμορφωμένων μακρών οστών. Μηχανικός πόνος μπορεί να εκλυθεί με κλινικές δοκιμασίες όπως η δοκιμασία FABER για το ισχίο (κίνηση του ισχίου σε κάμψη, απαγωγή και έξω στροφή). Σε περίπτωση χρόνιου, διάχυτου πόνου, ιδίως όταν

είναι προοδευτικά εξελισσόμενος και παρουσιάζεται τη νύχτα, θα πρέπει να αποκλεισθεί το ενδεχόμενο κακοήθους εξαλλαγή και θα πρέπει να γίνεται αξονική/μαγνητική τομογραφία για τη διαφορική διάγνωση. Πόνος σε μακρό οστό σε μηχανική φόρτιση (π.χ. κάτω άκρα) μπορεί να υποδηλώνει κάταγμα και να χρειάζεται χειρουργική επέμβαση για σταθεροποίηση του οστού.

Η κλινική εξέταση του μυοσκελετικού συστήματος περιλαμβάνει τη βάδιση, έλεγχος παρουσίας παραμορφώσεων άκρων, περιοχές ευαισθησίας και εύρος κίνησης γειτονικών αρθρώσεων και έλεγχος παρουσίας κύφωσης και σκολίωσης στη σπονδυλική στήλη [8].

Ο εργαστηριακός έλεγχος περιλαμβάνει αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας, ολική αλκαλική φωσφατάση, διττανθρακικά, ολικό ασβέστιο, αλβουμίνη, φωσφόρο, 25 (OH) βιταμίνη D, παραθορμόνη. Υποφωσφαταιμία λόγω νεφρικής απώλειας φωσφόρου είναι σημαντικό να διαγνωσθεί γιατί αποτελεί παράγοντα εκτίμησης μελλοντικού κινδύνου κατάγματος. Ιδίως σε ασθενείς με πολυοστική νόσο ο έλεγχος των επιπέδων φωσφόρου είναι επιβεβλημένος. Σε περίπτωση που ο ασθενής λαμβάνει συμπληρώματα φωσφόρου για την εκτίμηση των επιπέδων φωσφόρου στο αίμα χρειάζεται η διακοπή της χορήγησης τους για τουλάχιστον μία ημέρα. Η εκτίμηση της ομοιοστασίας του φωσφόρου αξιολογείται καλύτερα με ταυτόχρονη μέτρηση φωσφόρου και κρεατινίνης ορού και μέτρηση των επιπέδων φωσφόρου και κρεατινίνης ούρων, για τον υπολογισμός νεφρικής επαναρρόφησης φωσφόρου και έπειτα αξιολόγηση των τιμών με βάση τα φυσιολογικά εύρη τιμών ανάλογα με την ηλικία. Είναι σημαντικό να αποκλειστούν άλλα αίτια νεφρικής απώλειας φωσφόρου, όπως υπερπαραθυρεοειδισμός και νεφρική σωληναριακή οξέωση με τη βοήθεια εξετάσεων ούρων για ανίχνευση γλυκοζουρίας, μέτρηση αμινοξέων και διττανθρακικών ορού. Σε περίπτωση που χρειάζεται να μετρηθεί το FGF23, το δείγμα αίματος θα πρέπει να ληφθεί 7 ημέρες μετά τη διακοπή συμπληρωμάτων φωσφόρου/βιταμίνης D. Τέλος, συνιστάται η μέτρηση ολικής αλκαλικής φωσφατάσης, οστικής αλκαλικής φωσφατάσης, PINP και CTx.

Ακτινολογικός έλεγχος συνιστάται για περαιτέρω διερεύνηση σε περίπτωση κλινικών συμπτωμάτων. Για την εκτίμηση της έκτασης της ινώδους δυσπλασίας απαιτείται σπινθηρογράφημα οστών, το οποίο καλό είναι να αποφεύγεται σε ασυμπτωματικά παιδιά ιδίως ηλικίας κάτω των 5 ετών γιατί τα αποτελέσματα μπορεί να είναι ψευδώς αρνητικά, οπότε καλό είναι να φτάσει το παιδί σε μεγαλύτερη ηλικία. Σε περίπτωση θετικού σπινθηρογραφήματος συνιστάται εντοπισμένος ακτινολογικός έλεγχος ή αξονική τομογραφία για έλεγχο παγίδευσης νεύρου.

Ειδικές συστάσεις για ινώδη δυσπλασία με σπονδυλική εντόπιση: επιβεβαίωση σκολίωσης με ακτινογραφία σπονδυλική στήλης, επανεκτίμηση της εξέλιξης της βαρύτητας με ακτινολογικό έλεγχο και πνευμονολογικό έλεγχο. Σύσταση για χειρουργική θεραπεία όταν η γωνία Cobb είναι πάνω από 30 μοίρες, και εξαρτάται από το ρυθμό εξέλιξης και εντόπισης της καμπύλης,

Ειδικές συστάσεις σε ινώδη δυσπλασία με κρανιοπροσωπική εντόπιση: εκτίμηση ασυμμετρίας προσώπου και της ψυχικής σφαίρας με το Craniofacial Experience Index. Ο ακτινολογικός έλεγχος περιλαμβάνει ακτινογραφία προσώπου και αξονική τομογραφία. Αν οι βλάβες είναι εντοπισμένες κοντά σε νευρικές και αγγειακές δομές χρειάζεται συμμετοχή και άλλων ειδικοτήτων: πλαστική χειρουργική, οφθαλμολογία, ΩΡΛ, γναθοπροσωπική χειρουργική, νευροχειρουργική.

Ειδικές συστάσεις για ινώδη δυσπλασία με εντόπιση στα δόντια: πανοραμική ακτινογραφία, έλεγχος συμμετοχής άνω γνάθου, ρινικής κοιλότητας, κάτω γνάθου, έλεγχος για παρουσία τερηδόνας και περιοδοντικής νόσου. Επιπλέον, αξονική τομογραφία, μαγνητική τομογραφία και τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων μπορεί να χρησιμοποιηθούν για αξιολόγηση των βλαβών.

