

ΟΣΤΟΥΝ

Έκδοση της Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης Μεταβολισμού των Οστών (ΕΕΜΜΟ)

Τόμος 32
Τεύχος 2
Απρίλιος-Μάιος-Ιούνιος 2025

ΟΣΤΟΥΝ

ΕΚΔΟΣΗ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΙΑΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ

ΤΡΙΜΗΝΙΑΙΑ ΕΚΔΟΣΗ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΙΑΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

Ανδρέας Μαυρογένης

ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

Παναγιώτης Αναγνωστής

ΒΟΗΘΟΙ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

Αικατερίνη Μπαβέλου

ΔΙΑΤΕΛΕΣΑΝΤΕΣ ΔΙΕΥΘΥΝΤΕΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

Γεώργιος Λυρίτης

Φωτεινή Παπαδοπούλου-Γκάσταρη

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Αθανάσιος Αναστασιάκης	Πολυζώης Μάκρας
Μαρία Γιαβροπούλου	Ηλίας Παναγιωτόπουλος
Χρήστος Γιαννακόπουλος	Στέργιος Πολύζος
Απόστολος Καραντάνας	Κωνσταντίνος Σταθόπουλος
Ευαγγελία Κασκάνη	Θεμιστοκλής Τεμεκονίδης
Ευαγγελία Καταξάκη	Συμεών Τουρνής
Χρήστος Κοσμιδής	Γεώργιος Τροβάς
Γεώργιος Λυρίτης	Ευστάθιος Χρονόπουλος

ISSN 1106 109X

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

EDITOR IN CHIEF

Andreas Mavrogenis

ASSOCIATE EDITOR

Panagiotis Anagnostis

ASSISTANT EDITORS

Catherine Bavelou

PAST EDITORS-IN-CHIEF

George Lyritis

Fotini Papadopoulou-Gastari

SCIENTIFIC COMMITTEE

Athanasios Anastasilakis	Polizois Makras
Maria Giavropoulou	Elias Panagiotopoulos
Christos Yiannakopoulos	Stergios Polyzos
Apostolos Karantanas	Konstantinos Stathopoulos
Evagelia Kaskani	Themistocles Temekonidis
Evagelia Kataxaki	Symeon Tourmis
Christos Kosmidis	Georgios Trovas
Georgios Lyritis	Efstathios Chronopoulos

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

DTP: ΥΛΟΝΟΜΗ, Τηλ. 210 2846530

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΕΕΜΜΟ 2025-2026

ΠΡΟΕΔΡΟΣ

Συμεών Τουρνής

ΑΝΤΙΠΡΟΕΔΡΟΣ

Μιχαήλ Ποτούπνης

ΓΕΝΙΚΟΣ ΓΡΑΜΜΑΤΕΑΣ

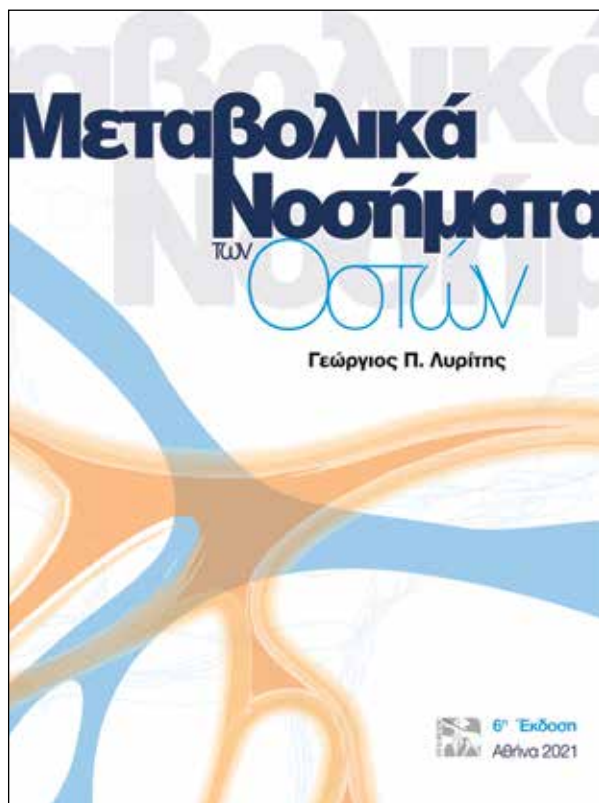
Αθανάσιος Αναστασιάκης

ΤΑΜΙΑΣ

Ανδρέας Μαυρογένης

ΜΕΛΗ

Σουζάνα Γαζή
Άρτεμις Δουλγεράκη
Κωνσταντίνα Ζουπίδου





ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Τόμος 32, Τεύχος 2, Απρίλιος-Μάιος-Ιούνιος 2025

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΕΙΣ

Νεανική νόσος Paget: ανασκόπηση με εστίαση στις
στοματικές και κρανιοπροσωπικές εκδηλώσεις και
στην οδοντιατρική τους διαχείριση
N. Κυβεντίδης και συν. 33

Σύνδρομο Μυοπεριτοναϊκού Πόνου
N. Γαλανόπουλος 52

ΚΟΥΪΖ

Ποια η διάγνωση και θεραπεία;
Ασθενής 11 ετών με αυχεναλγία και αιμωδίες άνω
άκρων άμφω
Αικ. Μπαβέλου και συν. 66

Οδηγίες προς τους συγγραφείς 70

REVIEWS

Juvenile Paget Disease: a review focusing on
dental and craniofacial manifestations and their
management
N. Kyventidis et al. 33

Myofascial Pain Syndrome
N. Galanopoulos 52

QUIZ

What is the diagnosis and treatment?
An 11yo patient with neck pain and hand numbness
E. Bavelou et al. 66

Instructions to authors 70

Ποια η διάγνωση και θεραπεία; Ασθενής 11 ετών με αυχέναλγία και αιμωδίες άνω άκρων άμφω

ΑΙΚ. ΜΠΑΒΕΛΟΥ, Ε. ΚΑΛΛΙΑΜΒΑΚΟΥ, Γ. ΤΑΓΑΡΗΣ
Γενικό Νοσοκομείο Παίδων Πατρών «Καραμανδάνειο»

What is the diagnosis and treatment? An 11yo patient with neck pain and hand numbness

E. BAVELOU, E. KALLIAMVAKOU, G. TAGARIS
Pediatric General Hospital of Patras, Karamandaneio

(συνέχεια στη σελίδα 66)



Νεανική νόσος Paget: ανασκόπηση με εστίαση στις στοματικές και κρανιοπροσωπικές εκδηλώσεις και στην οδοντιατρική τους διαχείριση

N. ΚΥΒΕΝΤΙΔΗΣ¹, Λ. ΚΑΛΠΑΚΗΣ², Σ.Α. ΠΟΛΥΖΟΣ³

¹Ειδικός Χειρουργός Στόματος, Χειρουργός Οδοντίατρος, Θεσσαλονίκη

²Χειρουργός οδοντίατρος, Θεσσαλονίκη

³Αναπληρωτής Καθηγητής, Α' Εργαστήριο Φαρμακολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

Περίληψη

Εισαγωγή: Η νεανική νόσος Paget (juvenile Paget disease, JPD) είναι ένα σπάνιο κληρονομούμενο μεταβολικό νόσημα των οστών, χαρακτηριζόμενο από σημαντικά αυξημένη αλκαλική φωσφατάση, σκελετικές ανωμαλίες, οστικό άλγος, κατάγματα χαμηλής βίας, αμφιβληστροειδοπάθεια και απώλεια ακοής. Σημαντικός αριθμός ευρημάτων εντοπίζεται στη στοματική και κρανιοπροσωπική περιοχή. Η βέλτιστη οδοντιατρική διαχείριση της νόσου απαιτεί διερεύνηση της φυσιολογικής της ετερογένειας. **Μεθοδολογία:** Έπειτα από συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας ανακλήθηκε το σύνολο των αναφερόμενων περιστατικών JPD με γνωστούς γονότυπους. Αναλύθηκαν οι γονότυποι και φαινότυποι της νόσου, τα αναφερόμενα στοματικά και κρανιοπροσωπικά ευρήματα ανά φαινότυπο και η πιθανή αιτιοπαθογένειά τους, ενώ αναπτύχθηκαν προτάσεις για την οδοντιατρική διαχείριση της νόσου. **Αποτελέσματα:** Εντοπίστηκαν 34 μελέτες, όπου αναφέρονται 20 γνωστοί γονότυποι της νόσου κατανεμημένοι σε 33 ασθενείς και 4 φαινότυπους. Η πλειονότητα αφορά δυσλειτουργία του άξονα RANK/RANKL/OPG, λόγω ελλειπούς ή δυσλειτουργικής οστεοπροτεγερίνης (osteoprotegerin, OPG), έπειτα από μετάλλαξη του γονιδίου *TNFRSF11B* (φαινότυπος JPD1) και δευτερευόντως μεταλλάξεις των *TNFRSF11A* (JPD2), *Sp7/Osterix* (JPD4) ή αγνώστων προς το παρόν γονιδίων (JPD3 και άλλες περιπτώσεις). Σημαντικός αριθμός ασθενών προέρχεται από τον Ελλαδικό χώρο και την ευρύτερη περιοχή της Μεσογείου. **Συμπεράσματα:** Ασθενείς με ελλειπή ή δυσλειτουργική OPG (JPD1) εμφανίζουν συχνά καθυστέρηση της ανατολής των δοντιών. Οι περισσότεροι ασθενείς λαμβάνουν υψηλές δόσεις διφωσφονικών φαρμάκων, χωρίς να αναφέρονται περιστατικά οστεονέκρωσης γνάθου. Παρατηρούνται σκληρωτικές γνάθοι και υποπλασία των παρραρινίων κόλπων. Σποραδικά εμφανίζονται οδοντικές δυσπλασίες και συγκλεισιακή δυσαρμονία. Σημαντική είναι η αναγνώριση και διαχείριση πιθανής συνοδούς αναπηρίας, λόγω μειωμένης κινητικής, ακουστικής ή οπτικής ικανότητας, ιδιαίτερα σε παιδιατρικούς ασθενείς. Αναμένονται σημαντικές χειρουργικές ιδιαιτερότητες, λόγω ασυνήθους ανατομίας και φυσιολογίας.

Λέξεις κλειδιά: Αλκαλική φωσφατάση, Νεανική νόσος Paget, Οστεοπροτεγερίνη, Οστικός ανασχηματισμός, Νόσοι οδόντων, Ανωμαλίες στοματογοναθικού συστήματος, Οστεοσκληρυνση, Διφωσφονικά

Juvenile Paget Disease: a review focusing on dental and craniofacial manifestations and their management

N. KYVENTIDIS¹, L. KALPAKIS², S.A. POLYZOS³

¹Oral Surgeon, Dental Surgeon (DDS), MSc, Thessaloniki, Greece

²Dental Surgeon (DDS), Thessaloniki, Greece

³Associate Professor, First Laboratory of Pharmacology, School of Medicine, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece

Summary

Introduction: Juvenile Paget disease (JPD) is a rare inherited disorder of bone metabolism, characterized by elevated alkaline phosphatase, skeletal abnormalities, bone pain and low-energy fractures, retinopathy and hearing loss. A significant number of findings are localized in the oral and craniofacial region. Developing recommendations regarding its dental management require investigation of its physiological heterogeneity. **Methods:** After a systematic review of the literature, all reported cases of JPD with known genotypes were retrieved. The genotypes and phenotypes of the disease, the reported oral and craniofacial findings per phenotype and their possible etiology were analyzed, while recommendations for the dental management of the disorder were developed. **Results:** Thirty-four studies were identified, reporting 20 known genotypes of the disease distributed among 33 patients and 4 phenotypes. The majority concern dysfunction of the RANK/RANKL/OPG axis, due to lack of or dysfunctional osteoprotegerin (OPG) following mutation in the *TNFRSF11B* gene (phenotype JPD1) and secondarily mutations of *TNFRSF11A* (JPD2), *Sp7/Osterix* (JPD4) or currently unknown genes (JPD3 and other cases). A significant number of patients come from Greece and the wider Mediterranean region. **Conclusions:** Patients with lack of or dysfunctional OPG (JPD1) often present delayed tooth eruption. Most patients receive high doses of bisphosphonates, without reports of medication-related osteonecrosis of the jaw. Sclerotic jaws and paranasal sinus hypoplasia are reported. Dental malformations and occlusal disharmony are sporadically reported. Recognition and management of possibly concomitant disability due to reduced motor, auditory or visual ability are important, especially in pediatric patients. Surgical peculiarities due to irregular anatomy and physiology should be anticipated.

Keywords: Alkaline phosphatase, Juvenile Paget disease, Osteoprotegerin, Bone turnover, Bone remodeling, Tooth diseases, Stomatognathic abnormalities, Osteosclerosis, Bisphosphonates

Εισαγωγή

Η νεανική νόσος Paget (Juvenile Paget Disease, JPD, κωδικός OMIM #239000 [1]) είναι εξαιρετικά σπάνια νόσος, που αφορά συνήθως τον άξονα receptor activator of nuclear factor kappa-B (RANK) [2] / RANK ligand (RANKL) [3] / οστεοπροτεγερίνη (osteoprotegerin, OPG) [4], κληρονομούμενη με τον αυτοσωμικό υπολειπόμενο τύπο. Πρώτη φορά αναφέρθηκε το 1956 [5], ενώ το 1958 διαγνώστηκε από Έλληνες ερευνητές ετεροζυγώτης ασθενής με ηπιότερη νόσο [6]. Το γενετικό υπόβαθρο της νόσου αποκαλύφθηκε από τους Cundy και συν. το 2002 [7], με την πρώτη αναφορά ασθενούς με ομόζυγη μετάλλαξη του γονιδίου *TNFRSF11B* και φαινότυπο JPD. Έκτοτε δημοσιεύονται περιπτώσεις ασθενών με JPD αποδιδόμενες σε διάφορες μεταλλάξεις ενώ ταυτόχρονα περιγράφεται φαινοτυπική ετερογένεια.

Η κλινική εικόνα της νόσου περιλαμβάνει σκελετικές διαταραχές, οστικό άλγος, οστικές παραμορφώσεις (π.χ. μακροκεφαλία, παραμορφώσεις των μακρών οστών, βαρελοειδής θώρακας), κατάγματα χαμηλής βίας, κοντό ανάστημα, αλλά και εξωσκελετικές διαταραχές, όπως η απώλεια της ακοής, που ενδέχεται να οδηγήσει σε κώφωση, αμφιβληστροειδοπάθεια που ενδέχεται να οδηγήσει σε τύφλωση,

αγγειακές επαμβεστώσεις και αγγειακά ανευρύσματα (συνήθως των έσω καρωτίδων) [8–11]. Σποραδικά αναφέρεται επίσης καθυστερημένη κινητική ανάπτυξη. Χαρακτηριστική είναι η σημαντική αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης του ορού, που αντανάκλα την αύξηση του ρυθμού οστικής ανακατασκευής [8]. Οι ασθενείς με JPD γεννιούνται συνήθως με φυσιολογικό φαινότυπο και εκδηλώνουν τη νόσο στην βρεφική ή παιδική ηλικία. Η εξέλιξή της είναι προοδευτική, ενώ ο φαινότυπος και η βαρύτητα ποικίλλουν [12]. Ορισμένες από τις βλάβες εντοπίζονται σε ανατομικές περιοχές οι οποίες ελέγχονται σε μία τυπική οδοντιατρική εξέταση, ενώ μεταξύ των αναφερόμενων ευρημάτων περιλαμβάνονται οδοντικές ανωμαλίες [13,14].

Η JPD αποτελεί ξεχωριστή νοσολογική οντότητα από την νόσο Paget των οστών, η οποία αποτελεί τη δεύτερη συχνότερη, μετά την οστεοπόρωση, νόσο του μεταβολισμού των οστών [15].

Ασθενείς με JPD εμφανίζουν σημαντικό αριθμό εκδηλώσεων στο στοματογναθικό και κρανιοπροσωπικό σύστημα. Λόγω της σπανιότητας της νόσου και της αναμενόμενης έλλειψης κατευθυντήριων οδηγιών, η οδοντιατρική διαχείρισή της απαιτεί συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας. Επίσης, η

νόσος JPD δύναται να αποτελέσει μοντέλο μελέτης του ρόλου των σχετιζόμενων γονιδίων στην ανάπτυξη και λειτουργία του ανθρώπινου στοματογναθικού συστήματος.

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η συστηματική ανασκόπηση των επιβεβαιωμένων περιστατικών της JPD, προς αναγνώριση των στοματογναθικών και κρανιοπροσωπικών εκδηλώσεών της, με βάση τις οποίες θα προταθεί σχετική διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση. Δευτερεύων στόχος είναι η αναγνώριση ευρημάτων σχετικών με την συμμετοχή του γενετικού παράγοντα της νόσου στην ανάπτυξη και φυσιολογία του στοματογναθικού συστήματος.

Μεθοδολογία

Πραγματοποιήθηκε αρχικά πιλοτική αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων PubMed, OMIM, NIH Genetic Testing Registry, Genetic Home Reference και NIH GARD και ακολούθησε η συστηματική ανασκόπηση μικρού δείγματος ερευνών, ώστε να προετοιμαστεί το ερευνητικό πρωτόκολλο. Μετά την ανασκόπηση του αρχικού δείγματος της πιλοτικής μελέτης δημιουργήθηκαν φόρμες εξαγωγής δεδομένων.

Δεδομένης της σπανιότητας της νόσου, αποφασίστηκε η συμπερίληψη όλων των τύπων των μελετών. Επειδή το γενετικό υπόβαθρο της νόσου έγινε γνωστό το 2002 και λόγω της σημαντικής αλληλοεπικάλυψης των φαινοτύπων της συγκεκριμένης νόσου με άλλες μεταβολικές νόσους των οστών, οι οποίες δρουν επί του ίδιου μηχανισμού [7,13], αποφασίστηκε να συμπεριληφθούν πρωτίστως μελέτες οι οποίες δημοσιεύθηκαν από το 2002 και μετά.