Για την αξιολόγηση εξωσκελετικών βλαβών εκτιμώνται δερματολογικές βλάβες όπως οι καφεοειδείς κηλίδες που δεν διαπερνούν τη μέση γραμμή του σώματος καθώς και λειτουργία του ενδοκρινικού συστήματος [9].

Έλεγχος ωοθηκικής λειτουργίας: ατομικό αναμνηστικό, κλινική εξέταση, έλεγχος ιστορικού κολπικής αιμορραγίας, ωοθηκικών κύστεων, ακανόνιστης εμμήνου ρήσεως (διάρκεια κάτω από 21 ημέρες ή πάνω από 35 ημέρες), έλεγχος ανάπτυξης μαστών. Στα παιδιά πρέπει να εκτιμηθεί ο ρυθμός ανάπτυξης τους και η οστική ηλικία. Επιβάλλεται μέτρηση FSH, LH, οιστραδιόλης και υπέρηχος γεννητικών οργάνων.

Αξιολόγηση όρχεων: ατομικό αναμνηστικό, κλινική εξέταση, σταδιοποίηση κατά Tanner, έλεγχος όρχεων, υπέρηχος όρχεων. Επιβάλλεται μέτρηση FSH, LH, ελεύθερη τεστοστερόνης [10].

Έλεγχος θυρεοειδικής λειτουργίας: ατομικό αναμνηστικό, κλινική εξέταση, μέτρηση TSH, fT4, fT3, υπέρηχος θυρεοειδούς αδένα [11].

Έλεγχος υπόφυσης: ατομικό ιστορικό, φυσική εξέταση, μέτρηση ύψους και σύγκριση με το μέσο ύψος των γονέων. Εκτίμηση του ρυθμού ανάπτυξης, ο οποίος μπορεί να επηρεάζεται από άλλες συνοδές ενδοκρινοπάθειες. Εκτίμηση οστικής ηλικίας, σταδιοποίηση κατά Tanner. Μέτρηση IGF-1, GH. Σε μερικές περιπτώσεις όπου υπάρχει κλινική υποψία με φυσιολογικά επίπεδα GH ή/και IGF-1 μπορεί να χρειαστεί δοκιμασία ανοχής γλυκόζης ή νυχτερινό δείγμα GH για επιβεβαίωση της διάγνωσης. Συστήνεται μαγνητική τομογραφία υπόφυσης, παρόλο που μία φυσιολογική απεικόνιση δεν αποκλείει την ύπαρξη υπερέκκρισης GH [12].

Έλεγχος επινεφριδίων: υπερκορτιζολαιμία παρουσιάζεται τον πρώτο χρόνο της ζωής και μπορεί προοδευτικά να υποχωρήσει. Ατομικό ιστορικό, ιστορικό καθυστέρησης της ανάπτυξης, μεγάλης αύξησης βάρους, κλινική εξέταση. Σε περίπτωση κλινικής υποψίας υπερκορτιζολαιμίας, συνιστάται μέτρηση ελεύθερης κορτιζόλης ούρων 24ώρου, δοκιμασία καταστολής με χαμηλή δόση δεξαμεθαζόνης, μέτρηση κορτιζόλης αίματος και αξονική τομογραφία επινεφριδίων [13].

Θεραπεία

Η σωστή ενημέρωση των ασθενών και του συγγενικού περιβάλλοντος έχει μεγάλη σημασία, ειδικά όταν η νόσος εκδηλώνεται με σοβαρή αναπηρία που δεν επιδέχεται κλινικής βελτίωσης με κάποια θεραπεία. Στόχος είναι η ψυχολογική υποστήριξη του ασθενή. Πρέπει να υπάρχει ενημέρωση για τη μη κληρονομικότητα της νόσου και για τη μικρή πιθανότητα κακοήθους εξαλλαγής των βλαβών της ινώδους δυσπλασίας. Επίσης, δεν υπάρχουν γνωστοί περιβαλλοντικοί παράγοντες κινδύνου που έχουν σχετιστεί με την εκδήλωση της νόσου. Συνιστάται ενημέρωση με έντυπα, μέσα κοινωνικής δικτύωσης, συμμετοχή σε συλλόγους ασθενών.

Συμβουλές για τον τρόπο ζωής

Συνιστάται επαρκής διαιτητική πρόσληψη ασβεστίου και βιταμίνης D, ιδίως αν υπάρχει το ενδεχόμενο έναρξης αγωγής με αντιοστεοπορωτική αγωγή, διακοπή καπνίσματος, μείωση κατανάλωσης αλκοόλ και διατήρηση υγιούς σωματικού βάρους, και κατάλληλη σωματική άσκηση είναι απαραίτητα. Τακτική οδοντιατρική παρακολούθηση για μείωση κινδύνου στοματικών λοιμώξεων και μείωση του κινδύνου οστεονέκρωσης ως αποτέλεσμα λήψης αντιοστεοπορωτικής αγωγής. Ψυχολογική υποστήριξη είναι χρήσιμη ιδίως σε ασθενείς με μέτρια προς σοβαρή νόσο, ιδίως όταν συνοδεύεται από κρανιοπροσωπική εντόπιση/παραμόρφωση.

Άσκηση

Άσκηση για βελτίωση του καρδιαγγειακού συστήματος. Φυσικοθεραπεία για βελτίωση της λειτουργικότητας και κινητικότητας.

Ειδικές θεραπείες

Διαχείριση της προκαλούμενης από τον FGF-23 νεφρικής απώλειας φωσφόρου. Σε παιδιά και ενήλικες η υποφωσφαταιμία έχει σχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο κατάγματος και πρέπει να αντιμετωπίζεται. Εξετάσεις αίματος για μέτρηση παραθορμόνης, ασβεστίου, κάθαρση κρεατινίνης, δείγμα ούρων για υπολογισμό ασβεστίου/κρεατινίνης ούρων, υπέρηχος νεφρών για το ενδεχόμενο ύπαρξης νεφρολιθίασης/νεφρασβέστωσης. Η θεραπεία μπορεί να περιλαμβάνει ανάλογα ή ενεργούς μεταβολίτες βιταμίνης D (καλσιτριόλη σε δόση 1 μg/ημέρα ή αλφακαλσιδόλη σε δόση 1,5 μg/ημέρα στους ενήλικες και στα παιδιά σε δόση 15-60 ng/kg/ημέρα). Τροποποίηση της δόσης των αναλόγων βιταμίνης D ανάλογα με τα επίπεδα ασβεστίου/κρεατινίνης ορού και τη μέτρηση ασβεστίου ούρων 24ώρου για αποφυγή υπερασβεστουρίας. Η δόση των αναλόγων πρέπει να είναι τέτοια ώστε να καταστέλλεται ο υπερπαραθυρεοειδισμός και να διατηρηθεί η απέκκριση ασβεστίου στα ούρα λίγο κάτω από το ανώτερο φυσιολογικό όριο. Υπερηχοτομογράφημα νεφρών συνιστάται σε περίπτωση υπερασβεστιουρίας ή ετησίως εάν ο ασθενής είναι σε αγωγή με συμπληρώματα ασβεστίου και βιταμίνης D. Συμπληρώματα φωσφόρου μπορεί να δοθούν σε δόση 15-60 mg/kg/day, διαιρεμένη σε 4-5 δόσεις. Προσαρμογή της δόσης πρέπει να γίνεται για να διατηρηθούν τα επίπεδα φωσφόρου στο κατώτερο φυσιολογικό όριο. Επίσης, σε περίπτωση γαστρεντερικών διαταραχών, συνιστάται να λαμβάνεται μικρότερη δόση κάθε φορά. Η χρονία θεραπεία υποκατάστασης με φωσφόρο σχετίζεται με χρόνια διέγερση της λειτουργίας των παραθυρεοειδών αδένων, οδηγώντας σε υπερπλασία των παραθυρεοειδών αδένων και αυτόνομο υπερπαραθυρεοειδισμό, καθιστώντας απαγορευτική τη χρήση ενεργών

μεταβολιτών βιταμίνης D και κάνοντας αναγκαία τη χειρουργική αφαίρεση των παθολογικών παραθυρεοειδών αδένων [14]).

Διαχείριση της σκολίωσης

Προσεκτική παρακολούθηση της εξέλιξης των ασθενών. Χρήζει χειρουργικής αποκατάστασης σκολίωσης σε περίπτωση μεγάλου ρυθμού επιδείνωσης και σε περίπτωση που η γωνία Cobb είναι μεγαλύτερη από 30 μοίρες.

Διαχείριση του οστικού πόνου

Η παρουσία νυχτερινού πόνου πρέπει να αξιολογηθεί για το ενδεχόμενο ύπαρξης κατάγματος, αιμορραγίας σε ανευρυσματική κύστη και κακοήθους εξαλλαγής.

Φαρμακευτική θεραπεία

Το πρώτο βήμα στη φαρμακευτική θεραπεία της ινώδους δυσπλασίας είναι τα συμπληρώματα για τη θεραπεία υποφωσφαταιμίας και την αποκατάσταση της βιταμίνης D. Αντιμετώπιση του οστικού πόνου γίνεται με τη χορήγηση παρακεταμόλης/ακεταμινοφαίνης σαν φάρμακο πρώτης γραμμής, ακολουθούμενα από ΜΣΑΦ. Φυσικοθεραπεία συνιστάται για τη βελτίωση της λειτουργίας/κινητικότητας του άκρου και τη μείωση του πόνου. Διφωσφονικά προτείνονται για επίμονο, μέτριο ως σοβαρό πόνο όπως καθορίζεται με βάση την κλίμακα VAS >3/10. Δεν είναι σαφές αν τα διφωσφονικά μειώνουν το μέγεθος των βλαβών της ινώδους δυσπλασίας ή/και την εξέλιξη της. Η ικανότητα τους να αυξάνουν την οστική πυκνότητα τοπικά ή να προλαμβάνουν επιπλοκές δεν έχει αποδειχθεί. Πριν από τη έναρξη θεραπείας χρειάζεται διαβεβαίωση ότι ο ασθενής είναι νορμασβεστιαιμικός, έχει φυσιολογικά επίπεδα φωσφόρου, έχει επαρκή πρόσληψη ασβεστίου και ικανοποιητικά επίπεδα βιταμίνης D και ότι η κάθαρση της κρεατινίνης είναι >35ml/min. Έχουν χρησιμοποιηθεί ενδοφλέβια παμιδρονάτη και ζολεδρονικό οξύ, ενώ από του στόματος διφωσφονικά δεν συνιστώνται για τη θεραπεία χρόνιου πόνου στην ινώδη δυσπλασία.

Οι ασθενείς και οι συγγενείς τους θα πρέπει να ενημερώνονται για τις παρενέργειες των διφωσφονικών. Απαιτείται παρακολούθηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία με διφωσφονικά μετρώντας την οστική πυκνότητα και τους βιοχημικούς οστικούς δείκτες. Οδοντιατρική εκτίμηση συνιστάται πριν από την έναρξη αγωγής με διφωσφονικά για τη μείωση του κινδύνου οστεονέκρωσης της γνάθου. Δεν έχουν αναφερθεί περιπτώσεις άτυπου κατάγματος μηριαίου παρά τις μεγάλες δόσεις διφωσφονικών. Σε περίπτωση που δεν υπάρχει κλινική βελτίωση, ως προς τη βαρύτητα του πόνου, άλλες αιτίες οστικού πόνου πρέπει να αποκλειστούν πριν χρησιμοποιηθούν άλλα παρεντερικά διφωσφονικά. Αν και πάλι δεν υπάρχει κλινική βελτίωση του πόνου γίνεται χρήση άλλου τύπου αναλγητικής αγωγής, ενώ άλλη αντιοστεοπορωτική αγωγή όπως η δενοσουμάμπη δεν έχει μελετηθεί επαρκώς. Η βασική ανησυχία στη χορήγηση της δενοσουμάμπης στην ινώδη δυσπλασία είναι ο κίνδυνος πρόκλησης καταγμάτων ή υπερασβεστιαιμίας σε περίπτωση διακοπής της λήψης του φαρμάκου [15].