Στρατηγική αναζήτησης

Πραγματοποιήθηκε ανεξάρτητα από δύο ερευνητές (NK, ΛΚ) ηλεκτρονική αναζήτηση στις βάσεις PubMed, Google Scholar και Cochrane library στις 8 Νοεμβρίου 2024. Χρησιμοποιήθηκαν συνδυασμοί διαφόρων όρων οι οποίοι προέκυψαν από την πιλοτική αναζήτηση. Η νόσος JPD παρουσιάζεται στη βιβλιογραφία με διάφορες ονομασίες, όπως juvenile Paget disease, JPD, hyperostosis corticalis deformans juvenilis, (hereditary) hyperphosphatasia, familial idiopathic hyperphosphatasemia και (familial) chronic congenital idiopathic osteoectasia. Όλες οι ονομασίες συμπεριελήφθησαν ως όροι αναζήτησης. Η ανασκόπηση των μελετών έγινε αρχικά με βάση τον τίτλο και την περίληψη και ακολούθως με

βάση το πλήρες κείμενο των επιλεγμένων εργασιών. Στις περιπτώσεις διαφωνίας μεταξύ των ερευνητών, επιτεύχθηκε ομοφωνία μετά από εκτενή συζήτηση. Μελέτες που δεν ικανοποιούσαν ένα ή περισσότερα από τα κριτήρια επιλογής αποκλείστηκαν.

Αναζητήθηκαν ακόμη σχετικές μελέτες στις αναφορές των επιλεγμένων μελετών. Κατά την αξιολόγηση των πλήρων κειμένων των άρθρων αποφασίστηκε να συμπεριληφθούν επιπρόσθετα όσες μελέτες δημοσιεύθηκαν προ του 2002 εφόσον ο γονότυπος των ασθενών προσδιορίσθηκε σε μεταγενέστερες μελέτες (μετά το 2002) ή περιλάμβαναν σημαντικά ευρήματα. Αξίζει να αναφερθεί ότι οι περισσότερες αναφερόμενες περιπτώσεις ασθενών με JPD (περίπου 60) αφορούν μελέτες προ του 2002. Μετά την αρχική αναζήτηση (8 Νοεμβρίου 2024), η σχετική βιβλιογραφία ελεγχόταν περιοδικά για τη δημοσίευση νέων περιστατικών έως την υποβολή του παρόντος άρθρου.

Κριτήρια επιλογής

Ως μοναδικό κριτήριο επιλογής τέθηκε οποιοσδήποτε τύπος μελέτης αναφέρεται στη νόσο JPD με γονοτυπική επιβεβαίωση.

Τα κριτήρια αποκλεισμού ήταν: μελέτες σε ζώα, expert's opinion και άρθρα προγενέστερα του 2002 με άγνωστο τον γονότυπο των ασθενών.

Εξαγωγή των δεδομένων

Η εξαγωγή των δεδομένων πραγματοποιήθηκε εντός προκαθορισμένης φόρμας. Εξήχθησαν το φύλο των ασθενών, η προέλευση, η ηλικία κατά τη διάγνωση και κατά τη μελέτη, ο γονότυπος και ο φαινότυπος, το οικογενειακό ιστορικό, οι εκδηλώσεις της νόσου στο στοματογναθικό σύστημα, στον σκελετό κεφαλής και του τραχήλου, καθώς και οι χορηγούμενες θεραπευτικές αγωγές.

Ανάλυση των δεδομένων

Οι μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση είναι κυρίως αναφορές περιστατικών (case reports ή case series). Για να συνοψιστούν τα ευρήματα οι μελέτες ομαδοποιήθηκαν ανά αναφερόμενο ασθενή στους πίνακες εξαγωγής δεδομένων, ενώ για μπορούν να συγκριθούν μεταξύ τους οι διάφορες μορφές με τις οποίες εκδηλώνεται η νόσος, τα ευρήματα ομαδοποιήθηκαν ανά γονότυπο και ταξινομήθηκαν ανά φαινότυπο και βαρύτητα. Άλλοι παράγοντες οι οποίοι μπορεί να έχουν ρόλο στην εμφάνιση και την

Πίν. 1. Σύνοψη των στοματικών και κρανιοπροσωπικών εκδηλώσεων της JPD ανά φαινότυπο και βαρύτητα.

Φαινότυπος	Μετάλλαξη	Στοματικές εκδηλώσεις	Κρανιοπροσωπικές και τραχηλικές εκδηλώσεις
JPD1 μεγάλης βαρύτητας [9,10,12,18–21,28–32,39,42,117] (14 περιπτώσεις)	Ομόζυγη σε εξόνιο 1, 2 ή 3 ή ολική διαγραφή του <i>TNFRSF11B</i> («Navajo»)	Καθυστερήση της ανατολής των δοντιών [12,27] (ασθενής 1) Καθυστερημένη οδοντική ανάπτυξη [12] (ασθενείς D2, E3, F2) Φυσιολογική οδοντοφυΐα [20,26,42] Σπάνια αναφέρονται: Εκτεταμένοι τερηδονισμοί δοντιών [21] Πρόωρη απώλεια δοντιών [12,39]	Κρανιακή δυσμορφία Μακροκεφαλία ή βραχυκεφαλία, κρανιοσυστοσέωση Πάχυνση του κρανίου, με ευρύ διπλοϊκό χώρο και διάχυτη σκλήρυνση, ιδιαίτερα στη βάση Εικόνα δίκην θολής υάλου (ground glass) ή δίκην βάμβακος (cotton wool) στον θόλο του κρανίου Απώλεια πνευματισμού ή υποπλασία των παραρρινίων κόλπων Κοντός τράχηλος με περιορισμό στην κίνηση του αυχένα Ανευρύσματα της έσω καρωτίδας Δυσπλασία του έσω ωτός, ωπική οστεοποίηση Αμφιβληστροειδοπάθεια
JPD1 μέσης βαρύτητας [7,12,20,31,33–35] (6 περιπτώσεις)	Ομόζυγη σε εξόνιο 2 ή 3 του <i>TNFRSF11B</i> (περιλαμβάνει την «Ιβηρική»)	Καθυστερημένη οδοντική ανάπτυξη [12] (ασθενείς A3, A5, A8, B2) [41] Φυσιολογική οδοντοφυΐα [7,12]	Μακροκεφαλία Σημαντική πάχυνση του θόλου ή της βάσης του κρανίου Εικόνα κρανίου δίκην βάμβακος (cotton wool) Βαρκοΐα με προσδευτική κώφωση Στένωση του έσω ακουστικού πόρου Αμφιβληστροειδοπάθεια
JPD1 μέτριας/ήπιας βαρύτητας [6,12,20,26,36–38,40,45] (5 περιπτώσεις)	Ομόζυγη στο εξόνιο 5 του <i>TNFRSF11B</i> («Βαλκανική»)	Φυσιολογική ανάπτυξη οδοντοφυΐας [26,36] Ευρείες γνάθοι με πάχυνση του φλοιώδους πετάλου της κάτω γνάθου [26,36] Σπάνια αναφέρονται: Συγκλεισιακή δυσαρμονία [36]	Πάχυνση του κρανίου και εικόνα δίκην βάμβακος (cotton wool) Επέκταση και σκλήρυνση της κρανιακής βάσης Σταδιακή διόγκωση του κρανίου Ωπική οστεοποίηση, προσδευτική απώλεια ακοής Αμφιβληστροειδοπάθεια
JPD1 ήπιας βαρύτητας [22–27] (2 περιπτώσεις)	Σωρευτικές ετερόζυγες μεταλλάξεις εντός του <i>TNFRSF11B</i>	Ανωμαλίες της κάτω γνάθου Φυσιολογική οδοντοφυΐα Λευκές κηλίδες στην αδαμαντίνη	Παρόμοιες, αλλά σημαντικά ηπιότερες από τις παραπάνω υπομορφές της JPD1 Αμφιβληστροειδοπάθεια
Άλλες μη ταξινομημένες περιπτώσεις JPD με γενετικό έλεγχο [12] (ασθενείς G3, H3, I1, 3 περιπτώσεις)	Διάφορες ετερόζυγες ή ομόζυγες μεταλλάξεις εγγύς αλλά εκτός του <i>TNFRSF11B</i>	Πρόωρη απώλεια δοντιών [12] (ασθενής G3)	Παρόμοιες με τις παραπάνω υπομορφές της JPD1

Πίν. 1. (Συνέχεια από την προηγούμενη σελίδα).

Φαινότυπος	Μετάλλαξη	Στοματικές εκδηλώσεις	Κρανιοπροσωπικές και τραχηλικές εκδηλώσεις
JPD2 [43] (1 περίπτωση)	Ετερόζυγη εντός του TNFRSF11A	Φυσιολογικοί χρόνοι ανατολής και διάπλωσης δοντιών Ευρείες απορροφητικές βλάβες των δοντιών με πρόωρη ανώδυνη απώλεια της νεογιλής οδοντοφυΐας Επώδυνη απώλεια του μικτού και μόνιμου φραγμού, συνοδεία κινητικότητας, οστικής διήθησης επί των απορροφητικών βλαβών και υπεροστεΐωσης Υποπλαστικές και δυσπλαστικές βλάβες οδοντικών σπερμάτων και δοντιών Προοδευτική ολική απώλεια της οδοντοφυΐας στην εφηβεία	Πάχυνση του κρανίου, με ευρύ διπλοϊκό χώρο και διάχυτη σκλήρυνση, ιδιαίτερα στην βάση Δυσπλασία του έσω ωτός, κώφωση
JPD3 [19,44] (1 περίπτωση)	Άγνωστες μεταλλάξεις	Καθυστέρηση της ανατολής των νεογιλών και μόνιμων δοντιών Δυσπλασίες δοντιών Συγκλεισιακή δυσαρμονία Ατελής μόνιμος φραγμός Ευρεία φλοιώδης μοίρα της κάτω γνάθου	Φυσιολογικό κρανίο στην προσχολική ηλικία με ελαφρά σκλήρυνση της βάσης στην ενηλικίωση Σκλήρυνση της αυχενικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης
JPD4 [16,56] (1 περίπτωση)	Ετερόζυγη μετάλλαξη εντός του <i>Sr7</i>	Δεν αναφέρεται ο χρόνος ανατολής των δοντιών Φυσιολογική κροταφογναθική διάρθρωση Σύγκλειση τάξης II κατά Angle, με αυξημένη κατακόρυφη υπερκάλυψη, χωρίς συνωπισμό ή σταυροειδή σύγκλειση αλλά με περιστροφές δοντιών Δυσπλαστικά δόντια με υποπλαστικές κατά μήκος (< 1/3 του φυσιολογικού) ρίζες δοντιών και αποστρογγυλεμένα ακρορρίζια Φυσιολογική απόχρωση αδαμαντίνης Πολύ λεπτοί ή ελλείποντες ριζικοί σωλήνες και πολφικοί θάλαμοι Έγκλειστα δόντια Διευρυμένοι περιοδοντικοί σύνδεσμοι με βαθείς θυλάκους Οστεοσκληρωτική άνω και κάτω γνάθος με ευρεία φλοιώδη μοίρα	Ακροκεφαλία, ευρύ μέτωπο με υπερκογχική προπέτεια Υπερπλορισμός Οστεοσκληρωτικό, υπεροστωτικό κρανίο με παχύ διπλοϊκό χώρο και μικρές ακτινοδισαυαστικές περιοχές Ανεπτυγμένοι παραρρίνιοι κόλποι με οστεοσκληρωτικές βλάβες εντός των μετωπιαίων κόλπων και υποπλαστικά ιγμόρεια άντρα.

πορεία της νόσου, όπως η τεκμηριωμένη συγγένεια των γονέων έχουν συμπεριληφθεί.

Αποτελέσματα

Μέσω της αναζήτησης εντοπίστηκαν 34 εργασίες κατάλληλες για εξαγωγή δεδομένων. Καταγράφηκαν και συνοψίστηκαν τα ευρήματα όλων των ασθενών ανά γονότυπο της νόσου και οι κύριες κλινικές εκδηλώσεις κάθε φαινοτύπου της JPD ανά βαρύτητα (Πίνακας 1), καθώς και όσες θεραπευτικές αγωγές έχουν εφαρμοστεί για τον έλεγχο των εκδηλώσεων της νόσου (Πίνακας 2).

Παρότι στη βιβλιογραφία αναφέρεται ασθενής με μετάλλαξη του γονιδίου *Sr7* (γνωστό και ως *Osterix* ή *Osx*) ως φαινότυπος JPD4 [16], η διεύρυνση της αναζήτησης οδηγεί στη διαπίστωση πως υπάρχει

επαρκής αριθμός περιστατικών με μεταλλάξεις του σχετικού γονιδίου και φαινοτυπικές εκδηλώσεις οι οποίες δύνανται πιθανόν να ταξινομηθούν ως ξεχωριστές νοσολογικές οντότητες [17]. Για τον λόγο αυτό, αποφασίστηκε να μην συμπεριληφθούν οι σχετικές περιπτώσεις στην παρούσα ανασκόπηση, παρότι μελλοντικά μπορεί να αποδειχθεί πως ορισμένες μεταλλάξεις του γονιδίου *Sr7* μπορεί να προκαλούν νόσο η οποία αλληλεπικαλύπτεται φαινοτυπικά με την JPD.

Συζήτηση

Συχνότητα εμφάνισης της νόσου

Τα αποτελέσματα επιβεβαιώνουν πως η JPD είναι εξαιρετικά σπάνια νόσος, με μόλις 33 περιπτώσεις

Διφωσφονικά	Αναστολείς RANKL	Άλλα
Αλενδρονάτη po [16,20,33] Επιδρονάτη po ■ [20] Ζολεδρονικό οξύ iv [21,29,37,38] Ιμπανδρονάτη iv ● [33] Παμιδρονάτη iv [20,21,28,29,31–34,36,43] Παμιδρονάτη po [41] Ρισεδρονάτη po [20,37,38]	Δενοσουμάμπη [21,28,29,38,40]	Ανασυνδυσασμένη OPG ● [34] Καλσιπονίνη ■ [18,20,23,37,38,42,44,56]
●: πειραματικές με περισσασιακή αναφορά, ■: εγκαταλελειμμένες		

Πίν. 2. Σύνοψη των αναφερόμενων θεραπευτικών μέσων για την διαχείριση ασθενών με JPD.

Βαρύτητα	Ήπια	Μέτρια	Μεγάλη
Ηλικία αναγνώρισης σκελετικής δυσμορφίας	>2 έτη	>2 έτη	<18 μηνών
Περπάτημα	Φυσιολογικό	Έναρξη σε φυσιολογική ηλικία, δυσχεραίνεται με την ανάπτυξη	Δεν επιτυγχάνεται ή καθυστερεί ή δεν διατηρείται μετά τα 5 έτη
Ύψος	Φυσιολογικό	< 3ης εκατοστιαίας θέσης	< 3ης εκατοστιαίας θέσης

Πίν. 3. Ταξινόμηση της βαρύτητας της JPD κατά Chong και συν. [12].

ασθενών με μελετημένο γονότυπο. Ο συνολικός αναφερόμενος αριθμός στην βιβλιογραφία ως το 2018 ήταν περίπου 80 [8]. Με βάση αυτό, η διενέργεια τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών για την νόσο θεωρείται μη ρεαλιστική.

Συσχέτιση της αιτιοπαθογένειας με τον φαινότυπο και τη βαρύτητα της νόσου

Με βάση το γενετικό υπόβαθρο περιγράφονται τέσσερις φαινότυποι της JPD. Η νόσος σχετίζεται κατά κύριο λόγο με αδρανοποιητικές μεταλλάξεις στο γονίδιο *TNFRSF11B* (φαινότυπος JPD1). Οι JPD2, JPD3, JPD4 αποτελούν εξαιρετικά σπάνιους φαινοτύπους της νόσου.

Φαινότυπος JPD1

Ο φαινότυπος JPD1 οφείλεται κυρίως σε ομόζυγες, αδρανοποιητικές μεταλλάξεις του γονιδίου

TNFRSF11B, το οποίο κωδικοποιεί την OPG. Από την αναζήτηση ανευρέθησαν συνολικά 18 γονότυποι. Δύο γονότυποι τριών ασθενών αφορούν απαλοιφή του γονιδίου *TNFRSF11B* με επακόλουθη πλήρη έλλειψη OPG [10,18–21], ενώ οι υπόλοιποι αναφέρονται σε δυσλειτουργική OPG [6,7,12,20–42].

Οι μεταλλάξεις εντοπίζονται κυρίως εντός των εξονίων 1 ως 3, τα οποία κωδικοποιούν τις πλούσιες σε κυστεΐνη περιοχές της πρωτεΐνης, με συχνότερο το εξόνιο 2. Οι μεταλλάξεις οδηγούν σε αντικατάσταση αμινοξέων της πολυπεπτιδικής αλυσίδας ή πρόωρο τερματισμό της, καθώς και σε διαταραχή στους δισουλφιδικούς δεσμούς του μορίου, προκαλώντας ελαττωμένη συνάφεια σύνδεσης με το RANKL. Τέτοιες μεταλλάξεις παρατηρούνται σε 13 γονοτύπους 17 ασθενών και σχετίζονται συνήθως με μέσης και μεγάλης βαρύτητας φαινότυπο [7,12,20,21,28–35]. Η μία από τις περιπτώσεις αναφέρεται σε Κυπριακής

καταγωγής ασθενή [9,20].

Σε 5 περιπτώσεις της λεγόμενης «Βαλκανικής μετάλλαξης», η οποία εντοπίζεται στην Ελλάδα και την Κροατία, αναφέρεται μετάλλαξη του εξονίου 5 του γονιδίου *TNFRSF11B*, το οποίο κωδικοποιεί το καρβοξυτελικό άκρο της OPG και φαίνεται να προκαλεί δυσχέρεια στον ομοδιμερισμό της πρωτεΐνης [6,12,20,26,36–38]. Η δυσχέρεια αυτή φαίνεται πως επιτρέπει ένα βαθμό λειτουργικότητας και σχετίζεται με φαινότυπο ήπιας ή μέσης βαρύτητας.

Δύο περιπτώσεις ιδιαίτερα ήπιας JPD1 αποδίδονται σε ήπια δυσλειτουργία της OPG έπειτα από συσσωρευτικές ετερόζυγες μεταλλάξεις εντός του γονιδίου *TNFRSF11B* [22–27].