Διαχείριση του συνδρόμου Mazabraud

Συνήθως τα μυξώματα είναι ασυμπτωματικά και δεν συνιστάται χειρουργική θεραπεία, εκτός από την περίπτωση που γίνουν επώδυνα ή αυξηθούν σε μέγεθος. Ο κίνδυνος τοπικής υποτροπής είναι 25%. Συνιστάται παρακολούθηση με μαγνητική τομογραφία και έλεγχος για εξωσκελετικές εκδηλώσεις σε ασθενείς με πολυοστοτική νόσο ή άλλα συμπτώματα MAS.

Διαχείριση των ενδοκρινοπαθειών

Ωοθηκική λειτουργία

Ωοθηκεκτομή συνιστάται σε περίπτωση κινδύνου ρήξης ωοθηκικής κύστης. Θεραπεία πρώιμης ήβης συνιστάται αν η οστική ηλικία είναι προχωρημένη και συνυπάρχει συχνά κολπική αιμόρροια. Η ηλικία του ασθενή θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη καθώς το τελικό ύψος μπορεί να βελτιωθεί σε έναρξη θεραπείας σε μικρές ηλικίες (<6 ετών). Θεραπεία πρώτης εκλογής είναι η λετροζόλη, με την ταμοξιφαίνη να αποτελεί φάρμακο δεύτερης εκλογής. Επίσης, επιβάλλεται να γίνεται έλεγχος της ύπαρξης κεντρικής αιτιολογίας πρώιμης ήβης και χρήση αναλόγων απελευθέρωσης γοναδοτροφινών. Η λήψη αντισυλληπτικών δισκίων πρέπει να αποφεύγεται λόγω του αυξημένου κινδύνου εμφάνισης καρκίνου μαστού, ο οποίος κίνδυνος είναι ήδη αυξημένος σε περίπτωση MAS.

Ορχική λειτουργία

Θεραπεία πρώιμης ήβης συνιστάται σε περίπτωση αυξημένων επιπέδων τεστοστερόνης ή/και προχωρημένης οστικής ηλικίας. Συνδυασμός ανταγωνιστή

τεστοστερόνης και αναστολέα αρωματάσης μπορούν να χορηγηθούν. Επίσης, χρειάζεται έλεγχος για κεντρικής αιτιολογίας πρώιμη ήβη και αντίστοιχα χορήγηση αναλόγων απελευθέρωσης γοναδοτροφινών. Αυτοεξέταση των όρχεων συστήνεται ετησίως και σε περίπτωση ψηλαφητών μαζών ή μαζών που οδηγούν σε αύξηση του μεγέθους των όρχεων συνιστάται υπερηχογράφημα όρχεων και ανάλογα διενέργεια βιοψίας.

Θυρεοειδική λειτουργία

Σε περίπτωση υπερθυρεοειδισμού συνιστάται χορήγηση μεθιμαζόλης ή καρβιμαζόλης, ενώ θυρεοειδεκτομή ή χορήγηση ραδιενεργού ιωδίου συνιστάται σε υπερθυρεοειδισμό διάρκειας >5 έτη. Θυρεοειδικοί όζοι θα πρέπει να εκτιμούνται. Χρειάζεται παρακολούθηση, ιδίως σε παιδιά ηλικίας κάτω των 10 ετών, με φυσική εξέταση, έλεγχο θυρεοειδικής λειτουργίας και υπέρηχο θυρεοειδούς ή και FNAC.

Υπερέκκριση αυξητικής ορμόνης

Ανάλογα σωματοστατίνης αποτελούν θεραπεία πρώτης γραμμής, με δεύτερη γραμμή να αποτελούν οι εκλεκτικοί ανταγωνιστές υποδοχέα αυξητικής ορμόνης. Υποφυσεκτομή συνιστάται σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στη φαρμακευτική θεραπεία. Σε περίπτωση συνυπάρχουσας κρανιοπροσωπικής ινώδους δυσπλασίας η χειρουργική θεραπεία μπορεί να είναι δύσκολη. Η ακτινοβολία υπόφυσης αποτελεί την τελευταία επιλογή για την αντιμετώπιση της υπερέκκρισης αυξητικής ορμόνης αλλά γενικότερα πρέπει να αποφεύγεται για τον κίνδυνο κακοήθους εξαλλαγής των βλαβών της ινώδους δυσπλασίας. Μετά τη θεραπεία συνιστάται μέτρηση υποφυσιακών ορμονών για τη διαπίστωση και θεραπεία άλλων συνυπάρχουσων ανεπαρκειών.

Υπερλειτουργία των επινεφριδίων

Η μετυραπόνη αποτελεί φάρμακο εκλογής μαζί με την ετομιδάτη για τους βαρέως πάσχοντες ασθενείς. Άλλες εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές είναι η μιτοτάνη και η κετοκοναζόλη. Η κετοκοναζόλη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή καθώς συχνά σχετίζεται με ηπατοτοξικότητα. Επί μη ανταπόκρισης στη φαρμακευτική θεραπεία, συνιστάται αμφοτερόπλευρη επινεφριδιεκτομή. Ετερόπλευρη επινεφριδιεκτομή μπορεί να χρειασθεί σε σταθερούς ασθενείς που έχουν ετερόπλευρη νόσο. Συνιστάται παρακολούθηση της επινεφριδιακής λειτουργίας μετά τη λύση (χειρουργική/ φαρμακευτική) της υπερκορτιζολαιμίας.

Διαχείριση άλλων εξωσκελετικών εκδηλώσεων σε ινώδη δυσπλασία/MAS

Αιμοτολογικές εκδηλώσεις

Έλεγχος λειτουργίας αιμοπεταλίων σε περίπτωση ιστορικού αιμορραγίας. Σε περίπτωση διαταραχής λειτουργίας αιμοπεταλίων συνιστάται προεγχειρητικά μετάγγιση αιμοπεταλίων.

Γαστρεντερικές εκδηλώσεις

Πολύποδες γαστρεντερικού και νεοπλάσματα ήπατος και χοληφόρων έχουν αναφερθεί στην ινώδη δυσπλασία. Νεοπλάσματα του παγκρέατος έχουν περιγραφεί πιο σπάνια. Η παθολογία παγκρέατος μπορεί να περιλαμβάνει οξεία ή χρόνια παγκρεατίτιδα και η αμυλάση πρέπει να μετράται σε ασθενείς με ιστορικό κοιλιακού άλγους. Απεικόνιση κοιλίας συνιστάται σε περίπτωση συμπτωματικών ασθενών και ασθενών με ιστορικό παγκρεατίτιδας.

Κακοήθειες

Σπάνια είναι η κακοήθης εξαλλαγή σε βλάβες της ινώδους δυσπλασίας. Συνιστάται προληπτικός έλεγχος για καρκίνο προστάτη και μαστού. Οι ασθενείς θα πρέπει να αποφεύγουν έκθεση σε παράγοντες κινδύνου (έκθεση σε ακτινοβολία, κάπνισμα, κατάχρηση αλκοόλ).

Χειρουργική θεραπεία

Πριν από οποιαδήποτε χειρουργική θεραπεία απαιτείται έλεγχος των επιπέδων φωσφόρου και αποκλεισμός ενδοκρινοπαθειών που επιδεινώνουν την οστική νόσο όπως η υπερέκκριση αυξητικής ορμόνης και ο υπερθυρεοειδισμός. Χειρουργική επέμβαση απαιτείται για την αντιμετώπιση κατάγματος, όγκου ή παραμόρφωσης άκρου. Δεδομένου ότι οι βλάβες της ινώδους δυσπλασίας είναι αγγειοβριθείς, μπορεί η χειρουργική θεραπεία να συνδυασθεί με μεγάλη απώλεια αίματος και μεταγγίσεις. Πολλές φορές, σε έντονα αγγειοβριθείς βλάβες μπορεί να προηγηθεί εμβολισμός. Η χορήγηση των διφωσφονικών για τη μείωση της αγγειοβρίθειας των βλαβών δεν έχει αποδειχθεί. Τέλος, η φυσικοθεραπεία είναι απαραίτητη μετεγχειρητικά για βελτίωση της κινητικότητας/λειτουργικότητας του μέλους.

Correspondence
Symeon Tournis
E-mail: stournis@med.uoa.gr

Αλληλογραφία
Συμεών Τουρνής
E-mail: stournis@med.uoa.gr

Βιβλιογραφία

1. Javaid KM, et al. Best practice management guidelines for fibrous dysplasia/McCune-Albright syndrome: a consensus statement from the FD/MAS international consortium. Orphanet Journal of Rare Diseases 2019; 14:139
2. Weinstein LS, et al. Activating mutations of the stimulatory G protein in the McCune-Albright syndrome. N Engl J Med 1991;325(24):1688-95.
3. Lichenstein L. Polyostotic fibrous dysplasia. Arch Surg 1938;36:874-8.
4. Boyce AM, Collins MT. Fibrous Dysplasia/ McCune-Albright Syndrome. In: Pagon RA, et al., editors. GeneReviews(R). Seattle: University of Washington; 1993. University of Washington, Seattle. All rights reserved: Seattle (WA).
5. Bhattacharyya N, et al. Mechanism of FGF23 processing in fibrous dysplasia. J Bone Miner Res 2012;27(5):1132-41.
6. Hart ES, et al. Onset, progression, and plateau of skeletal lesions in fibrous dysplasia and the relationship to functional outcome. J Bone Miner Res 2007;22(9):1468-74.
7. Leet AI, Collins MT. Current approach to fibrous dysplasia of bone and McCune-Albright syndrome. J Child Orthop 2007;1(1):3-17.
8. Mancini F, et al. Scoliosis and spine involvement in fibrous dysplasia of bone. Eur Spine J 2009;18(2):196-202.
9. Collins MT, Singer FR, Eugster E. McCune-Albright syndrome and the extraskeletal manifestations of fibrous dysplasia. Orphanet J Rare Dis 2012;7(Suppl 1):S4.
10. Boyce AM, et al. Characterization and management of testicular pathology in McCune-Albright syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97(9):E1782-90.
11. Tessaris D, et al. Thyroid abnormalities in children and adolescents with McCune-Albright syndrome. Horm Res Paediatr 2012;78(3):151-7.
12. Salenave S, et al. Acromegaly and McCune-Albright syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2014;99(6):1955-69.
13. Brown RJ, Kelly MH, Collins MT. Cushing syndrome in the McCune-Albright syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2010;95(4):1508-15.
14. Chapurlat RD, et al. Pathophysiology and medical treatment of pain in fibrous dysplasia of bone. Orphanet J Rare Dis 2012;7(Suppl 1):S3.
15. Chapurlat RD. Medical therapy in adults with fibrous dysplasia of bone. J Bone Miner Res 2006;21(Suppl 2):P114-9.