Η βαρύτητα του φαινοτύπου φαίνεται να ποικίλλει ανάμεσα σε ομόζυγους ασθενείς με την ίδια μετάλλαξη [12,26], αλλά εμφανίζει κατά κανόνα σχετική ομοιογένεια ενδοοικογενειακά [12], ενώ φαίνεται να τροποποιείται από την πρώιμη έναρξη θεραπευτικής αγωγής [33]. Η ταξινόμηση ανά βαρύτητα για την JPD1 έχει προταθεί από τους Chong και συν. [12] (Πίνακας 3) και φαίνεται να πλεονεκτεί, καθώς δεν μεταβάλλεται από αλλαγές της κλινικής πορείας της νόσου έπειτα από την έναρξη θεραπευτικής αγωγής. Κάθε γονότυπος σχετίζεται με διαφορετική βαρύτητα της νόσου, η οποία στις ομόζυγες μεταλλάξεις είναι μεγαλύτερη όσο αυξάνει το μέγεθος της βλάβης της OPG [12,31].

Φαινότυποι JPD2, JPD3, JPD4

Η JPD2 είναι ο μόνος φαινότυπος της JPD που οφείλεται σε ετερόζυγη μετάλλαξη του γονιδίου *TNFRSF11A*, η οποία προκαλεί υπερέκφραση του υποδοχέα RANK, πιθανώς κληρονομείται με αυτοσωμικό επικρατή χαρακτήρα και εμφανίζει σημαντική αλληλοεπικάλυψη της κλινικής του εικόνας με άλλες νόσους που οφείλονται σε μετάλλαξη του ίδιου γονιδίου [14,43]. Αναφέρεται μόνο μία επιβεβαιωμένη περίπτωση του φαινοτύπου αυτού, με τους συγγραφείς να πιθανολογούν πως η συνύπαρξη μη παθολογικού πολυμορφισμού της OPG συμβάλλει στην εκδήλωση φαινοτύπου της JPD [6]. Ο φαινότυπος JPD3 έχει άγνωστη γενετική βάση και ομοιάζει σκελετικά ως ήπια JPD1 με βαρύτερο όμως οδοντικό φαινότυπο [19,44]. Ο φαινότυπος JPD4 αποδίδεται σε ετερόζυγη μετάλλαξη του γονιδίου *Sr7* [20].

Άλλες μη ταξινομημένες περιπτώσεις JPD

Τρεις περιπτώσεις μη ταξινομημένων ασθενών με JPD συσχετίζονται με ετερόζυγες μεταλλάξεις σε εστίες εντός και εγγύς του γονιδίου *TNFRSF11B* (περιπτώσεις G3, H3, I1 από Chong και συν.) [12] (Πίνακας 1). Ο ακριβής μηχανισμός πρόκλησης της νόσου στις περιπτώσεις αυτές, όπως και στην JPD3, είναι άγνωστος. Το γεγονός αυτό σε συνδυασμό με την διαφορετική κλινική βαρύτητα περιπτώσεων με κοινό γονότυπο [12,39,40] υποδεικνύουν την πιθανή ύπαρξη κι άλλων παραγόντων οι οποίοι μπορεί να επηρεάζουν τη βαρύτητα της νόσου, καθώς και την πιθανότητα να ανήκουν σε άλλες νοσολογικές οντότητες.

Ο ρόλος της πληθυσμιακής εγγύτητας

Η συγγένεια των γονέων φαίνεται να συμβάλλει στην εμφάνιση της νόσου. Αναφέρονται περιπτώσεις ομόζυγων μεταλλάξεων με γονείς χωρίς προφανή συγγένεια, αλλά προέλευση από πληθυσμιακή ομάδα με μικρό αριθμό αρχικών ατόμων τα οποία περιλαμβάνουν φορέα της μετάλλαξης (γενετική στενωπός ή bottleneck population), όπως οι ιθαγενείς Αμερικανοί Navajo [19]. Παρατηρείται ότι οι φαινότυποι ατόμων εντός της ίδιας οικογενείας μπορεί να ομοιάζουν σημαντικά, ενώ τα ετερόζυγα αδέρφια ασθενών δεν φαίνεται να εκδηλώνουν τη νόσο [12]. Βιβλιογραφικά αναφέρεται μία εξαιρετική περίπτωση αδερφών με κοινή ομόζυγη μετάλλαξη του *TNFRSF11B* η οποία προκάλεσε βαρύ φαινότυπο JPD1 στο ένα άτομο ενώ το άλλο (θήλυ) δεν εκδήλωσε ουσιαστικά την νόσο [39], γεγονός δύσκολο να ερμηνευτεί με βάση την υπάρχουσα βιβλιογραφία και γνώση.

Ετεροζυγότητα και σημασία των επιπέδων OPG

Ετερόζυγοι φορείς μεταλλάξεων του γονιδίου *TNFRSF11B* ενδέχεται να εμφανίζουν ελαττωμένα επίπεδα OPG, αλλά όχι τον φαινότυπο της νόσου [7,19,21]. Είναι άγνωστο αν οι ετερόζυγοι φορείς πάσχουν συχνότερα από συγκεκριμένα μεταβολικά νοσήματα των οστών ή εξωσκελετικά νοσήματα που σχετίζονται με την OPG [7,14,19,21].

Εκτός της απαλοιφής, πολύ πρώιμη διακοπή του γονιδίου μπορεί να οδηγήσει σε μη ανιχνεύσιμα επίπεδα OPG [21]. Σημαντικό είναι να τονιστεί πως τα μετρούμενα επίπεδα της OPG στο αίμα δεν είναι παθολογικά της νόσου, καθώς ο εντοπισμός επαρ-

κών ή μη επιπέδων, αφενός εξαρτάται από το χρησιμοποιούμενο αντιδραστήριο και αφετέρου αδυνατεί να διαχωρίσει τη λειτουργική από τη δυσλειτουργική OPG. Για παράδειγμα, στη «Βαλκανική μετάλλαξη» μπορεί να εμφανίζονται ιδιαίτερα αυξημένα επίπεδα OPG, εξαιτίας της αδυναμίας ομοδιμερισμού της πρωτεΐνης και του επακόλουθου εντοπισμού μεγάλου αριθμού μονομερών στην κυκλοφορία [26,36]. Παρά τα αυξημένα επίπεδα στις περιπτώσεις αυτές, η OPG παραμένει δυσλειτουργική.

Θεραπευτική αντιμετώπιση

Λόγω του εξαιρετικά μικρού αριθμού των δημοσιευμένων ασθενών με JPD, όπως προαναφέρθηκε, τυχαίοι κλινικές μελέτες δεν είναι εφικτές. Επομένως, η θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών με JPD είναι εμπειρική και βασίζεται σε δημοσιευμένες περιπτώσεις ασθενών, δηλαδή κείται χαμηλά στην πυραμίδα της τεκμηριωμένης ιατρικής. Λόγω της παθοφυσιολογίας της νόσου, είναι λογικό να έχουν χρησιμοποιηθεί μόνο αντι-οστεοκλαστικά φάρμακα, ενώ τα οστεοαναβολικά φάρμακα (π.χ. τεριπαρατίδη) δεν αποτελούν θεραπευτική επιλογή για τους ασθενείς με JPD, εφόσον, μεταξύ των άλλων θα οδηγήσουν πιθανώς σε περαιτέρω αύξηση την ήδη εξαιρετικά υψηλή αλκαλική φωσφατάση.

Διφωσφονικά

Οι περισσότεροι ασθενείς με JPD έχουν λάβει υψηλές δόσεις διφωσφονικών, όπως παμιδρονάτη [20,21,28,29,31–34,36,43], ζολεδρονικό οξύ [21,29,37,38,45], αλενδρονάτη [16,20,33] και ρισεδρονάτη [20,37,38], ενώ αναφέρεται και η χρήση ιμπανδρονάτης [33] ή ετιδρονάτης [20] (Πίνακας 2). Λόγω της φαρμακοκινητικής των φαρμάκων, η επακόλουθη ελάττωση του ρυθμού του οστικού ανασχηματισμού (bone turnover) αναμένεται να έχει ευεργετικές σκελετικές δράσεις, αλλά δεν φαίνεται να αποτρέπονται οι εξωσκελετικές εκδηλώσεις [4].

Οι απαιτούμενες δόσεις είναι ιδιαίτερα υψηλές σε σχέση με άλλα μεταβολικά νοσήματα των οστών, όπως η οστεοπόρωση [33,46]. Από πειραματικές μελέτες αναφέρεται ότι το ζολεδρονικό οξύ ενδέχεται να καθυστερήσει σημαντικά τον χρόνο οδοντικής ανατολής [47–50], με τον άξονα RANK/RANKL/OPG να κατέχει κάποιο πιθανό ρόλο στο μέγεθος της επίπτωσης. Συγκεκριμένα, σε περιπτώσεις πειραματόζων με έλλειψη OPG δεν παρατηρείται ση-

μαντική χρονική επιμήκυνση, ενώ σε περιπτώσεις με υπερέκφραση του RANK η χρονική επιμήκυνση εμφανίζεται σημαντικά αυξημένη [48]. Έχει επίσης αναφερθεί πειραματικά ότι το ζολεδρονικό οξύ ενδέχεται να παρουσιάζει σημαντική δοσοεξαρτώμενη κυτταροτοξικότητα επί των οστεοβλαστών [47,51–54] ή των οδοντοβλαστών [55]. Ασθενείς με JPD1 λόγω της «Βαλκανικής μετάλλαξης» παρουσίασαν σημαντική βελτίωση του οστικού μεταβολισμού μετά από χορήγηση ζολεδρονικού οξέος [37]. Η επίδραση των διφωσφονικών στον σκελετό φαίνεται ότι διαρκεί όσο αυτά χορηγούνται, ενώ η σκελετική νόσος υποτροπιάζει μετά τη διακοπή τους. Η παρατήρηση αυτή έχει οδηγήσει στην ανάγκη διαρκούς θεραπείας των ασθενών με JPD.

Δενοσουμάμπη

Η δενοσουμάμπη (denosumab) είναι μονοκλωνικό αντίσωμα, που δεσμεύει και αναστέλλει τον RANKL. Αποτελεί, επομένως, λογική θεραπευτική επιλογή από παθοφυσιολογικής πλευράς, εφόσον λειτουργεί με παρόμοιο τρόπο με την OPG [4]. Έχει δοκιμαστεί σε ενήλικες ασθενείς με JPD με ικανοποιητικά αποτελέσματα [38]. Παρατεταμένη χορήγηση δενοσουμάμπης σε δύο ενήλικες ασθενείς με «Βαλκανική μετάλλαξη» (13 και 12 συνεχή έτη, αντίστοιχα), οδήγησε σε πλήρη και σταθερή ύφεση της ALP, ελάττωση του οστικού άλγους και βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών [40]. Παρότι έχει αρχικά προταθεί ότι η δενοσουμάμπη ενδέχεται να ελέγχει ικανοποιητικότερα τις εξωσκελετικές εκδηλώσεις της JPD [8,26], αυτό υποστηρίζεται μόνο μερικώς από τα διαθέσιμα δεδομένα [40]. Χορήγησης της σε παιδί με JPD αναφέρεται ότι οδήγησε σε σοβαρή υπασβεστιαμία, λόγω της οποίας διακόπηκε η χορήγησή της [28]. Η υπασβεστιαμία φαίνεται ότι οφείλεται στην επαγωγή έντονης εναπόθεσης ασβεστίου στα οστά (hungry bone syndrome) [28]. Η υπασβεστιαμία δεν φαίνεται να σχετίζεται αποκλειστικά με τη χρήση δενοσουμάμπης, αφού ομοίως σοβαρή υπασβεστιαμία έχει παρατηρηθεί και μετά από χορήγηση ζολεδρονικού οξέος [37]. Επομένως, οποιαδήποτε αντι-οστεοκλαστική αγωγή ενδέχεται να οδηγήσει σε υπασβεστιαμία, ειδικά στην αρχή της θεραπείας, όταν ο ρυθμός οστικής ανακατασκευής είναι υψηλός. Ενδέχεται η υπασβεστιαμία να μπορεί να αποφευχθεί ή να είναι ηπιότερη, αν αρχικώς χορηγηθεί μικρή δόση δενοσουμάμπης (ή διφωσφονικού), η οποία αυξάνε-

ται σταδιακά όσο ελαττώνεται ο ρυθμός της οστικής ανακατασκευής [40]. Παρόλα αυτά, η ασφαλής μακροχρόνια χορήγησή της σε παιδιατρικούς ασθενείς δεν είναι αποδεδειγμένη. Η δανοσουμάμπη ενδέχεται να είναι αποτελεσματική και σε ασθενείς με φαινότυπο JPD2 [43] μέσω μεταβολής του κλάσματος RANKL/RANK, αν και δεν έχει αναφερθεί χορήγησή της. Σε ασθενείς με φαινότυπο JPD3 ή JPD4 η αποτελεσματικότητά της είναι αμφίβολη, λόγω διαφορετικής παθοφυσιολογίας της νόσου στις περιπτώσεις αυτές.

Καλσιτονίνη

Η καλσιτονίνη ως αγωγή χρησιμοποιήθηκε παλιότερα στους ασθενείς με JPD [18,20,23,37,38,42,44,56], αλλά η χρήση της είχε περιορισθεί μετά την εισαγωγή των διφωσφονικών στη θεραπευτική, λόγω υποδέστερης αποτελεσματικότητας στον έλεγχο της νόσου [33].

Ανασυνδασμένη OPG

Η ανασυνδασμένη OPG είχε δοκιμαστεί σε δύο ασθενείς με JPD1 [34]. Παρότι θεωρητικώς αποτελεί αιτιολογική φαρμακευτική επιλογή για άτομα με έλλειψη ή δυσλειτουργική OPG, αντιμετωπίζεται με επιφύλαξη λόγω πιθανής ανοσολογικής απάντησης, ιδιαίτερα σε άτομα με πλήρη έλλειψη OPG [19,34,57,58].

Πειραματικές μελέτες με τοπική ενδοστοματική χορήγηση υποδεικνύουν ότι η ανασυνδασμένη OPG ελαττώνει την οδοντική κινητικότητα έπειτα από ορθοδοντικές μετακινήσεις [59–61] και βελτιώνει την εικόνα πειραματικής περιοδοντίτιδας [62]. Επί του παρόντος δεν διατίθενται εμπορικά σκευάσματα ανασυνδασμένης OPG.

Ανάλογα της OPG (OP3-4, W9 ή WP9QY)

Έχουν αναπτυχθεί και είναι υπό δοκιμή ανάλογα OPG, που αποτελούν μικροπεπίδια (μικρομόρια). Το πεπίδιο OP3-4, εκτός της συστηματικής ελάττωσης της οστεοκλαστικής δραστηριότητας [63], έχει χρησιμοποιηθεί στο ζωικό μοντέλο συνδυαστικά με την πρωτεΐνη BMP-2 (bone morphogenetic protein-2) για *de novo* οστεοσύνθεση επί της φατνιακής ακρολοφίας μετά από τοπική υποπεριοστική έγχυση [64] και για διατήρηση μετεξακτικού φατνίου με την μορφή υδρογέλης [65].

Επίσης, το κυκλικό πεπίδιο WP9QY φέρεται ικα-

νό να αναστείλει τη σχετιζόμενη με τον RANKL και τον παράγοντα νέκρωσης όγκου-α (tumor necrosis factor-α, TNF-α) οστεοκλαστογένεση σε πειραματικό μοντέλο [66] και να προωθεί την απόπτωση των οστεοκλαστών *in vitro* [67], ενώ παράλληλα εμφανίζει αναβολική οστική δράση με σημαντική ενίσχυση της διαφοροποίησης των οστεοβλαστών [68–71] και ελάττωση της έκφρασης της σκληροστίνης στο φατνιακό οστό [69]. Αξιοσημείωτο είναι πως σε μύες με πλήρη έλλειψη OPG φέρεται να επιτυγχάνει αναστροφή της απώλειας του φατνιακού οστού σε αποκλειστική χορήγηση, ενώ σε συγχορήγηση με ρισεδρονάτη ελαττώνει την οστεοκλαστική δραστηριότητα [69]. Παρά τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα, δεν αναφέρεται προς το παρόν χορήγηση των αναλόγων OPG σε ασθενείς με JPD.

Στοματικές και κρανιοπροσωπικές εκδηλώσεις

Εξωστοματικά ευρήματα

Όλοι οι φαινότυποι της νόσου εμφανίζουν χαρακτηριστικές εκδηλώσεις με κυριότερες την προοδευτική διόγκωση και πάχυνση των οστών του κρανίου, τα σκελετικές ή άλλης αιτιολογίας προβλήματα ακοής και όρασης και τις βλάβες στη σπονδυλική στήλη. Ο θόλος του κρανίου μπορεί να εμφανίζει ακτινογραφική εικόνα δίκην θολής υάλου (ground glass) ή δίκην βάμβακος (cotton wool) [16,19,26,31,36,42]. Οι παραρρίνιοι κόλποι μπορεί να είναι υποπλαστικοί ή να εμφανίζουν σκληρυντικές βλάβες [16,19,26,43], ενώ αναφέρονται και μη γονοτυπικώς μελετημένα περιστατικά με απλασία [72] ή εξάλειψη τους [73]. Συχνά, η κάτω γνάθος είναι φαρδιά ή η φλοιώδης μοίρα της είναι ιδιαίτερα πεπαχυμένη, [16,19,23,36,44] (Πίνακας 1).

Οδοντοφατνιακά ευρήματα στη JPD1

Καθυστερημένη ανάπτυξη της οδοντοφυΐας [12] και καθυστερημένη αλλά επιτυχής ανατολή της οδοντοφυΐας [19,31,41] αναφέρονται συχνά σε ασθενείς με μέτριας ή μεγάλης βαρύτητας JPD1. Σπανιότερα αναφέρονται ορθοδοντικά προβλήματα [36] ή πολυερηδονισμός [21]. Η διάπλαση των δοντιών φαίνεται να είναι κατά κανόνα φυσιολογική ανεξάρτητα από τη βαρύτητα της νόσου [7,20,26,27,31,36,42] (Πίνακας 1).