Ποια η διάγνωση και θεραπεία;

Γυναίκα 55 ετών με πόνο στο δεξί μηρό. Ιατρικό ιστορικό ελεύθερο

Α.Φ. ΜΑΥΡΟΓΕΝΗΣ
Α' Ορθοπαιδική Πανεπιστημιακή Κλινική, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή, Π.Γ.Ν. ΑΤΤΙΚΟΝ

What is the diagnosis and treatment?

A 55-year-old woman with right thigh pain. Past medical history unremarkable

A.F. MAVROGENIS
First Department of Orthopaedics, National and Kapodistrian University of Athens, School of Medicine, Athens, Greece, ATTIKON General Hospital

Εικ. 1. Απλή ακτινογραφία (αριστερά) και μαγνητική τομογραφία (Τ1 ακολουθία, δεξιά) δείχνει ατελές κάταγμα (ψευδοκάταγμα, γραμμή του Looser) στην υποτροχαντήρια περιοχή του δεξιού μηριαίου οστού.

Γυναίκα 55 ετών προσήλθε με πόνο στο δεξί μηρό από έτους επιδεινούμενο στη φόρτιση, υφιόμενο στην ηρεμία. Δεν ανέφερε ιστορικό πτώσης, προηγούμενων καταγμάτων ή άλλο ατομικό και οικογενειακό ιστορικό. Δεν λάμβανε φάρμακα. Η απλή ακτινογραφία και η μαγνητική τομογραφία έδειξαν ατελές κάταγμα (ψευδοκάταγμα) στο άνω άκρο του δεξιού μηριαίου οστού, στο επίπεδο του ελάσσονα τροχαντήρα. Η μέτρηση οστικής πυκνότητας στο αριστερό ισχίο ήταν εντός των φυσιολογικών ορίων και η μέτρηση της 25(OH) βιταμίνης D έδειξε ανεπάρκεια. Από την κλινική και απεικονιστική εικόνα τέθηκε η διάγνωση του ψευδοκατάγματος (ζώνη Looser).

Συζήτηση

Ζώνες του Looser (**Emil Looser**, Ελβετός χειρουργός, 1877-1936) ή έμφρακτα του φλοιού ή γραμμές του Milkman (**Louis Arthur Milkman**, Αμερικανός ακτινολόγος, 1895-1951), ή ψευδοκατάγματα (Εικόνα 1). Είναι ακτινοδιαυγαστικές γραμμές οι οποίες εντοπίζονται στο φλοιό των οστών, φέρονται συνήθως εγκάρσια και συχνότερα σχετίζονται με οστεομαλακία ή ραχίτιδα και λιγότερο συχνά με νεφρική οστεοδυστροφία, ινώδη δυσπλασία, υπερθυρεοειδισμό, νόσο Paget, χ-φυλοσύνδετη υποφωσφαταιμία, ατελή οστεογένεση και υποφωσφατασία. Ο όρος ψευδοκάταγμα υποδηλώνει κατάγματα ανεπάρκειας. Στις απεικονιστικές εξετάσεις, οι βλάβες έχουν σκληρυντικά ακανόνιστα όρια και συνήθως είναι συμμετρικές με εύρος από 1 χιλ. έως 1 εκ. Η συχνότερη εντόπιση αφορά στους ηβικούς κλάδους, το άνω άκρο του μηριαίου οστού, το έξω χείλος της ωμοπλάτης, το οπίσθιο χείλος του άνω άκρου της ωλένης, και τις θωρακικές πλευρές.

Λόγω έντονου πόνου και εντόπισης της βλάβης, η εν λόγω ασθενής αντιμετωπίσθηκε με προφυλακτική ενδομυελική ήλωση, σε συνδυασμό με θεραπευτική χορήγηση υψηλών δόσεων βιταμίνης D καθημερινά για 2 εβδομάδες και στη συνέχεια ανά μήνα, με πλήρη υποχώρηση του πόνου και πώρωση του ψευδοκατάγματος 1 έτος μετεγχειρητικά (Εικόνα 2).

Εικ. 2. Απλή ακτινογραφία του δεξιού μηριαίου οστού δείχνει προφυλακτική ενδομυελική ήλωση και πώρωση του ψευδοκατάγματος.

Correspondence
Andreas F. Mavrogenis
E-mail: afm@otenet.gr

Αλληλογραφία
Ανδρέας Φ. Μαυρογένης
E-mail: afm@otenet.gr

Βιβλιογραφία

1. LOUIS A. Milkman, M.D. 1895-1951. Radiology. 1952 Jan;58(1):120.
2. Reginato AJ, Falasca GF, Pappu R, McKnight B, Agha A. Musculoskeletal manifestations of osteomalacia: report of 26 cases and literature review. Semin Arthritis Rheum 1999 Apr;28(5):287-304.
3. Lemay M, Blunt JW Jr. A Factor Determining the Location of Pseudofractures in Osteomalacia. J Clin Invest 1949;28:521.
4. Steinbach HL, Kolb FO, Gilfillan RA. A mechanism of the production of pseudofractures in osteomalacia (Milkman's syndrome). Radiology 1954 Mar;62(3):388-395.
5. Nowell S. Evans PRC, Kurrein F. Multiple Spontaneous Pseudofractures of bone (MILKMAN'S SYNDROME). BMJ 1951;14:91.

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

Οδηγίες προς τους συγγραφείς

Το περιοδικό «ΟΣΤΟΥΝ», επιστημονικό όργανο της Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης Μεταβολισμού των Οστών (ΕΕΜΜΟ) έχει σκοπό την ενημέρωση και επιμόρφωση των ιατρών όλων των ειδικοτήτων στον τομέα της φυσιολογίας και παθολογίας του μυοσκελετικού συστήματος και ειδικότερα των μεταβολικών νοσημάτων των οστών. Για το σκοπό αυτό, το περιοδικό δημοσιεύει:

Άρθρα του Εκδότη: Γράφονται από το Διευθυντή Σύνταξης του περιοδικού ή από άλλο πρόσωπο μετά από σχετική ανάθεση από το Διευθυντή Σύνταξης, ή τον Πρόεδρο του ΔΣ της ΕΕΜΜΟ. Δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις δύο σελίδες.