Τυπικά οδοντικά ευρήματα του φαινοτύπου JPD1, που ανευρίσκονται σε προ του 2002 μελέτες, επομένως χωρίς γονοτυπική επιβεβαίωση του φαινοτύπου, αποτελούν η συγγενής έλλειψη τομέων, τα απορροφημένα ή με κινητικότητα δόντια, η απώλεια

των σκληρών οδοντικών ενδοφατνιακών πετάλων (lamina dura) και η πρόωρη απόπτωση της νεογιλής οδοντοφυΐας [14,43]. Τα ευρήματα αυτά δεν επιβεβαιώνονται από την παρούσα ανασκόπηση σε ασθενείς με επιβεβαιωμένη γονοτυπικά JPD.

Πρόωρη απώλεια της μόνιμης οδοντοφυΐας στη JPD1

Η πρόωρη απώλεια δοντιών της μόνιμης οδοντοφυΐας αναφέρεται ως εύρημα του φαινοτύπου JPD1 σε συνόψεις μελετών προ του 2002 [8,14,43], αλλά στην παρούσα ανασκόπηση ανευρίσκεται είτε ως μοναδική περίπτωση σε ετερόζυγο άτομο με μη ταξινομημένο φαινότυπο (περίπτωση G3, Chong και συν.) [12], είτε ως σύντομη αναφορά σε δύο ασθενείς JPD1 υπό μακροχρόνια παρακολούθηση (ηλικίας άνω των 23 και 30 ετών) [12,39]. Οι περισσότεροι γονοτυπικά επιβεβαιωμένοι ασθενείς φαίνεται πως διατηρούν τη μόνιμη οδοντοφυΐα τους ανεξάρτητα από τη βαρύτητα της JPD, ακόμη και σε περιπτώσεις με βαριές σκελετικές εκδηλώσεις [7,12,26,27,31,36].

Καθυστέρηση του χρόνου ανατολής των δοντιών στη JPD1

Παρότι η JPD1 δεν αποτελεί αναγνωρισμένο αίτιο καθυστέρησης της ανατολής των δοντιών, έχει αναφερθεί σε κάποιους ασθενείς [12,19,31,41]. Η αιτιολογία του φαινομένου δεν είναι γνωστή, ενώ η αλληλεπίδραση της φυσιοπαθολογίας του μεταβολισμού των οστών και του οστικού ανασχηματισμού, της θεραπευτικής αγωγής, καθώς και των οστεοσκληρωτικών βλαβών με τον μηχανισμό της ανατολής των δοντιών στα άτομα αυτά δεν έχει αποσαφηνιστεί και απαιτεί περισσότερη διερεύνηση. Σε ορισμένες περιπτώσεις το φαινόμενο φαίνεται να συμβαδίζει με τη γενικότερη καθυστέρηση στη σωματική ανάπτυξη [31,41].

Επίσης, η JPD δεν φαίνεται να έχει γνωστή επίδραση επί της έκκρισης της σχετιζόμενης με την παραθορμόνη πρωτεΐνης (parathyroid hormone-related protein, PTHrP) η οποία κατέχει σημαντικό ρόλο στην οδοντική ανατολή [74,75].

Επιπλέον, ο άξονας RANK/RANKL/OPG φαίνεται να έχει κυρίως λειτουργικό, παρά ρυθμιστικό ρόλο στη διαδικασία της ανατολής των δοντιών [76,77]. Λόγω της έλλειψης λειτουργικής OPG στα άτομα με JPD, ο λόγος RANKL/OPG τίθεται σαφώς υπέρ της απαραίτητης για την οδοντική ανατολή οστεοκλαστικής

δραστηριότητας, ιδιαίτερα κατά τα πρώτα στάδια της [78,79]. Πειραματικά δεδομένα υποδεικνύουν πως η οστεοβλαστική δραστηριότητα του οδοντοθυλακίου μετά τη διαμόρφωση της οδού ανατολής από τους οστεοκλάστες επαρκεί για την επίτευξη κανονικού χρόνου ανατολής, ακόμη και μετά από ελάττωση της οστεοκλαστικής δραστηριότητας λόγω χορήγησης αντι-RANKL αντισωμάτων [47]. Δυστυχώς, ο ρόλος της οστεοσυνθετικής ικανότητας του οργανισμού στον μηχανισμό της ανατολής των δοντιών είναι ελάχιστα μελετημένος [80–85]. Παρόλα αυτά διαφαίνεται πως η επίτευξη φυσιολογικού ρυθμού οστικού ανασχηματισμού κατά τη διάρκεια της ανατολής των δοντιών πιθανώς είναι εξίσου σημαντική με την επιμέρους οστεοκλαστική δραστηριότητα.

Η χορήγηση διφωσφονικών (παμιδρονάτης, αλενδρονάτης, ρισενδρονάτης ή ζολεδρονικού οξέος) σε παιδιατρικούς ασθενείς με ατελή οστεογένεση (osteogenesis imperfecta, OI) ή παρουσία όγκων των οστών καθυστερεί σημαντικά ή αναστέλλει την ανατολή των δοντιών [86–89], ενώ επιπρόσθετα προκαλεί οδοντικές δυσπλασίες σε πειραματικά μοντέλα [47–50,76,77,89–91]. Παρόλα αυτά, τα ευρήματα αυτά πρέπει να μεταφέρονται με επιφύλαξη στη JPD1, λόγω των διαφορετικών παθοφυσιολογικών μηχανισμών εξαιτίας της έλλειψης λειτουργικής OPG, καθώς και λόγω της προϋπάρχουσας επιτάχυνσης της οδοντικής ανατολής επί ατελούς οστεογένεσης [87]. Πειραματικές μελέτες με αντί-RANKL αντισώματα δεν οδήγησαν σε καθυστέρηση του χρόνου ανατολής των δοντιών, παρότι αναφέρεται σε αυτές πιθανή πάχυνση της φλοιώδους μοίρας του φατνιακού οστού [47,76].

Σύγκριση φαινοτύπου JPD1 με το πειραματικό μοντέλο

Σε πειραματικό μοντέλο με πλήρη έλλειψη OPG προκαλείται πρώιμος και εξαιρετικά υψηλός ρυθμός οστικού ανασχηματισμού και αρτηριακές απασβεστώσεις [92,93], τα οποία συμβαδίζουν με κλινικά ευρήματα περιπτώσεων JPD προ της εισαγωγής των διφωσφονικών φαρμάκων στη διαχείριση της νόσου. Υπερέκφραση των RANK/RANKL ή έλλειψη OPG προκαλούν δυσπλασία δοντιών και περιοδοντικών ιστών σε πειραματικά μοντέλα [94–97], που όμως δεν παρατηρούνται σε ασθενείς με JPD1. Μύες με πλήρη έλλειψη OPG εμφανίζουν πρώιμη και βαριά απορρόφηση των οδοντικών ριζών και αυξημένη

οστεοκλαστική δραστηριότητα στο φατνιακό οστό [98]. Επισημαίνονται οι βαρύτερες βλάβες στους περιοδοντικούς ιστούς στο πειραματικό μοντέλο της JPD1 (μύες με πλήρη έλλειψη OPG) σε σχέση με μύες με υπερέκφραση RANKL [99].

Οδοντοφατνιακά ευρήματα στη JPD2

Κύριο χαρακτηριστικό των οδοντικών εκδηλώσεων στη JPD2 είναι οι βαριές απορροφητικές βλάβες που οδηγούν σε απώλεια της μόνιμης οδοντοφυΐας κατά την παιδική ηλικία, χαρακτηριστικό και άλλων κληρονομικών νόσων του γονιδίου *TNFRSF11A*, ιδιαίτερα την εκτατική σκελετική υπερφωσφατάση (expansile skeletal hyperphosphatasia, ESH) [14,43]. Παρατηρούνται υποπλαστικές και δυσπλαστικές βλάβες των οδοντικών σπερμάτων και δοντιών. Συνυπολογίζοντας τα ευρήματα πειραματικών μελετών [95,97], η υπερέκφραση του RANK σχετίζεται με μεγαλύτερης βαρύτητας οδοντικές βλάβες συγκριτικά με τους υπόλοιπους φαινοτύπους της JPD. Η πιθανότητα ανάσχεσης της πρώιμης απώλειας των δοντιών στη JPD2 μέσω έγκαιρης χορήγησης αντι-οστεοκλαστικής αγωγής παραμένει άγνωστη. Ο χρόνος ανατολής αναφέρεται φυσιολογικός, σε αντίθεση με το πειραματικό μοντέλο, όπου εμφανίζεται πρώιμος [95].

Οδοντοφατνιακά ευρήματα στη JPD3

Παρά την ήπια σκελετική νόσο, οι οδοντοφατνιακές εκδηλώσεις του φαινοτύπου JPD3 συγκροτούν παρεμφερή αλλά βαρύτερο οδοντικό φαινότυπο από αυτόν της JPD1. Αναφέρονται καθυστέρηση στην ανατολή των νεογιλών και μόνιμων δοντιών, ανωμαλίες και δυσπλασίες δοντιών, προβλήματα σύγκλεισης, ατελής μόνιμος φραγμός και παχύ φλοιώδες οστό στην κάτω γνάθο [19,44] (Πίνακας 1).

Οδοντοφατνιακά ευρήματα στη JPD4

Περιορισμένα δεδομένα για τη JPD4 υποδεικνύουν υποπλαστικές (μικρότερες του 1/3 του φυσιολογικού μήκους) οδοντικές ρίζες, με αποστρογγυλεμένα ακρορρίζια και λεπτούς ή ελλείποντες ριζικούς σωλήνες και πολφικούς θαλάμους. Το χρώμα της αδαμαντίνης αναφέρεται φυσιολογικό. Παρατηρούνται εγκλείσεις δοντιών και συγκλεισιακή δυσαρμονία με στροφές δοντιών, καθώς και διευρυμένοι περιοδοντικοί σύνδεσμοι με εικόνα περιοδοντικής νόσου [16].

Τα οδοντικά ευρήματα συμβαδίζουν με τον ρόλο της επαγόμενης πρωτεΐνης του γονιδίου *Sp7/Osterix* στην οδοντική διάπλαση, η μετάλλαξη του οποίου φαίνεται να οδηγεί σε αδυναμία μετανάστευσης και διαφοροποίησης αρχέγονων μεσεγχυματικών κυττάρων επί των διαπλασσόμενων ριζών [100,101]. Παρότι δεν αναφέρεται ο χρόνος ανατολής των δοντιών, σημαντικός αριθμός μόνιμων δοντιών φαίνεται να έχει ανατείλει κανονικά στην ηλικία των 15 ετών, υποδεικνύοντας ότι η σχετική με τη νόσο μετάλλαξη του *Sp7* δεν επηρεάζει καθοριστικά την τοπική σηματοδότηση του οδοντοθυλακίου με το φατνιακό οστό μέσω του άξονα PTHrP/υποδοχέων 1 της παραθυροειδικής ορμόνης (parathyroid hormone 1 receptor, PTH1R), ή την απαραίτητη οστεοκλαστική δραστηριότητα. Παρόλα αυτά, φαίνεται να συνοδεύεται από την ανάπτυξη παθολογίας των περιοδοντικών ιστών κατά την εξωοστική φάση, κυρίως διευρυμένων περιοδοντικών συνδέσμων [16]. Με βάση τα παραπάνω οι εγκλείσεις δοντιών είναι πιθανότερο να σχετίζονται με απώλεια χώρου ή τοπικές βλάβες εντός ή περί του οδοντοθυλακίου, όπως η εναπόθεση παθολογικής οστεΐνης επί των διαπλασσόμενων ριζών [102].

Δεδομένης της ποικιλομορφίας των σκελετικών εκδηλώσεων ασθενών με μεταλλάξεις του *Sp7* [17,103], ασθενείς με οδοντοφατνιακές εκδηλώσεις συμβατές με JPD4 και αδιάγνωστη σκελετική νόσο θα μπορούσαν ίσως να ωφεληθούν από έλεγχο μεταλλάξεων του γονιδίου *Sp7*.

Οδοντιατρική διαχείριση της JPD

Ειδική οδοντιατρική αντιμετώπιση

Δεν αναφέρεται ειδική οδοντιατρική αντιμετώπιση των ασθενών με JPD στις συμπεριλαμβανόμενες μελέτες, εκτός από σύντομη αναφορά στην ανάγκη προσθετικής αποκατάστασης ασθενούς με JPD2 στην ηλικία των 4 και 13 ετών [43]. Αξιοσημείωτη είναι η αναφερόμενη δυσκολία στην τοποθέτηση αεραγωγού, όταν χρειάστηκε, σε ορισμένους ασθενείς [20]. Ασχέτως αναφορών, οι ασθενείς με JPD παρουσιάζουν συννοσηρότητες, οι οποίες περιπλέκουν την οδοντιατρική αντιμετώπιση και απαιτούν εξατομικευμένη διαχείριση. Η ανατομία του φατνιακού οστού, των γναθοπροσωπικών οστών και των παραρρινίων κόλπων ενδέχεται να αποκλίνει σημαντικά από τη συνήθη. Οι οδοντοφατνιακές επεμβάσεις πρέπει να σχεδιάζονται έπειτα από ενδελεχή αξιολόγηση του

κινδύνου πρόκλησης οστικών επιπλοκών [16]. Διαταραχές όρασης, βαρηκοΐα και κινητικά προβλήματα περιπλέκουν την παροχή οδοντιατρικής φροντίδας σε παιδιατρικούς και ενήλικες ασθενείς με JPD και μπορεί να προϋποθέτουν εξοικείωση ή πρόσθετη εκπαίδευση του προσωπικού. Η ελαττωμένη κινητικότητα και η ενδεχόμενη καθυστέρηση της ανατολής των δοντιών ενδέχεται να οδηγήσουν σε δευτερογενή αναπτυξιακά και λειτουργικά προβλήματα, τα οποία απαιτείται να αντιμετωπιστούν εξατομικευμένα. Η επαρκής εξοικείωση του θεράποντος οδοντίατρου με το ατομικό ιστορικό του ασθενούς και το γενικότερο υπόβαθρο της νόσου κρίνεται ως απαραίτητη προϋπόθεση για την παροχή έγκαιρης και ικανής οδοντιατρικής φροντίδας σε προληπτικό και θεραπευτικό επίπεδο. Απαραίτητες κρίνονται επίσης η εξοικείωση του οδοντίατρου με τις σπάνιες νόσους του μεταβολισμού των οστών καθώς και η συνεργασία του οδοντίατρου με άλλες συναφείς ειδικότητες (π.χ. ενδοκρινολόγος, ορθοπαιδικός).

Συμβολή στοματογναθικών ευρημάτων στη διαφορική διάγνωση και διαχείριση της νόσου

Οι Whyte και συν. αναφέρουν ότι άτομα με απώλεια δοντιών, κώφωση και υψηλού ρυθμού οστικό ανασχηματισμό μπορούν να ωφεληθούν από έλεγχο μεταλλάξεων των γονιδίων *TNFRSF11A* και *TNFRSF11B*, καθώς η έγκαιρη διαφορική διάγνωση και λήψη θεραπευτικής αγωγής μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα τη διατήρηση ακοής και οδοντοφυΐας [43]. Σημειώνεται ότι οι βλάβες συνήθως εμφανίζονται προοδευτικά, με τους ασθενείς με JPD μεγαλύτερης βαρύτητας να εμφανίζουν πρωιμότερη συμπτωματολογία [12].

Η σημαντική ετερογένεια του κλινικού και γενετικού υποβάθρου της JPD μπορεί να αποτελέσει διαγνωστικό πρόβλημα, όπως χρονική διαφορά μεταξύ της εκδήλωσης των πρώτων συμπτωμάτων και της διάγνωσης της νόσου. Παρά τις ομοιότητες ως προς τις σκελετικές εκδηλώσεις, ο κάθε φαινότυπος JPD φαίνεται να παρουσιάζει ιδιαίτερα οδοντικά ευρήματα, τα οποία δύνανται να συμμετέχουν στην έγκαιρη διαφορική διάγνωση της νόσου και στον καθορισμό της βαρύτητας του γονοτύπου και του φαινοτύπου της. Κατά την αναζήτηση ορθοδοντικής θεραπείας, η κεφαλομετρική απεικόνιση και ανάλυση ενδέχεται να καθορίσει αποκλίσεις της ανατομίας των κρανιακών οστών και να συμβάλλει στην έγκαιρη διάγνωση

ασθενών με ήπιο φαινότυπο. Παράλληλα, έχει αναφερθεί τροποποίηση της σκελετικής ηλικίας από την νόσο, η οποία μπορεί να είναι εμφανής στις ακτινογραφίες άκρας χειρός, ιδιαίτερα σε ασθενείς υπό αγωγή [12,30]. Το γεγονός αυτό μπορεί να επηρεάσει σημαντικά τη διαμόρφωση ενός ορθοδοντικού σχεδίου θεραπείας ή να οδηγήσει σε ανάγκη τακτικής επαναξιολόγησής του.

JPD και σχετιζόμενη με φάρμακα οστεονέκρωση γνάθου

Αξιοσημείωτη είναι η απουσία αναφορών οστεονέκρωσης γνάθου, παρά τη μακροχρόνια χορήγηση πολύ υψηλών δόσεων διφωσφονικών φαρμάκων σε ορισμένους ασθενείς [7,10,12,16,19–21,26,28,29,31,32,34–38,43]. Εικάζεται ότι ο υψηλός ρυθμός οστικού ανασχηματισμού αποτελεί ανασταλτικό παράγοντα για την πρόκληση οστεονέκρωσης γνάθου από αντι-οστεοκλαστικά φάρμακα σε ασθενείς με JPD.

Μελλοντικές κατευθύνσεις και προτάσεις για περαιτέρω έρευνα

Περαιτέρω μελέτη της επίδρασης των αντι-οστεοκλαστικών φαρμάκων στον άξονα RANK/RANKL/OPG αναμένεται να βελτιώσει τη γνώση μας σχετικά με τις υπάρχουσες διαθέσιμες επιλογές για τη διαχείριση της JPD.