Γράμματα προς τον Εκδότη: Σε αυτά περιλαμβάνονται κρίσεις για δημοσιευμένα άρθρα (στο περιοδικό ΟΣΤΟΥΝ ή ακόμα και σε άλλα επιστημονικά περιοδικά), παρατηρήσεις για ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκων, κρίσεις για το περιοδικό, κτλ. Η έκτασή τους δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 1000 λέξεις. Ο αριθμός των βιβλιογραφικών παραπομπών δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 8.

Ανασκοπήσεις: Ολοκληρωμένες αναλύσεις ιατρικών θεμάτων με έμφαση στις σύγχρονες απόψεις. Γράφονται κατά προτίμηση από έναν/μια έως τέσσερις συγγραφείς, ειδικά όταν το θέμα απαιτεί συγγραφείς διαφόρων ειδικοτήτων. Η έκταση του άρθρου πρέπει να είναι 15-20 σελίδες και να περιλαμβάνουν τη σύγχρονη σχετική βιβλιογραφία.

Πρωτότυπες εργασίες: Έχουν κλινικό, εργαστηριακό ή κλινικοεργαστηριακό ενδιαφέρον. Το κείμενο περιλαμβάνει βραχεία εισαγωγή, όπου αναφέρεται ο σκοπός της εργασίας, περιγραφή του υλικού και της μεθοδολογίας, ανάλυση των αποτελεσμάτων και συζήτηση στην οποία περιλαμβάνονται και τα τελικά συμπεράσματα. Η περίληψη πρέπει να είναι αυτοτελής και να περιέχει το σκοπό της εργασίας, τις βασικές μεθόδους που χρησιμοποιήθηκαν, τα κύρια ευρήματα και τα σημαντικότερα συμπεράσματα. Η έκταση του άρθρου δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 14 σελίδες.

Ενδιαφέρουσες περιπτώσεις: Σε αυτές παρουσιάζονται ενδιαφέρουσες, διδακτικές ή σπάνιες περιπτώσεις με κλινικές εκδηλώσεις που περιγράφονται για πρώτη φορά, περιπτώσεις με ιδιαίτερη επιστημονική αξία, καθώς και περιπτώσεις στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν νέες διαγνωστικές ή θεραπευτικές μέθοδοι, ή διατυπώνονται νέες απόψεις για την παθογένειά τους. Πρέπει να έχουν έκταση έως 5 σελίδες και να περιλαμβάνουν σύντομη εισαγωγή, περιγραφή της περίπτωσης με αντίστοιχη εικονογραφία ή πίνακες, συζήτηση και περιορισμένη βιβλιογραφία (10-15 βιβλιογραφικές αναφορές) ανάλογα με τη σημασία και μοναδικότητα του θέματος.

Κουίζ: Σε αυτά παρουσιάζεται μία ενδιαφέρουσα περίπτωση (μία απεικονιστική εξέταση, μία εργαστηριακή μέτρηση, ή άλλη διαγνωστική εξέταση) με σύντομο ιστορικό του ασθενούς και ζητείται η διαγνωστική σκέψη του αναγνώστη. Η απάντηση στο διαγνωστικό πρόβλημα δίνεται στο τέλος του τεύχους μαζί με σύντομη ανασκόπηση της βιβλιογραφίας με κατάλληλες βιβλιογραφικές αναφορές. Έχουν βραχεία έκταση και εκπαιδευτικό ενδιαφέρον.

Ξένες δημοσιεύσεις: Γράφονται από ξένο, διαπρεπή συγγραφέα κατόπιν συνεννόησης με τη συντακτική επιτροπή. Μεταφράζονται ή δημοσιεύονται στη γλώσσα του συγγραφέα με ευθύνη της συντακτικής επιτροπής.

Επίκαιρα θέματα: Σύντομη περιγραφή των τελευταίων απόψεων σε συγκεκριμένο θέμα. Πρόκειται για σύντομα άρθρα (4-5 σελίδες) που παρουσιάζουν τις τελευταίες απόψεις σε συγκεκριμένο θέμα.

Ενδιαφέρουσες δημοσιεύσεις: Κατόπιν πρόσκλησης ανατίθεται σε μέλος της ΕΕΜΜΟ να παρουσιάσει τα αποτελέσματα σημαντικών ερευνών τα οποία έχουν πρόσφατα δημοσιευθεί σε άλλα επιστημονικά περιοδικά ή έχουν ανακοινωθεί σε διεθνή συνέδρια.

Περιλήψεις, ενδιαφέρουσες ανακοινώσεις, προγράμματα συνεδρίων, σεμιναρίων, στρογγυλών τραπεζιών και συμποσίων.

ΤΡΟΠΟΣ ΥΠΟΒΟΛΗΣ

Όλα τα άρθρα υποβάλλονται στο ηλεκτρονικό ταχυδρομείο της ΕΕΜΜΟ (eemmo@otenet.gr) και στο ηλεκτρονικό ταχυδρομείο του ΟΣΤΟΥΝ (ostoun@eemmo.gr), ως συνημμένα αρχεία (κείμενο, πίνακες, εικόνες).

ΒΑΣΙΚΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ

Η γραμματοσειρά του άρθρου πρέπει να είναι Times New Roman, το μέγεθος της γραμματοσειράς δώδεκα (12) και το διάστιχο 1,5. Η αρίθμηση των σελίδων ξεκινά από την πρώτη σελίδα. Ο αριθμός της σελίδας θα πρέπει να αναγράφεται στο άνω δεξί μέρος της κάθε σελίδας.