Προσφάτως έχει προταθεί η ύπαρξη μηχανισμού διέγερσης της αναβολικής δραστηριότητας του οστού μέσω ανάστροφης σηματοδότησης του ελεύθερου RANK ή ομοειδών πρωτεϊνών επί του μεμβρανικού RANKL των οστεοβλαστών (RANKL-reverse signaling) [104–111]. Ο μηχανισμός αυτός σχετίζεται κυρίως με τα πειραματικά ευρήματα των μηχανισμών δράσης φαρμακευτικών αναλόγων της OPG, όπως τα πεπτίδια WP9QY και OP3,4 [112,113], παρά αντικατοπτρίζει ευρήματα από την κλινική πράξη ή τη φυσιολογική λειτουργία της OPG. Μέχρι τώρα δεν έχει παρατηρηθεί παρόμοια λειτουργία από παθολογικές μορφές της OPG σε ασθενείς με JPD1.

Μέρος των προοριζόμενων για συστηματική χορήγηση πειραματικών αντι-οστεοκλαστικών φαρμάκων δοκιμάζεται αρχικώς με τοπική χορήγηση στην οδοντοφατνιακή περιοχή πειραματόζωνων. Ορισμένοι από τους παράγοντες αυτούς επιδεικνύουν ωφέλεια ως προς τις ενδοστοματικές εκδηλώσεις του πειραματικού μοντέλου της JPD1 [59–65,69,114–116].

Επί του παρόντος δεν υπάρχει αναφορά τοπικής ενδοστοματικής χορήγησης τέτοιων παραγόντων σε ασθενείς με JPD.

Η περαιτέρω μελέτη των σχετιζόμενων με το γονίδιο Sp7 νόσων μπορεί να παράσχει πληροφορίες για τον μηχανισμό της οδοντικής διάπλασης και ανατολής στους ανθρώπους. Γενικότερα, η JPD παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον ως μοντέλο μελέτης του ρόλου της οστεοσύνθεσης στην ανατολή των δοντιών και της πρόληψης από οστεονέκρωση γνάθου.

Με προϋπόθεση τον σεβασμό στην προσωπικότητα των ασθενών με JPD, η δημοσίευση εκ μέρους

των θεραπόντων ιατρών ευρύτερης και λεπτομερέστερης τεκμηρίωσης σχετικά με τα στοματογναθικά και κρανιοπροσωπικά ευρήματα, τους χρόνους ανατολής των δοντιών, ειδικά σε αντιπαραβολή με τους χρόνους χορήγησης των θεραπευτικών αγωγών, τη σκελετική ηλικία, την οδοντιατρική διαχείριση και τις πιθανές επιπλοκές, θα ήταν ιδιαίτερα ωφέλιμη.

Δυνητικά ωφέλιμη θα ήταν επίσης η κατά το δυνατόν διερεύνηση των γονοτύπων ασθενών από μελέτες προ του 2002, καθώς σε αυτές ανευρίσκεται η πλειονότητα των αναφορών σε στοματογναθικά ευρήματα.

Correspondence

Nikolaos Kyventidis,
28 Oktovriou 62, Thessaloniki, 54642, Greece
E-mail: nkyventi@dent.auth.gr

Αλληλογραφία

Νικόλαος Κυβεντίδης
28^{ος} Οκτωβρίου 62, Θεσσαλονίκη, 54642
E-mail: nkyventi@dent.auth.gr

Βιβλιογραφία

1. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM® [Internet]. Baltimore, MD: Johns Hopkins University. MIM Number: {239000}; 2022 Feb 25 [cited 2025 Jun 5]; Available from: <https://www.omim.org/entry/239000>.
2. TNFRSF11A - Tumor necrosis factor receptor superfamily member 11A - Homo sapiens (Human) | UniProtKB | UniProt [Internet]. [cited 2024 Dec 10]. Available from: <https://www.uniprot.org/uniprotkb/Q9Y6Q6/entry>
3. TNFSF11 - Tumor necrosis factor ligand superfamily member 11 - Homo sapiens (Human) | UniProtKB | UniProt [Internet]. [cited 2024 Dec 10]. Available from: <https://www.uniprot.org/uniprotkb/O14788/entry>
4. TNFRSF11B - Tumor necrosis factor receptor superfamily member 11B - Homo sapiens (Human) | UniProtKB | UniProt [Internet]. [cited 2024 Dec 8]. Available from: <https://www.uniprot.org/uniprotkb/O00300/entry>
5. Bakwin H, Eiger MS. Fragile bones and macrocranium. *J Pediatr*. 1956 Nov;49(5):558–64.
6. Choremis C, Yannakos D, Papadatos C, Baroutsou E. Osteitis deformans (Paget's disease) in an 11 year old boy. *Helv Paediatr Acta*. 1958 Apr;13(2):185–8.
7. Cundy T, Hegde M, Naot D, Chong B, King A, Wallace R, et al. A mutation in the gene TNFRSF11B encoding osteoprotegerin causes an idiopathic hyperphosphatasia phenotype. *Hum Mol Genet*. 2002;11(18):2119–27.
8. Polyzos SA, Cundy T, Mantzoros CS. Juvenile Paget disease. *Metabolism*. 2018 Mar;80:15–26.
9. Gaston BT, Chou EL, Patel AB, Lindsay ME, Mumm S, Whyte MP, et al. Osteoprotegerin deficiency and aneurysm formation: Case report of iliac artery aneurysms in Juvenile Paget's disease. *Ann Vasc Surg - Brief Rep Innov*. 2022 Jun 1;2(2):100065.
10. Allen CA, Hart BL, Taylor CL, Clericuzio CL. Bilateral Cavernous Internal Carotid Aneurysms in a Child with Juvenile Paget Disease and Osteoprotegerin Deficiency. *Am J Neuroradiol*. 2008 Jan;29(1):7–8.
11. Rehman T, Ali R, Taylor C, Yonas H. Bilateral Giant Cavernous Carotid Artery Aneurysms in a Child With Juvenile Paget's Disease. *World Neurosurg*. 2010 Jun;73(6):691–3.
12. Chong B, Hegde M, Fawcner M, Simonet S, Cassinelli H, Coker M, et al. Idiopathic Hyperphosphatasia and TNFRSF11B Mutations: Relationships Between Phenotype and Genotype. *J Bone Miner Res*. 2003 Dec 1;18(12):2095–104.
13. Whyte MP. Paget's Disease of Bone and Genetic Disorders of RANKL/OPG/RANK/

- NF-κB Signaling. *Ann N Y Acad Sci.* 2006 Apr;1068(1):143–64.
14. Whyte MP. Chapter 26 - Mendelian Disorders of RANKL/OPG/RANK/NF-κB Signaling. In: Thakker RV, Whyte MP, Eisman JA, Igarashi T, editors. *Genetics of Bone Biology and Skeletal Disease (Second Edition)*. Academic Press; 2018. p. 453–68.
 15. Polyzos SA, Anastasilakis AD, Terpos E. Paget's disease of bone: emphasis on treatment with zoledronic acid. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2009 Sep;4(5):423–34.
 16. Whyte MP, Campeau PM, McAlister WH, Roodman GD, Kurihara N, Nenninger A, et al. Juvenile Paget's Disease From Heterozygous Mutation of SP7 Encoding Osterix (Specificity Protein 7, Transcription Factor SP7). *Bone.* 2020 Aug 1;137:115364.
 17. Wang JS, Tokavanich N, Wein MN. SP7: from Bone Development to Skeletal Disease. *Curr Osteoporos Rep.* 2023 Apr;21(2):241–52.
 18. Dunn V, Condon VR, Rallison ML. Familial hyperphosphatasemia: Diagnosis in early infancy and response to human thyrocalcitonin therapy. *Am J Roentgenol.* 1979;132(4):541–5.
 19. Whyte MP, Obrecht SE, Finnegan PM, Jones JL, Podgornik MN, McAlister WH, et al. Osteoprotegerin deficiency and juvenile Paget's disease. *N Engl J Med.* 2002 Jul 18;347(3):175–84.
 20. Gottesman GS, Madson KL, McAlister WH, Nenninger A, Wenkert D, Mumm S, et al. Auricular ossification: A newly recognized feature of osteoprotegerin-deficiency juvenile Paget disease. *Am J Med Genet A.* 2016 Apr;170(4):978–85.
 21. Grasemann C, Unger N, Hövel M, Arweiler-Harbeck D, Herrmann R, Schündeln MM, et al. Loss of functional osteoprotegerin: More than a skeletal problem. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(1):210–9.
 22. Woodhouse NJY, Fisher MT, Sigurdsson G, Joplin GF, Macintyre I. Paget's Disease in a 5-year-old: Acute Response to Human Calcitonin. 1972;(November):267–9.
 23. Doyle FH, Woodhouse NJY, Glen ACA, Joplin GF, MacIntyre I. Healing of the bones in juvenile Paget's disease treated by human calcitonin. *Br J Radiol.* 1974 Jan;47(553):9–15.
 24. Sharif KW, Doig WM, Kinsella FP. Visual impairment in a case of juvenile Paget's disease with pseudoxanthoma elasticum: an eleven year follow up. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 1989;26(6):299–302.
 25. Mumm S, Banze S, Pettifor J, Tau C, Schmitt K, Ahmed A, et al. Juvenile Paget's disease: Molecular analysis of TNFRSF11B encoding osteoprotegerin indicates homozygous deactivating mutations from consanguinity as the predominant etiology. In: *Journal Of Bone And Mineral Research. Amer Soc Bone & Mineral Res 2025 M St, Nw, Ste 800, Washington, Dc 20036*; 2003. p. S388–S388.
 26. Whyte MP, Singhellakis PN, Petersen MB, Davies M, Totty WG, Mumm S. Juvenile Paget's Disease: The Second Reported, Oldest Patient Is Homozygous for the TNFRSF11B "Balkan" Mutation (966_969delTGACinsCTT), Which Elevates Circulating Immunoreactive Osteoprotegerin Levels. *J Bone Miner Res.* 2007 Jun 1;22(6):938–46.
 27. Naot D, Wilson LC, Allgrove J, Adviento E, Piec I, Musson DS, et al. Juvenile Paget's disease with compound heterozygous mutations in TNFRSF11B presenting with recurrent clavicular fractures and a mild skeletal phenotype. *Bone.* 2020 Jan 1;130:115098.
 28. Grasemann C, Schündeln MM, Hövel M, Schweiger B, Bergmann C, Herrmann R, et al. Effects of RANK-Ligand Antibody (Denosumab) Treatment on Bone Turnover Markers in a Girl With Juvenile Paget's Disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Aug;98(8):3121–6.
 29. Höppner J, Steff K, Misof BM, Schündeln MM, Hövel M, Lücke T, et al. Clinical course in two children with Juvenile Paget's disease during long-term treatment with intravenous bisphosphonates. *Bone Rep.* 2021 Jun 1;14:100762.
 30. Höppner J, Steff K, Lobert F, Heyer CM, Hauffa BP, Grasemann C. Rhizomelia and Impaired Linear Growth in a Girl with Juvenile Paget Disease: The Natural History of the Condition. *Horm Res Paediatr.* 2021 Jul 14;94(3–4):151–8.
 31. Naot D, Choi A, Musson DS, Simsek Kiper PÖ, Utine GE, Boduroglu K, et al. Novel homozygous mutations in the osteoprotegerin

- gene TNFRSF11B in two unrelated patients with juvenile Paget's disease. *Bone*. 2014 Nov;68:6–10.
32. Saki F, Karamizadeh Z, Nasirabadi S, Mumm S, McAlister WH, Whyte MP. Juvenile Paget's disease in an Iranian kindred with vitamin D deficiency and novel homozygous TNFRSF11B mutation. *J Bone Miner Res*. 2013 Jun 1;28(6):1501–8.
33. Cundy T, Wheadon L, King A. Treatment of Idiopathic Hyperphosphatasia With Intensive Bisphosphonate Therapy. *J Bone Miner Res*. 2004 May 1;19(5):703–11.
34. Cundy T, Davidson J, Rutland MD, Stewart C, DePaoli AM. Recombinant osteoprotegerin for juvenile Paget's disease. *N Engl J Med*. 2005;353(9):918–23.
35. Middleton-Hardie C, Zhu Q, Cundy H, Lin J ming, Callon K, Tong PC, et al. Deletion of Aspartate 182 in OPG Causes Juvenile Paget' Disease by Impairing Both Protein Secretion and Binding to RANKL. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2005;21(3):438–45.
36. Janssens K, De Vernejoul MC, De Freitas F, Vanhoenacker F, Van Hul W. An intermediate form of juvenile Paget's disease caused by a truncating TNFRSF11B mutation. *Bone*. 2005 Mar;36(3):542–8.
37. Polyzos SA, Anastasilakis AD, Litsas I, Efstathiadou Z, Kita M, Arsos G, et al. Profound hypocalcemia following effective response to zoledronic acid treatment in a patient with juvenile Paget's disease. *J Bone Miner Metab*. 2010 Nov;28(6):706–12.
38. Polyzos SA, Singhellakis PN, Naot D, Adamidou F, Malandrinou FC, Anastasilakis AD, et al. Denosumab Treatment for Juvenile Paget's Disease: Results From Two Adult Patients With Osteoprotegerin Deficiency ("Balkan" Mutation in the TNFRSF11B Gene). *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Mar 1;99(3):703–7.
39. Uludağ Alkaya D, Usluer E, Alp Ünkar Z, Şeker A, Adaletli İ, Güneş N, et al. Insights into Natural History, Phenotypic, and Molecular Spectrum in a Large Cohort of Osteosclerotic Disorders. *Calcif Tissue Int*. 2025 Apr 8;116(1):59.
40. Polyzos SA, Anastasilakis K, Cundy T, Kita M. Long-Term Denosumab Treatment in Adults with Juvenile Paget Disease. *Calcif Tissue Int*. 2025 Apr 13;116(1):60.
41. Cassinelli HR, Mautalen CA, Heinrich JJ, Miglietta A, Bergada C. Familial idiopathic hyperphosphatasia (FIH): Response to long-term treatment with pamidronate (APD). *Bone Miner*. 1992 Nov 1;19(2):175–84.
42. Tüysüz B, Mercimek S, Üngür S, Deniz M. Calcitonin treatment in osteoectasia with hyperphosphatasia (juvenile Paget's disease): radiographic changes after treatment. *Pediatr Radiol*. 1999 Oct 25;29(11):838–41.
43. Whyte MP, Tau C, McAlister WH, Zhang X, Novack DV, Preliasco V, et al. Juvenile Paget's disease with heterozygous duplication within TNFRSF11A encoding RANK. *Bone*. 2014 Nov;68:153–61.
44. Golob DS, McAlister WH, Mills BG, Fedde KN, Reinus WR, Teitelbaum SL, et al. Juvenile paget disease: Life-long features of a mildly affected young woman. *J Bone Miner Res*. 1996 Jan 1;11(1):132–42.
45. Polyzos SA, Makras P, Anastasilakis AD, Mintziori G, Kita M, Papatheodorou A, et al. Periostin and sclerostin levels in juvenile Paget's disease. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2017 May 1;14(2):269–71.
46. Viereck V, Emons G, Lauck V, Frosch KH, Blaschke S, Gründker C, et al. Bisphosphonates Pamidronate and Zoledronic Acid Stimulate Osteoprotegerin Production by Primary Human Osteoblasts. *Biochem Biophys Res Commun*. 2002 Mar;291(3):680–6.
47. Isawa M, Karakawa A, Sakai N, Nishina S, Kuritani M, Chatani M, et al. Biological Effects of Anti-RANKL Antibody and Zoledronic Acid on Growth and Tooth Eruption in Growing Mice. *Sci Rep*. 2019 Dec 27;9(1):19895.
48. Vargas-Franco JW, Castaneda B, Gama A, Mueller CG, Heymann D, Rédini F, et al. Genetically-achieved disturbances to the expression levels of TNFSF11 receptors modulate the effects of zoledronic acid on growing mouse skeletons. *Biochem Pharmacol*. 2019 Oct;168:133–48.
49. Hiraga T, Ninomiya T, Hosoya A, Nakamura H. Administration of the Bisphosphonate Zoledronic Acid During Tooth Development Inhibits Tooth Eruption and Formation and Induces Dental Abnormalities in Rats. *Calcif*

- Tissue Int. 2010 Jun 1;86(6):502–10.
50. Lézot F, Chesneau J, Navet B, Gobin B, Amiaud J, Choi Y, et al. Skeletal consequences of RANKL-blocking antibody (IK22-5) injections during growth: Mouse strain disparities and synergic effect with zoledronic acid. *Bone*. 2015 Apr 1;73:51–9.
 51. Basso FG, Silveira Turrioni AP, Hebling J, de Souza Costa CA. Zoledronic acid inhibits human osteoblast activities. *Gerontology*. 2013;59(6):534–41.
 52. Açil Y, Arndt ML, Gülses A, Wieker H, Naujokat H, Ayna M, et al. Cytotoxic and inflammatory effects of alendronate and zoledronate on human osteoblasts, gingival fibroblasts and osteosarcoma cells. *J Cranio-Maxillofac Surg*. 2018 Apr 1;46(4):538–46.
 53. Huang X, Huang S, Guo F, Xu F, Cheng P, Ye Y, et al. Dose-dependent inhibitory effects of zoledronic acid on osteoblast viability and function in vitro. *Mol Med Rep*. 2016 Jan;13(1):613–22.
 54. Dash P, Samal S, Prasad Panda G, Piras AM, Dash M. Polymeric Nanoformulation of Zoledronic Acid Rescues Osteoblasts from the Harmful Effect of its Native Form: An In Vitro Investigation of Cytotoxic Potential on Osteoblasts and Osteosarcoma Cells. *Macromol Biosci*. 2023 Nov;23(11):e2300211.
 55. Basso FG, Turrioni APS, Hebling J, de Souza Costa CA. Effects of zoledronic acid on odontoblast-like cells. *Arch Oral Biol*. 2013 May;58(5):467–73.
 56. Whyte MP, Obrecht SE, Finnegan PM, Jones JL, Podgornik MN, McAlister WH MS. Osteoprotegerin Deficiency and Juvenile Paget's Disease. *N Engl J Med*. 2002;347(3):175–84.
 57. Riches PL, McRorie E, Fraser WD, Determann C, Hof RV, Ralston SH. Osteoporosis Associated with Neutralizing Autoantibodies against Osteoprotegerin. *N Engl J Med*. 2009 Oct 8;361(15):1459–65.
 58. Hauser B, Riches PL, Gilchrist T, Visconti MR, Wilson JF, Ralston SH. Autoantibodies to osteoprotegerin are associated with increased bone resorption in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015 Aug;74(8):1631–2.
 59. Hudson JB, Hatch N, Hayami T, Shin JM, Stolina M, Kostenuik PJ, et al. Local delivery of recombinant osteoprotegerin enhances postorthodontic tooth stability. *Calcif Tissue Int*. 2012;90(4):330–42.
 60. Schneider DA, Smith SM, Campbell C, Hayami T, Kapila S, Hatch NE. Locally limited inhibition of bone resorption and orthodontic relapse by recombinant osteoprotegerin protein. *Orthod Craniofac Res*. 2015;18(S1):187–95.
 61. Fernández-González FJ, Cañigral A, López-Caballo JL, Brizuela A3, Cobo T, de Carlos F, Suazo I, Pérez-González Y VJ. Recombinant osteoprotegerin effects during orthodontic movement in a rat model. *Eur J Orthod*. 2016;38(4):379–85.
 62. Jin Q, Cirelli J a, Park CH, Sugai JV, Taba M, Kostenuik PJ, et al. RANKL inhibition through osteoprotegerin blocks bone loss in experimental periodontitis. *J Periodontol*. 2007;78(7):1300–8.
 63. Cheng X, Kinosaki M, Takami M, Choi Y, Zhang H, Murali R. Disabling of Receptor Activator of Nuclear Factor- κ B (RANK) Receptor Complex by Novel Osteoprotegerin-like Peptidomimetics Restores Bone Loss in Vivo. *J Biol Chem*. 2004 Feb 27;279(9):8269–77.
 64. Uehara T, Mise-Omata S, Matsui M, Tabata Y, Murali R, Miyashin M, et al. Delivery of RANKL-Binding Peptide OP3-4 Promotes BMP-2-Induced Maxillary Bone Regeneration. *J Dent Res*. 2016 Jun 1;95(6):665–72.
 65. Arai Y, Aoki K, Shimizu Y, Tabata Y, Ono T, Murali R, et al. Peptide-induced de novo bone formation after tooth extraction prevents alveolar bone loss in a murine tooth extraction model. *Eur J Pharmacol*. 2016 Jul 5;782:89–97.
 66. Aoki K, Saito H, Itzstein C, Ishiguro M, Shibata T, Blaque R, et al. A TNF receptor loop peptide mimic blocks RANK ligand-induced signaling, bone resorption, and bone loss. *J Clin Invest*. 2006 Jun 1;116(6):1525–34.
 67. Kou Y, Li C, Yang P, Li D, Lu X, Liu H, et al. The W9 peptide inhibits osteoclastogenesis and osteoclast activity by downregulating osteoclast autophagy and promoting osteoclast apoptosis. *J Mol Histol*. 2022 Feb 1;53(1):27–38.
 68. Nakamura M, Nakamichi Y, Mizoguchi T, Koide M, Yamashita T, Ara T, et al. The W9 peptide

- directly stimulates osteoblast differentiation via RANKL signaling. *J Oral Biosci.* 2017 Aug 1;59(3):146–51.
69. Ozaki Y, Koide M, Furuya Y, Ninomiya T, Yasuda H, Nakamura M, et al. Treatment of OPG-deficient mice with WP9QY, a RANKL-binding peptide, recovers alveolar bone loss by suppressing osteoclastogenesis and enhancing osteoblastogenesis. *PLOS ONE.* 2017 Sep 22;12(9):e0184904.
70. Otsuki Y, Ii M, Moriwaki K, Okada M, Ueda K, Asahi M. W9 peptide enhanced osteogenic differentiation of human adipose-derived stem cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2018 Jan 1;495(1):904–10.
71. Furuya Y, Inagaki A, Khan M, Mori K, Penninger JM, Nakamura M, et al. Stimulation of Bone Formation in Cortical Bone of Mice Treated with a Receptor Activator of Nuclear Factor- κ B Ligand (RANKL)-binding Peptide That Possesses Osteoclastogenesis Inhibitory Activity. *J Biol Chem.* 2013 Feb 22;288(8):5562–71.
72. Bae KB, Kwon JH, Kim YH, Jung TY, Cho JH. Juvenile Paget's Disease with Paranasal Sinus Aplasia. *Clin Exp Otorhinolaryngol.* 2008;1(4):224.
73. Antoniadou K, Karakasis D, Kapetanios G, Lasaridis N, Tzarou V. Chronic idiopathic hyperphosphatasemia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1993 Aug;76(2):200–4.
74. Philbrick WM, Dreyer BE, Nakchbandi IA, Karaplis AC. Parathyroid hormone-related protein is required for tooth eruption. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998 Sep 29;95(20):11846–51.
75. Nagata M, Ono N, Ono W. Mesenchymal Progenitor Regulation of Tooth Eruption: A View from PTHrP. *J Dent Res.* 2020 Feb;99(2):133–42.
76. Bradaschia-Correa V, Moreira MM, Arana-Chavez VE. Reduced RANKL expression impedes osteoclast activation and tooth eruption in alendronate-treated rats. *Cell Tissue Res.* 2013 Jul;353(1):79–86.
77. Grier RL, Wise GE. Inhibition of Tooth Eruption in the Rat by a Bisphosphonate. *J Dent Res.* 1998 Jan 1;77(1):8–15.
78. Wise GE, Lumpkin SJ, Huang H, Zhang Q. Osteoprotegerin and Osteoclast Differentiation Factor in Tooth Eruption. *J Dent Res.* 2000 Dec 1;79(12):1937–42.
79. Wise GE, Yao S, Odgren PR, Pan F. CSF-1 regulation of osteoclastogenesis for tooth eruption. *J Dent Res.* 2005 Sep;84(9):837–41.
80. Wise GE, Frazier-Bowers S, D'Souza RN. Cellular, molecular, and genetic determinants of tooth eruption. *Crit Rev Oral Biol Med Off Publ Am Assoc Oral Biol.* 2002;13(4):323–34.
81. Wise GE, Lumpkin SJ, Huang H, Zhang Q. Osteoprotegerin and Osteoclast Differentiation Factor in Tooth Eruption. *J Dent Res.* 2000 Dec 1;79(12):1937–42.
82. Heinrich J, Bsoul S, Barnes J, Woodruff K, Abboud S. CSF-1, RANKL and OPG regulate osteoclastogenesis during murine tooth eruption. *Arch Oral Biol.* 2005 Oct 1;50(10):897–908.
83. Ohazama A, Courtney JM, Sharpe PT. Opg, Rank, and Rankl in tooth development: coordination of odontogenesis and osteogenesis. *J Dent Res.* 2004 Mar;83(3):241–4.
84. Wise GE, Ren Y, Yao S. Regulation of Osteoprotegerin Gene Expression in Dental Follicle Cells. *J Dent Res.* 2003 Apr 1;82(4):298–302.
85. Wise GE, He H, Gutierrez DL, Ring S, Yao S. Requirement of alveolar bone formation for eruption of rat molars. *Eur J Oral Sci.* 2011 Oct;119(5):333–8.
86. Del Rio Cantero N, Mourelle Martínez MR, Sagastizabal Cardelús B, De Nova García JM. Influence of zoledronic acid and pamidronate on tooth eruption in children with osteogenesis imperfecta. *Bone.* 2024 May 1;182:117069.
87. Vuorimies I, Arponen H, Valta H, Tiesalo O, Ekholm M, Ranta H, et al. Timing of dental development in osteogenesis imperfecta patients with and without bisphosphonate treatment. *Bone.* 2017 Jan 1;94:29–33.
88. Lézet F, Chesneau J, Battaglia S, Brion R, Castaneda B, Farges JC, et al. Preclinical evidence of potential craniofacial adverse effect of zoledronic acid in pediatric patients with bone malignancies. *Bone.* 2014 Nov;68:146–52.
89. Kamoun-Goldrat A, Ginisty D, Le Merrer M. Effects of bisphosphonates on tooth eruption in children with osteogenesis imperfecta. *Eur J*

- Oral Sci. 2008 Jun;116(3):195–8.
90. Bradaschia-Correa V, Massa LF, Arana-Chavez VE. Effects of alendronate on tooth eruption and molar root formation in young growing rats. *Cell Tissue Res.* 2007 Dec 1;330(3):475–85.
91. Bradaschia-Correa V, Casado-Gomez I, Moreira MM, Ferreira LB, Arana-Chavez VE. Immunolocalization of Smad-4 in developing molar roots of alendronate-treated rats. *Arch Oral Biol.* 2013 Nov;58(11):1744–50.
92. Bucay N, Sarosi I, Dunstan CR, Morony S, Tarpley J, Capparelli C, et al. Osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes Dev.* 1998 May 1;12(9):1260–8.
93. Mizuno A, Amizuka N, Irie K, Murakami A, Fujise N, Kanno T, et al. Severe Osteoporosis in Mice Lacking Osteoclastogenesis Inhibitory Factor/Osteoprotegerin. *Biochem Biophys Res Commun.* 1998 Jun;247(3):610–5.
94. Gama A, Navet B, Vargas JW, Castaneda B, Lézot F. Bone resorption: An actor of dental and periodontal development? *Front Physiol.* 2015;6(NOV):1–7.
95. Castaneda B, Simon Y, Jacques J, Hess E, Choi YW, Blin-Wakkach C, et al. Bone resorption control of tooth eruption and root morphogenesis: Involvement of the receptor activator of NF- κ B (RANK). *J Cell Physiol.* 2011;226(1):74–85.
96. Castaneda B, Simon Y, Ferbus D, Robert B, Chesneau J, Mueller C, et al. Role of RANKL (TNFSF11)-Dependent Osteopetrosis in the Dental Phenotype of Msx2 Null Mutant Mice. *PLOS ONE.* 2013 Nov 21;8(11):e80054.
97. Sojod B, Chateau D, Mueller CG, Babajko S, Berdal A, Lézot F, et al. RANK/RANKL/OPG Signalization Implication in Periodontitis: New Evidence from a RANK Transgenic Mouse Model. *Front Physiol.* 2017 May 24;8.
98. Liu Y, Du H, Wang Y, Liu M, Deng S, Fan L, et al. Osteoprotegerin-Knockout Mice Developed Early On-set Root Resorption. *J Endod.* 2016 Oct 1;42(10):1516–22.
99. Koide M, Kobayashi Y, Ninomiya T, Nakamura M, Yasuda H, Arai Y, et al. Osteoprotegerin-Deficient Male Mice as a Model for Severe Alveolar Bone Loss: Comparison With RANKL-Overexpressing Transgenic Male Mice. *Endocrinology.* 2013 Feb 1;154(2):773–82.
100. Ono W, Sakagami N, Nishimori S, Ono N, Kronenberg HM. Parathyroid hormone receptor signalling in osterix-expressing mesenchymal progenitors is essential for tooth root formation. *Nat Commun.* 2016 Apr 12;7(1):11277.
101. Takahashi A, Ono N, Ono W. The fate of Osterix-expressing mesenchymal cells in dental root formation and maintenance. *Orthod Craniofac Res.* 2017;20(S1):39–43.
102. Takahashi A, Nagata M, Gupta A, Matsushita Y, Yamaguchi T, Mizuhashi K, et al. Autocrine regulation of mesenchymal progenitor cell fates orchestrates tooth eruption. *Proc Natl Acad Sci.* 2019 Jan 8;116(2):575–80.
103. Hojo H, Ohba S. Sp7 Action in the Skeleton: Its Mode of Action, Functions, and Relevance to Skeletal Diseases. *Int J Mol Sci.* 2022 Jan;23(10):5647.
104. Zaidi M, Cardozo CP. Receptor becomes a ligand to control bone remodelling. *Nature.* 2018 Sep 13;561(7722):180–1.
105. Sone E, Noshiro D, Ikebuchi Y, Nakagawa M, Khan M, Tamura Y, et al. The induction of RANKL molecule clustering could stimulate early osteoblast differentiation. *Biochem Biophys Res Commun.* 2019 Feb 5;509(2):435–40.
106. Ikebuchi Y, Aoki S, Honma M, Hayashi M, Sugamori Y, Khan M, et al. Coupling of bone resorption and formation by RANKL reverse signalling. *Nature.* 2018 Sep 13;561(7722):195–200.
107. Zhang S, Wang X, Li G, Chong Y, Zhang J, Guo X, et al. Osteoclast regulation of osteoblasts via RANK-RANKL reverse signal transduction in vitro. *Mol Med Rep.* 2017 Oct 1;16(4):3994–4000.
108. Ma Q, Liang M, Wu Y, Ding N, Duan L, Yu T, et al. Mature osteoclast-derived apoptotic bodies promote osteogenic differentiation via RANKL-mediated reverse signaling. *J Biol Chem.* 2019 Jul 19;294(29):11240–7.
109. Kim JM, Lin C, Stavre Z, Greenblatt MB, Shim JH. Osteoblast-Osteoclast Communication and Bone Homeostasis. *Cells.* 2020 Sep;9(9):2073.
110. Holliday LS, Patel SS, Rody WJ Jr. RANKL and RANK in extracellular vesicles: surprising new players in bone remodeling. *Extracell Vesicles*

- Circ Nucleic Acids. 2021 Mar 30;2(1):18–28.
111. Rashed F, Kamijyo S, Shimizu Y, Hirohashi Y, Khan M, Sugamori Y, et al. The Effects of Receptor Activator of NF- κ B Ligand-Binding Peptides on Bone Resorption and Bone Formation. *Front Cell Dev Biol*. 2021 Jul 6;9.
112. Sugamori Y, Mise-Omata S, Maeda C, Aoki S, Tabata Y, Murali R, et al. Peptide drugs accelerate BMP-2-induced calvarial bone regeneration and stimulate osteoblast differentiation through mTORC1 signaling. *BioEssays*. 2016;38(8):717–25.
113. Wang L, Huang B, Chen X, Su J. New insight into unexpected bone formation by denosumab. *Drug Discov Today*. 2020 Nov 1;25(11):1919–22.
114. Miyazawa K, Torii Y, Tabuchi M, Mizuno M, Yoshizako M, Minamoto C, et al. Osteoclast Inhibitors for Bone Fracture Healing in Mice with High-Turnover Osteoporosis. *J Hard Tissue Biol*. 2020;29(4):255–62.
115. Mizuno M, Miyazawa K, Tabuchi M, Tanaka M, Yoshizako M, Minamoto C, et al. Reveromycin A Administration Prevents Alveolar Bone Loss in Osteoprotegerin Knockout Mice with Periodontal Disease. *Sci Rep*. 2015 Nov 12;5(1):16510.
116. Yabumoto T, Miyazawa K, Tabuchi M, Shoji S, Tanaka M, Kadota M, et al. Stabilization of tooth movement by administration of reveromycin A to osteoprotegerin-deficient knockout mice. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2013 Sep 1;144(3):368–80.
117. Kerr NM, Cassinelli HR, DiMeglio LA, Tau C, Tüysüz B, Cundy T, et al. Ocular manifestations of juvenile Paget disease. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. 2010 Jun;128(6):698–703.

Σύνδρομο Μυοπεριτοναϊκού Πόνου

N. ΓΑΛΑΝΟΠΟΥΛΟΣ

Γ. Συντονιστής Διευθυντής Εθνικού Συστήματος Υγείας (ΕΣΥ)

Περίληψη

Το Σύνδρομο Μυοπεριτοναϊκού Πόνου (Myofascial Pain Syndrome) αποτελεί μια χρόνια επώδυνη κατάσταση που εκδηλώνεται με πόνο σε μία ή περισσότερες περιοχές του μυοσκελετικού συστήματος [συχνότερα αυχένα, ωμική και πυελική ζώνη καθώς και στη ράχη (αυχένα και οσφύ)] σε συνδυασμό, στη μεγάλη πλειονότητα των ασθενών, με την παρουσία *πυροδοτούντων σημείων* (Trigger points). Προσβάλλει αμφότερα τα φύλα (συχνότερα το θήλυ φύλο) και όλες τις ηλικιακές ομάδες (συχνότερα τους ηλικιωμένους) καθώς και κάποιες επαγγελματικές ομάδες (χειρώνακτες αλλά και υπαλλήλους γραφείου, μουσικούς, οδοντίατρους, αθλητές). Στην αντιμετώπιση του το βέλτιστο θεραπευτικό αποτέλεσμα επιτυγχάνεται με τον συνδυασμό συμβουλευτικής παρέμβασης, χορήγησης φαρμάκων (μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, αγχολυτικά και αντικαταθλιπτικά φάρμακα, αποκλειστές των διαύλων νατρίου και ασβεστίου, κεντρικά δρώνα μυοχαλαρωτικά, εφαρμογή τοπικά καψαϊκίνης), εγχύσεων (τοπικών αναισθητικών, κορτικοστεροειδών, αλλαντικής τοξίνης, οξυγόνου-όζοντος, πλάσματος πλούσιου σε αυξητικούς παράγοντες), ή εισόδου βελόνας (dry needling) στα πυροδοτούμενα σημεία, βελονισμού/ηλεκτροβελονισμού, φωτοθεραπείας, ψυχοθεραπείας και φυσικοθεραπείας με ασκήσεις, την εφαρμογή υπερήχων, διαδερμικού ηλεκτρικού νευρικού ερεθισμού [Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation (TENS)], διακοπόμενων ρευμάτων (interferential current therapy), εξωσωματικής με κρουστικό κύμα θεραπείας [extracorporeal shockwave therapy (ESWT)], χαμηλού-επιπέδου laser [Low-level laser therapy (LLLT) και άλλων.