Πρώτη σελίδα: Πρέπει να περιλαμβάνει:

1) τον τίτλο του άρθρου, ο οποίος πρέπει να είναι κατά το δυνατόν σύντομος (όχι περισσότερες από 20 λέξεις) και κατατοπιστικός.
2) το όνομα και επίθετο του κάθε συγγραφέα.
3) το όνομα των κλινικών, εργαστηρίων, τμημάτων στα οποία πραγματοποιήθηκε η εργασία.
4) το όνομα, τη διεύθυνση (φυσική και ηλεκτρονική) και το τηλέφωνο επικοινωνίας του συγγραφέα που είναι υπεύθυνος για την αλληλογραφία σχετικά με την εργασία.

Δεύτερη σελίδα: Πρέπει να περιλαμβάνει την περίληψη και τις λέξεις ευρετηριασμού (λέξεις κλειδιά) στα Ελληνικά. Η περίληψη πρέπει να είναι ουσιαστική και κατατοπιστική και να μην υπερβαίνει τις 250 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 του Index Medicus.

Τρίτη σελίδα: Πρέπει να περιλαμβάνει την περίληψη και τις λέξεις ευρετηριασμού (λέξεις κλειδιά) στα Αγγλικά, σε ακριβή, επιστημονική μετάφραση της Ελληνικής περίληψης και των όρων ευρετηριασμού.

Οι ακόλουθες σελίδες: Περιλαμβάνουν το κείμενο της εργασίας.

Τελευταία σελίδα: Πρέπει να περιλαμβάνει τη Βιβλιογραφία (λίστα βιβλιογραφικών αναφορών) και ακολούθως τις λεζάντες των εικόνων και πινάκων του άρθρου.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Οι βιβλιογραφικές αναφορές θα πρέπει να παρατίθενται στο κείμενο κατά σειρά αναφοράς, με αραβικούς αριθμούς, σε αγκύλες ([]), πριν τα σημεία στίξης. Για παράδειγμα, «.....διαβητικής κετοξέωσης [1].» ή «.....η σύγχρονη θεραπεία του γιγαντοκυτταρικού όγκου των οστών περιλαμβάνει την απόξεση [1], το denosumab [2], και ..... [3].». Η αναφορά σε περιλήψεις συνεδρίων (abstracts), «αδημοσίευτες παρατηρήσεις» (unpublished data), και «προσωπικής επικοινωνίας» (personal communication) θα πρέπει να αποφεύγονται καθώς δεν μπορεί να ελεγχθεί η εγκυρότητά τους. Η παράθεση των βιβλιογραφικών αναφορών στη λίστα στο τέλος του κειμένου θα πρέπει να είναι όπως ακριβώς αυτές αποδίδονται στο PubMed.

Παράδειγμα βιβλιογραφικής αναφοράς σε άρθρο:

Rupp T, Butscheidt S, Vettorazzi E, Oheim R, Barvencik F, Amling M, Rolvien T. High FGF23 levels are associated with impaired trabecular bone microarchitecture in patients with osteoporosis. Osteoporos Int. 2019 May 1. [Epub ahead of print]

Παράδειγμα βιβλιογραφικής αναφοράς σε άρθρο:

Wong RMY, Wong H, Zhang N, Chow SKH, Chau WW, Wang J, Chim YN, Leung KS, Cheung WH. The relationship between sarcopenia and fragility fracture-a systematic review. Osteoporos Int. 2019 Mar;30(3):541-553.

Παράδειγμα βιβλιογραφικής αναφοράς σε βιβλίο:

Mihalko MJ. Amputations of the hip and pelvis. In: Canale TS, Beaty JH (Eds). Campbell?s operative orthopaedics. 12th ed. Philadelphia: Mosby; 2013;651-658.

ΠΙΝΑΚΕΣ

Δακτυλογραφούνται όπως το άρθρο (γραμματοσειρά και διάστιχο) σε ξεχωριστή σελίδα ο καθένας. Αναφέρονται στο κείμενο και αριθμούνται διαδοχικά με αραβικούς αριθμούς σε παρενθέσεις. Πρέπει να συνοδεύονται από περιεκτική, σύντομη λεζάντα.

ΕΙΚΟΝΕΣ (σχήματα, φωτογραφίες)

Οι εικόνες μπορεί να είναι ασπρόμαυρες ή έγχρωμες και πρέπει να είναι υψηλής ανάλυσης (>150 dpi) ώστε να είναι δυνατή η ικανοποιητική απόδοσή τους σε ηλεκτρονική μορφή. Η χρήση κλινικών φωτογραφιών με αποκάλυψη μερική ή πλήρη του ασθενούς αντενδείκνυται για προστασία των προσωπικών δεδομένων. Εάν είναι απαραίτητο, μπορεί να δημοσιευθεί κλινική φωτογραφία μόνο με υποβολή στο περιοδικό έγγραφης συγκατάθεσης του ασθενούς για το σκοπό αυτό. Εάν μία εικόνα έχει προηγουμένως δημοσιευθεί θα πρέπει να συνοδεύεται από έγγραφη άδεια του εκδότη για επαναδημοσίευση της εικόνας. Στην περίπτωση αυτή, στη λεζάντα της εικόνας θα πρέπει να αναφέρεται η πηγή προέλευσης αυτής.

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΓΙΑ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗ – ΠΝΕΥΜΑΤΙΚΑ ΔΙΚΑΙΩΜΑΤΑ (copyright)

Τα άρθρα που υποβάλλονται στο ΟΣΤΟΥΝ θα αξιολογούνται για δημοσίευση από Επιτροπή Αξιολόγησης και θα δημοσιεύονται εφόσον ισχύουν οι ανωτέρω προϋποθέσεις και εφόσον τα αποτελέσματα ή το ίδιο το κείμενο δεν έχουν δημοσιευθεί και δεν έχουν υποβληθεί για δημοσίευση σε άλλο περιοδικό. Οποιαδήποτε εργασία δημοσιευθεί στο ΟΣΤΟΥΝ δεν μπορεί να αναδημοσιευθεί χωρίς τη γραπτή έγκριση του Διευθυντή Σύνταξης.