Λέξεις κλειδιά: Σύνδρομο Μυοπεριτοναϊκού Πόνου, Πυροδοτούμενα σημεία

Myofascial Pain Syndrome

N. GALANOPOULOS

Consultant of Rheumatology, National Health System (NHS), Greece

Summary

The Myofascial Pain Syndrome is a painful chronic condition of the musculoskeletal system expressed by pain in one or more areas in combination with the presence of Trigger points. Its treatment is best achieved by the combination of counselling, drugs (non-steroid anti-inflammatory drugs, antidepressants, central acting muscle relaxant, sodium and calcium channel blockers, local capsaicin), trigger points injections (local anesthetics, botulinum toxin, plasma rich in growth factors injection, oxygen-ozone, etc.), acupuncture/electroacupuncture, dry needling, photobiomodulation therapy and physiotherapy (exercise, ultrasound therapy, Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation, interferential current therapy, extracorporeal shockwave therapy, low-level laser therapy, etc.) as well as psychotherapy.

Keywords: Myofascial Pain Syndrome, Trigger points

Το Σύνδρομο Μυοπεριτοναϊκού Πόνου (Myofascial Pain Syndrome) αποτελεί μια χρόνια επώδυνη κατάσταση που εκδηλώνεται με πόνο σε μία ή περισσότερες περιοχές του μυοσκελετικού συστήματος [συχνότερα αυχένα, ωμική και πυελική ζώνη καθώς και στη ράχη (αυχένα και οσφύ)] σε συνδυασμό, στη μεγάλη πλειονότητα των ασθενών,

με την παρουσία *πυροδοτούντων σημείων* (Trigger points). Η βιβλιογραφική αυτή ανασκόπηση ασχολείται με την κλινική εικόνα, την επιδημιολογία, την παθογένεια και την αντιμετώπιση του Συνδρόμου Μυοπεριτοναϊκού Πόνου (ΣΜΠΠ) με βάση μελέτες από τη βάση δεδομένων PubMed μέχρι το Δεκέμβριο του 2024.

Κλινική εικόνα

Το ΣΜΠΠ αρχίζει προοδευτικά και εξελίσσεται με σημαντικό αριθμό κλινικών εκδηλώσεων [1-7]. Πρώτιστη κλινική εκδήλωση αποτελεί ο πόνος που είναι επίμονος και σπανιότερα παροξυσμικός, έντονος πιθανόν καυσώδης και εντοπίζεται σε περιοχές του μυοσκελετικού συστήματος, συχνότερα στην ωμική και πυελική ζώνη καθώς και τη ράχη (αυχένα και οσφύ). Συνοδεύεται από αιμωδία και διαταραχή της αισθητικότητας, σε συνδυασμό με μείωση του εύρους κίνησης, δυσκαμψία και μυϊκή αδυναμία καθώς και προσβολή του συντονισμού των κινήσεων. Πιθανόν να πυροδοτηθεί ή να επιδεινωθεί με την έκθεση στο κρύο, μετά έντονη φυσική προσπάθεια και κόπωση, ενώ η εφαρμογή θερμού και η ήπια φυσική δραστηριότητα προσφέρει στην υποχώρησή του. Αναπαράγεται με την επανάληψη της ψηλάφησης ή της πίεσης στα πυροδοτούντα σημεία. Σε ασθενείς χωρίς ικανοποιητική αντιμετώπιση ο πόνος προοδευτικά επιδεινώνεται και γίνεται χρόνιος.

Ιδιαίτερα χαρακτηριστική κλινική εκδήλωση στην πλειονότητα των ασθενών [3,6,7] αποτελεί η παρουσία *πυροδοτούντων σημείων* (Trigger points) σε μία ή περισσότερες περιοχές του μυοσκελετικού συστήματος, η ψηλάφηση ή πίεση των οποίων συνοδεύεται από έντονο, οξύ, βαθύ πόνο στις περιοχές αυτές, που αντανάκλαται σε περιοχές σε κάποια απόσταση από τα σημεία αυτά. Πιθανόν να συνοδευτεί τοπικά από ένα αίσθημα τινάγματος ή τραβήγματος (twitch response). Στην περιοχή των πυροδοτούντων σημείων πιθανόν επίσης να παρατηρηθεί *σκληρύωση των υποκειμένων μυών* (πιθανόν στη ψηλάφηση να θυμίζουν οζίδια ή σκληρές ταινίες ιστού).

Παρατηρούνται επίσης ποικίλες άλλες εκδηλώσεις όπως:

- Αυξημένη εφίδρωση, ωχρότητα και ήπιο οίδημα στις περιοχές του πόνου.
- Πονοκέφαλος, ζάλη, ίλιγγος, διαταραχή της ισορροπίας, θόλωση οράσεως.
- Ανάπτυξη άγχους και κατάθλιψη σε συνδυασμό με διαταραχή της ποιότητας του ύπνου, με πρωινή έντονη κόπωση και δυσκαμψία.

Στο 22-94% των γυναικών με χρόνιο πυελικό πόνο διαπιστώθηκε ΣΜΠΠ [2].

Τα παραπάνω οδηγούν σε προσβολή της λειτουργικής ικανότητας και της ποιότητας ζωής των ασθενών.

Σημαντικές επισημάνσεις σχετικά με τις εκδηλώσεις του ΣΜΠΠ ανάλογα με την περιοχή του μυοσκελετικού συστήματος

Στην περιοχή του αυχένα πιθανόν να παρατηρηθούν εκδηλώσεις όπως έντονη εφίδρωση, δακρύρροια, ζάλη και ίλιγγος, παροδική ερυθρότητα και αίσθημα καψίματος προσώπου (flushing), παραισθησίες, θόλωση οράσεως, μυϊκή αδυναμία, καθώς και πόνος στην περιοχή των κροταφογοναθικών αρθρώσεων και το κεφάλι [8,9]. Στην περιοχή της οσφύος πιθανόν να παρατηρηθεί χρόνια οσφυαλγία με έντονη λόρδωση οσφύος [10,11], ενώ στην περιοχή της κοιλιάς πιθανόν να παρατηρηθεί χρόνιος βαθύς κοιλιακός πόνος με περιόδους έξαρσης σε συνδυασμό με αντανάκλασή του στη ράχη και το γλουτό [12].

Επιδημιολογία

Προσβάλλει αμφότερα τα φύλα (συχνότερα το θήλυ φύλο) και όλες τις ηλικιακές ομάδες (συχνότερα τους ηλικιωμένους), καθώς και κάποιες επαγγελματικές ομάδες (χειρώνακτες αλλά και υπαλλήλους γραφείου, μουσικούς, οδοντίατρους, κ.ά.), αθλητές, κ.ά. [3,13,14]. Ο κίνδυνος ανάπτυξης ΣΜΠΠ σχετίστηκε με οξεία ή χρόνια καταπόνηση/τραυματισμό μυών, έντονη διανοητική και ψυχολογική καταπόνηση, χρόνια κόπωση, κακή ποιότητα ύπνου, ορμονική διαταραχή (εμμηνόπαυση, υποθυρεοειδισμός, κ.ά.), λοιμώξεις, ανεπάρκεια βιταμίνης Β12 και σιδήρου, κ.ά. [15].

Διαγνωστικός έλεγχος

Στην αξιολόγηση των ασθενών με ΣΜΠΠ προσφέρουν η μέτρηση του ουδού του πόνου μετά την εφαρμογή πίεσης [pressure algometer measurements του pressure threshold measurement (PTM)] με κατάλληλες συσκευές, το υπερηχογράφημα (Doppler flow studies), η ελαστογραφία [vibration sonoelastography (VSE), magnetic resonance elastography (MRE)], οι συσκευές ανίχνευσης του πόνου [muscle pain detection devices (MPDD)], η μαγνητική τομογραφία, κ.ά. [16-21].

Παθολογία

Στους μυς και τις περιτονίες τους παρατηρείται φλεγμονή σε συνδυασμό με διαταραχή του συνδετικού ιστού (σε ινοϊνίδια, ινοβλάστες και εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας με την ανάπτυξη ταινιών συνδετι-

κού ιστού), απελευθέρωση με αυξημένη συγκέντρωση φλεγμογόνων (που ευοδώνουν τη φλεγμονή) κυτταροκινών, μεταβολιτών, νευροδιαβιβαστών [ακυτυλοχολίνης, ουσίας P, πεπτιδίου του σχετίζεται με γονίδιο της καλσιτονίνης (calcitonin gene-related peptide)], με διαταραχή της μικροκυκλοφορίας (αγγειοσύσπαση με μείωση της αιματικής ροής) και ερεθισμό των τελικών κλάδων των περιφερικών νεύρων. Παρατηρείται διαταραχή της λειτουργίας των αισθητικών νεύρων με πόνο, υπεραλγησία και αλλοδυνία (η αντίληψη πόνου μετά από εφαρμογή ενός ερεθίσματος το οποίο φυσιολογικά δεν είναι επώδυνο). Ενεργοποιούνται διαδικασίες όπως επίμονου χρόνιου πόνου που αντανάκλαται σε άλλες περιοχές του μυοσκελετικού συστήματος και προέρχεται από τα πυροδοτούντα σημεία (trigger points), καθώς και μείωση της ικανότητας σύσπασης και ελαστικότητας των σκελετικών μυών [3,22-32]. Στα πυροδοτούντα σημεία διαπιστώθηκε αυξημένη συγκέντρωση ακετυλοχολίνης, νορανδρεναλίνης και σεροτονίνης, που σχετίζονται με σύσπαση των μυϊκών ινών και συμπίεση τοπικά της αγγείωσης [33].

Αντιμετώπιση

Στην αντιμετώπιση του ΣΜΠΠ θα απαιτηθεί η συνεργασία των επαγγελματιών υγείας που ασχολούνται με τους ασθενείς, όπως γιατρών, φυσικοθεραπευτών, εργοθεραπευτών, νοσηλευτών, ψυχολόγων και άλλων. Το βέλτιστο θεραπευτικό αποτέλεσμα επιτυγχάνεται με το συνδυασμό συμβουλευτικής παρέμβασης (σχετικά με την αποφυγή ταλαιπωρίας και τραυματισμού του μυοσκελετικού, εκπαίδευση και επίβλεψη σχετικά με τις θέσεις, τις στάσεις του σώματος και των αναγκαίων τροποποιήσεων στο χώρο κατοικίας, εργασίας, ψυχαγωγίας, κ.ά.), χορήγησης φαρμάκων, εγχύσεων στα πυροδοτούντα σημεία, βελονισμού/ηλεκτροβελονισμού, φυσικοθεραπείας στο πλαίσιο ενός κατάλληλου προγράμματος αποκατάστασης στο οποίο αξιολογείται η εξέλιξη της κατάστασης (της φυσικής δραστηριότητας, της λειτουργικής ικανότητας, της ψυχολογικής κατάστασης και της ποιότητας ζωής), καθώς και των προτεραιοτήτων της ζωής των ασθενών.

Χρήση φαρμάκων

Χρησιμοποιήθηκαν μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, αγχολυτικά και αντικαταθλιπτικά φάρμακα [όπως 5-υδροξυτρυπταμίνη, αναστολείς

της επαναπρόσληψης της νορεπινεφροδίνης (όπως duloxetine), αποκλειστές των διαύλων νατρίου και ασβεστίου (όπως gabapentin και pregabalin)], κεντρικά δρώντα μυοχαλαρωτικά (όπως tizanidine, chlorzoxazone, eperisone, baclofen, κ.ά.) καθώς και η εφαρμογή τοπικά καψαϊκίνης [3,34-39].

Φυσικοθεραπεία

Σημαντική η προσφορά της φυσικοθεραπείας στη μείωση του μυοσκελετικού πόνου, την αύξηση του ουδού πρόκλησης πόνου σε πίεση των πυροδοτούντων σημείων [pressure threshold (PPT) Trigger points], καθώς και τη βελτίωση της κινητικότητας, της λειτουργικής ικανότητας και της ποιότητας ζωής των ασθενών με ΣΜΠΠ [40-67]. Ιδιαίτερα σημαντική η προσφορά με συνδυασμό των θεραπευτικών μεθόδων μεταξύ τους, καθώς και με τη χρήση των άλλων θεραπευτικών προσεγγίσεων (φαρμάκων, εγχύσεων, βελονισμού, κ.ά.).

Οι Peijue He και συν. (2023) διαπίστωσαν ευνοϊκή θεραπευτική επίδραση (σχετικά με την υποχώρηση του πόνου, την κινητικότητα, την ψυχολογική κατάσταση και την ποιότητα ζωής των ασθενών) της εφαρμογής του διαδερμικού ηλεκτρικού νευρικού ερεθισμού [Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation (TENS)], της θεραπείας με διακοπόμενα ρεύματα (interferential current therapy), της εφαρμογής εξωσωματικής με κρουστικό κύμα θεραπείας [extracorporeal shockwave therapy (ESWT)], της θεραπείας με χαμηλού-επιπέδου laser [Low-level laser therapy (LLLT)], καθώς και άλλων φυσικών θεραπευτικών μέσων [44].

Προγράμματα ασκήσεων

Αναφέρθηκε σημαντική ευνοϊκή τους επίδραση (ιδιαίτερα του συνδυασμού ασκήσεων διάτασης και ενδυνάμωσης) στη μείωση του μυοσκελετικού πόνου σε συνδυασμό με βελτίωση της κινητικότητας και περιορισμό της λειτουργικής ανικανότητας των ασθενών με ΣΜΠΠ. Στη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση των María José Guzmán-Pavón και συν. (2020) διαπιστώθηκε ευνοϊκή επίδραση της φυσικοθεραπείας στην αντιμετώπιση των ασθενών με ΣΜΠΠ (μείωση του πόνου, βελτίωση της κινητικότητας και περιορισμό της λειτουργικής αναπηρίας) [45]. Επίσης, στη συστηματική ανασκόπηση των Juliano Bergamaschine Mata Diz και συν. (2017) διαπιστώθηκε ευνοϊκή επίδραση των ασκήσεων (διάτα-

σης και ενδυνάμωσης) στη μείωση της έντασης του μυοσκελετικού πόνου [46].

Φωτοθεραπεία (Photobiomodulation Therapy)

Αναφέρθηκε μείωση του μυοσκελετικού πόνου των ασθενών με ΣΜΠΠ, ιδιαίτερα σε συνδυασμό της με ασκήσεις. Στη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση των Mohamed Salaheldien Mohamed Alayat και συν. (2022) διαπιστώθηκε ότι ο συνδυασμός της φωτοθεραπείας με ασκήσεις οδήγησε σε μείωση του μυοσκελετικού πόνου και αύξηση του ουδού πρόκλησης πόνου σε πίεση των πυροδοτούντων σημείων στο ανώτερο τμήμα του τραπεζοειδούς μυός [47].

Θεραπεία με υπερήχους

Αναφέρθηκε ευνοϊκή επίδραση με ανακούφιση από τον μυοσκελετικό πόνο των ασθενών με ΣΜΠΠ. Στη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση των Peng Xia, Xiaoju Wang και συν. (2017) διαπιστώθηκε ότι η θεραπεία με υπερήχους οδήγησε σε μείωση του μυοσκελετικού πόνου και αύξηση του ουδού πρόκλησης πόνου σε πίεση των πυροδοτούντων σημείων [48].

Θεραπεία με χαμηλού-επιπέδου ακτίνων laser [Low-level laser therapy (LLLT)]

Αναφέρθηκε ευνοϊκή επίδραση με μείωση του μυοσκελετικού πόνου και βελτίωση της κινητικότητας των ασθενών με ΣΜΠΠ. Στη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση των Mohammad Reza Tehrani και συν. (2022) η θεραπεία με χαμηλού-επιπέδου ακτίνων laser [Low-level laser therapy (LLLT)] οδήγησε σε μείωση του μυοσκελετικού πόνου και αύξηση του ουδού πρόκλησης πόνου σε πίεση των πυροδοτούντων σημείων, σε συνδυασμό με αύξηση της κινητικότητας των ασθενών [49].

Εφαρμογή ηλεκτροθεραπείας με τη χρήση διαδερμικού νευρικού ερεθισμού [transcutaneous electric stimulation (TENS)] και του ηλεκτροβελονισμού (electroacupuncture)

Αναφέρθηκε ευνοϊκή τους επίδραση, με μείωση της έντασης του μυοσκελετικού πόνου και αύξηση του ουδού πρόκλησης πόνου σε πίεση των πυροδο-

τούντων σημείων (Trigger points), σε συνδυασμό με βελτίωση της κινητικότητας και μείωση της συχνότητας λήψης αναλγητικών φαρμάκων.

Στη συστηματική ανασκόπηση των Sara Ahmed και συν. (2019) διαπιστώθηκε ευνοϊκή επίδραση του διαδερμικού νευρικού ερεθισμού [transcutaneous electric stimulation (TENS)] και του ηλεκτροβελονισμού (electroacupuncture) στη μείωση της έντασης του μυοσκελετικού πόνου ($P = 0,02$ και $P = 0,17$, αντίστοιχα) (50). Επίσης στη συστηματική ανασκόπηση των Monavar Hadizadeh και συν. (2021) έγινε σύγκριση της θεραπευτικής επίδρασης του μυϊκού ηλεκτρικού ερεθισμού [IMES (intramuscular electrical stimulation)] με την επίδραση του εικονικού IMES (sham-IMES), την παρακέντηση με βελόνα (dry needling) και των ασκήσεων. Διαπιστώθηκε σημαντικότερη ευνοϊκή επίδραση του μυϊκού ηλεκτρικού ερεθισμού σχετικά με τη μείωση του μυοσκελετικού πόνου, με αύξηση του ουδού πρόκλησης πόνου σε πίεση των πυροδοτούντων σημείων, σε συνδυασμό με βελτίωση της κινητικότητας και μείωση της συχνότητας λήψης αναλγητικών φαρμάκων [51].

Εξωσωματική θεραπεία με κρουστικό κύμα [extracorporeal shockwave therapy (ESWT)]

Αναφέρθηκε ευνοϊκή επίδραση σχετικά με τη μείωση του μυοσκελετικού πόνου και την αύξηση του ουδού πρόκλησης πόνου σε πίεση των πυροδοτούντων σημείων (Trigger points) [54-57].

Στη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση των Qing Zhang διαπιστώθηκε ευνοϊκή επίδραση της εξωσωματικής θεραπείας με κρουστικό κύμα [extracorporeal shockwave therapy (ESWT)] στη μείωση του πόνου του μυοσκελετικού, συγκριτικά με την εικονική ESWT (sham ESWT) ή τη θεραπεία με υπερήχους [55].

Στη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση των Ji Hyun Jun και συν. (2021) στις βάσεις δεδομένων PubMed, Embase και Web of Science μέχρι το Μάιο του 2019 σε ασθενείς με ΣΜΠΠ στον αυχένα και τους ώμους, διαπιστώθηκε ευνοϊκή επίδραση της εστιασμένης εξωσωματικής με κρουστικό κύμα θεραπείας [focused extracorporeal shockwave therapy (ESWT)] στη μείωση του πόνου του μυοσκελετικού και την αύξηση του ουδού πρόκλησης πόνου σε πίεση των πυροδοτούντων σημείων [56].

Στη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση

των Jun-II Yoo και συν. (2020) σε ασθενείς με ΣΜΠ στους τραπεζοειδείς μυς διαπιστώθηκε ευνοϊκή επίδραση της εξωσωματικής θεραπείας με κρουστικό κύμα [extracorporeal shockwave therapy (ESWT)] στη μείωση του πόνου [57].

Αναφέρθηκε επίσης ευνοϊκή επίδραση της θεραπείας με παλμικά ηλεκτρομαγνητικά πεδία [pulsed electromagnetic field (PEMF)], της Modified-Active Release Therapy (mART), της ηλεκτρικής μάλαξης αυχένα [electro-massage (ES)] και διαθερμίας ραδιοσυχνότητας [64-67]. Οι Jing Xiao και συν. (2022) μελέτησαν 120 ασθενείς με ΣΜΠ που τυχαίοποιημένα διακρίθηκαν στην ομάδα που υποβλήθηκε σε PEMF θεραπεία (20 λεπτά την ημέρα, 5 ημέρες την εβδομάδα για δύο διαδοχικές εβδομάδες) και στην ομάδα μαρτύρων (60 ασθενείς η κάθε μία), και διαπίστωσαν σημαντικά ευνοϊκή επίδραση της θεραπείας αυτής σχετικά με τον πόνο [σε αξιολόγηση με οπτική βαθμονομική κλίμακα, short-form McGill Pain Questionnaire, present pain intensity index (PPI), και pain rating index (PRI; total, affective pain, and sensory pain scores) scores] [64].

Η mART συνδυάζει πρόγραμμα ενεργητικών ασκήσεων που εκτελούνται από τους ασθενείς, με πρόγραμμα παθητικών ασκήσεων που εκτελούνται από τους ασθενείς με τη συνεργασία φυσικοθεραπευτών. Εφαρμόζεται πρώτιστα σε ανατομικές περιοχές όπως η γνάθος, ο αυχέννας και οι ωμοπλάτες, αλλά μετά την κατάλληλη τροποποίηση και σε άλλες περιοχές του μυοσκελετικού συστήματος. Στοχεύει στη μείωση του πόνου, στη βελτίωση του εύρους κίνησης (με μείωση του αισθήματος φόβου εμφάνισης πόνου κατά τη συμμετοχή σε φυσικές δραστηριότητες) και της λειτουργικής ικανότητας των ασθενών. Οι Wilawan Kanhachon, Yodchai Boonprakob (2021) μελέτησαν 38 ασθενείς με ΣΜΠΠ (με εντόπιση στην περιοχή των ωμοπλάτων/πλευρών και των μασπηρών μυών), που διακρίθηκαν στην ομάδα εφαρμογής προγράμματος mART σε συνδυασμό με θερμά επιθέματα και εκπαίδευση (3 φορές την εβδομάδα για 4 διαδοχικές ημέρες) και στην ομάδα των μαρτύρων, διαπίστωσαν σημαντικότερη ευνοϊκή επίδραση σχετικά με τη μείωση του πόνου [σε αξιολόγηση με οπτική βαθμονομική βαθμίδα, pressure pain threshold (PPT)] και τη λειτουργική ικανότητα [σε αξιολόγηση με maximum mouth opening (MMO), craniovertebral angle (CV-angle) και pain catastrophizing scale Thai version (PCS-Thai-version)] στην ομάδα της mART [65].

Οι Luis Espejo-Antúnez και συν-2024 μελέτησαν 46 ασθενείς με ΣΜΠΠ και πόνο στις κροταφογοναθικές αρθρώσεις που διακρίθηκαν τυχαίοποιημένα στην ομάδα (21 ασθενών) που υποβλήθηκαν σε πρόγραμμα με κινητοποίηση μαλακού ιστού (soft tissue mobilization) και τεχνικές (release techniques) και στην ομάδα (25 ασθενείς) που υποβλήθηκαν στο ίδιο πρόγραμμα με την προσθήκη ηλεκτρικής μάλαξης αυχένα [electro-massage (ES)] διαπίστωσαν σημαντικότερη ευνοϊκή επίδραση στην ομάδα με την προσθήκη ES σχετικά με τον πόνο, το άνοιγμα του στόματος και το εύρος κίνησης του αυχένα [σε αξιολόγηση κατά την έναρξη και την ολοκλήρωση της θεραπευτικής παρέμβασης καθώς και 4 εβδομάδες αργότερα με τη χρήση οπτικής βαθμονομικής κλίμακας, pressure pain threshold (PPT) στους μασπηρές και τους τραπεζοειδείς μυς (algometer), pain-free vertical mouth opening (manual gauge)] [66].

Οι Carolina Jiménez-Sánchez και συν. (2024) σε ασθενείς με ΣΜΠΠ στους τραπεζοειδείς μυς διαπίστωσαν ευνοϊκότερη επίδραση της διαθερμίας ραδιοσυχνότητας [Digital Capacitive Diathermy (DCD[®])], συγκριτικά με την εφαρμογή θεραπείας με υπερήχους, σχετικά με τον πόνο, τη δυσκαμψία και το εύρος κίνησης του αυχένα [σε αξιολόγηση με οπτική βαθμονομική κλίμακα, myotonometric variables, pressure pain threshold (PPT), το εύρος της πλάγιας κάμψης του αυχένα και neck disability index scale (NDI)] [67].

Τοπικές εγχύσεις και παρακέντηση με βελόνα

Η εφαρμογή τους στα πυροδοτούντα σημεία έχει σημαντική ευνοϊκή επίδραση στην αντιμετώπιση των ασθενών με ΣΜΠΠ [68]. Σε αυτές χρησιμοποιούνται διαλύματα αναισθητικών (συνήθως 0,5-1% λιδοκαΐνης ή 0,1-0,5% ropivacaine), κορτικοστεροειδών, καθώς και τοξίνης τετάνου (botulinum toxin, 5 U με ολική δόση 15 U-35 U σε δύο εβδομάδες), σε συνδυασμό πιθανόν με βελονισμό και ασκήσεις διάτασης μυών [69-71]. Αναφέρθηκε επίσης ευνοϊκή επίδραση της έγχυσης πλάσματος πλούσιου σε αυξητικούς παράγοντες (72). Σημαντική η ευνοϊκή επίδραση της παρακέντησης με βελόνα [θεραπεία ξηρής βελόνας (Dry needling)] [59-63,73-78].

Οι A. Kamanli και συν. (2005) μελέτησαν 29 ασθενείς με ΣΜΠΠ με την παρουσία πυροδοτούντων σημείων στον αυχένα και γύρω από τις ωμοπλάτες πε-

ριοχές, οι οποίοι τυχαίοποιημένα διακρίθηκαν στην ομάδα που υποβλήθηκε σε έγχυση 1 ml 0,5% λιδοκαΐνης (10 ασθενείς), στην ομάδα σε θεραπεία ξηρής βελόνας (10 ασθενείς) και στην ομάδα σε έγχυση με τοξίνη τετάνου (10-20 IU BTX-A) (9 ασθενείς). Διαπιστώθηκε μείωση του πόνου σε όλες τις ομάδες ασθενών. Σε εκτίμηση ωστόσο του πόνου με οπτική βαθμονομική κλίμακα, ευνοϊκή επίδραση διαπιστώθηκε σε θεραπεία με έγχυση λιδοκαΐνης και BTX-A. Σχετικά με τον ουδό πρόκλησης του πόνου κατά την πίεση των πυροδοτούντων σημείων [pressure threshold (PPT)] διαπιστώθηκε ευνοϊκότερη επίδραση της έγχυσης λιδοκαΐνης. Σχετικά με την ποιότητα ζωής [σε αξιολόγηση με Nottingham health profile (NHP)] σημαντικότερη ήταν η ευνοϊκή επίδραση της BTX-A. Επίσης στην ομάδα σε BTX-A διαπιστώθηκε η ευνοϊκότερη επίδραση σχετικά με τη μείωση του άγχους και της κατάθλιψης (σε αξιολόγηση με Hamilton depression και anxiety rating scales) [79].

Θεραπεία με έγχυση τοπικά αλλαντικής τοξίνης

Η αλλαντική τοξίνη [Botulinum Toxin (BTX)] είναι μία νευροτοξική πρωτεΐνη που παράγεται από το βακτήριο *Clostridium botulinum* και συναφή είδη. Η τοξίνη δεσμεύεται στις νευρομυϊκές συνάψεις που χρησιμοποιούν τον νευροδιαβιβαστή ακετυλοχολίνη παρεμποδίζοντας την απελευθέρωσή του και προκαλώντας μυϊκή χάλαση. Αυτό προοδευτικά αντιστρέφεται. Υπάρχουν οκτώ τύποι αλλαντικής τοξίνης, που ονομάζονται τύπου A-H. Οι τύποι A και B χρησιμοποιούνται ιατρικά.

Οι H. Göbel και συν. (2006) σε προοπτική διπλή-τυφλή με ομάδα μαρτύρων μελέτη με περίοδο παρακολούθησης 12 εβδομάδων, διαπίστωσαν ευνοϊκή επίδραση με σημαντική μείωση της έντασης του πόνου 4-6 εβδομάδες μετά την έγχυση τοξίνης τετάνου τύπου A σε πυροδοτούντα σημεία σε μυς του αυχένα και της ωμικής ζώνης ασθενών με ΣΜΠΠΠ ($p = 0,002$ συγκριτικά με την ομάδα μαρτύρων), χωρίς σημαντικές ανεπιθύμητες εκδηλώσεις [80].

Οι Rosa Marina Ramos-Herrada και συν. (2022) στη συστηματική τους ανασκόπηση (στις βάσεις δεδομένων PubMed, Web of Science, Scopus, The Cochrane Library και Latin American and Caribbean Health Sciences Literature) με την επιλογή 8 τυχαίοποιημένων με ομάδα μαρτύρων μελέτες (σε 314 ασθενείς ηλικίας 18-75 ετών με ΣΜΠΠ, στην πλει-

ονότητα γυναίκες) διαπίστωσαν ότι η θεραπεία BTX είχε ευνοϊκή επίδραση στην αντιμετώπιση του ανθεκτικού πόνου που συνοδεύει διαταραχές των κροταφογναθικών αρθρώσεων [81].

Οι Brian A. Parsons και συν. (2022) στη συστηματική τους ανασκόπηση (στις βάσεις δεδομένων EMBASE, PUBMED, Medline και SCOPUS τη χρονική περίοδο μεταξύ Ιανουαρίου του 1996 και Μαΐου του 2020 με την επιλογή 16 μελετών από τις οποίες οι 11 τυχαίοποιημένες με ομάδα μαρτύρων με τη συμμετοχή 858 ασθενών με ΣΜΠΠ) διαπίστωσαν ότι η θεραπεία με τοξίνη τετάνου τύπου A [Botulinum toxin A (BTX-A)] είχε ευνοϊκή επίδραση στην αντιμετώπιση ασθενών με ΣΜΠΠ και χρόνιο πνευλικό πόνο, χωρίς την αναφορά σημαντικών ανεπιθύμητων εκδηλώσεων [82].

Οι Giancarlo de la Torre Canales και συν. (2024) σε μία τυχαίοποιημένη μελέτη με ομάδα μαρτύρων σε 28 ασθενείς με ΣΜΠΠ και ανθεκτικό μυοσκελετικό πόνο στους μασπτήρες μυς που παρακολουθήθηκαν για ένα εξάμηνο, διαπίστωσαν ευνοϊκή επίδραση μίας έγχυσης BoNT-A σχετικά με τον πόνο, την αισθητικότητα και την ψυχοκοινωνική κατάσταση των ασθενών [σε αξιολόγηση με οπτική βαθμονομική κλίμακα, quantitative sensory testing (QST) και conditioned pain modulation (CPM)] [83].

Έγχυση πλάσματος πλούσιου σε αυξητικούς παράγοντες

Αναφέρθηκε επίσης ευνοϊκή επίδραση της έγχυσης πλάσματος πλούσιου σε αυξητικούς παράγοντες (plasma rich in growth factors injection) [72]. Οι Donydas Sakalys και συν. (2020) μελέτησαν 50 ασθενείς με ΣΜΠΠ και μυοπεριτοναϊκό πόνο στους μασπτήρες μυς και διαπίστωσαν ευνοϊκότερη επίδραση της έγχυσης του συγκριτικά με την έγχυση 1 mL λιδοκαΐνης σε αυτούς (σε αξιολόγηση με οπτική βαθμονομική κλίμακα αρχικά και 4 εβδομάδες αργότερα) [72].

Εγχύσεις οξυγόνου-όζοντος (Oxygen-ozone injection)

Το όζον μπορεί να μετατραπεί σε οξυγόνο στους ιστούς προσφέροντας στην αντιμετώπιση των ασθενών με ΣΜΠΠ, παρόμοια με την έγχυση κορτικοστεροειδούς ή τη θεραπεία ξηρής βελόνας στα πυροδοτούντα σημεία [84]. Συνιστάται η συγκέντρωση του όζοντος να μην υπερβαίνει τα 30 $\mu\text{g}/\text{mL}$, τη δόση

των 1-5 mL σε μία έγχυση σε πυροδοτούν σημείο (το μέγιστο των 30 mL), 1-3 φορές την εβδομάδα για 2-4 εβδομάδες [85].

Στην αποτελεσματικότητα των εγχύσεων, όπως στα πυροδοτούντα σημεία, συνεισφέρει η καθοδήγηση με τη βοήθεια υπερηχογραφήματος, ιδιαίτερα του δύο-διαστάσεων (two-dimensional ultrasonography) και η υπερηχογραφική ελαστογραφία (ultrasound elastography) [21,86,87].

Βελονισμός

Αναφέρθηκε ευνοϊκή επίδραση του βελονισμού/ηλεκτροβελονισμού (Acupuncture/Electroacupuncture) ιδιαίτερα σε συνδυασμό με άλλα φυσικά θεραπευτικά μέσα, σχετικά με τη μείωση του μυοσκελετικού πόνου και τη βελτίωση της φυσικής λειτουργίας των ασθενών με ΣΜΠΠ.

Στη συστηματική ανασκόπηση των Diana Marsha Fredy και συν. (2022) διαπιστώθηκε ευνοϊκή επίδραση του βελονισμού σε συνδυασμό με άλλα φυσικά θεραπευτικά μέσα, σχετικά με τη μείωση του πόνου και τη βελτίωση της φυσικής λειτουργίας των ασθενών με ΣΜΠΠ [52].

Στη μετα-ανάλυση των Χιυχία Li και συν. (2017) διαπιστώθηκε ευνοϊκή επίδραση του βελονισμού, σε συνδυασμό με άλλα φυσικά θεραπευτικά μέσα, στη μείωση του πόνου και τη βελτίωση της φυσικής λειτουργίας των ασθενών με ΣΜΠΠ [53].

Οι Jingwen Xiong και συν. (2024) στη συστηματική τους ανασκόπηση και μετα-ανάλυση στις βάσεις δεδομένων PubMed, Cochrane Library, WOS, CNKI, WANFANG, Sinomed και VIP μέχρι το Νοέμβριο του 2023 με την επιλογή 10 τυχαίοποιημένων μελετών με ομάδα μαρτύρων, με τη συμμετοχή 852 ασθενών με ΣΜΠΠ που διακρίθηκαν στην ομάδα (427 ασθενείς) που υποβλήθηκαν σε βελονισμό και στην ομάδα (425 ασθενείς) των μαρτύρων, διαπίστωσαν σημαντικότερα ευνοϊκή επίδραση του βελονισμού σχετικά με τη μείωση του πόνου ($p < 0,00001$) [88].

Παρακέντηση με βελόνα

Σημαντική φαίνεται να είναι η ευνοϊκή επίδραση της παρακέντησης με βελόνα [ξηρή βελόνα (Dry needling)] [59-63,73-78]. Οι Jennalyn Lew και συν. (2021) στη συστηματική τους ανασκόπηση και μετα-αναλύσεις στις βάσεις δεδομένων PubMed, PEDro και CINAHL την τελευταία δεκαετία με την επιλογή 6 τυχαίοποιημένων μελετών με ομάδα μαρτύρων, με

τη συμμετοχή 241 ασθενών με ΣΜΠΠ και ραχιαλγία διαπίστωσαν ευνοϊκή επίδραση της θεραπείας ξηρής βελόνας σχετικά με τον πόνο και τη λειτουργική ικανότητα των ασθενών [σε αξιολόγηση με οπτική βαθμονομική κλίμακα, Pressure Pain Threshold (PPT) scores και Neck Disability Index (NDI)] [60].

Στη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση των Clécio Vier και συν. (2019) σε ασθενείς με ΣΜΠΠ που συνοδεύονταν από δυσλειτουργία των κροταφογναθικών αρθρώσεων, διαπιστώθηκε ευνοϊκή επίδραση της παρακέντησης με βελόνα στα πυροδοτούντα σημεία σχετικά με τη μείωση του πόνου [61].

Οι César Fernández-De-Las-Peñas και συν. (2021) στη συστηματική τους ανασκόπηση και μετα-ανάλυση με την επιλογή 8 τυχαίοποιημένων μελετών με ομάδα μαρτύρων διαπίστωσαν ευνοϊκή επίδραση της εφαρμογής θεραπείας με ξηρή βελόνα σε πυροδοτούντα σημεία σε ασθενείς με ΣΜΠΠ και αυχενάλγία, σχετικά με τη μείωση του πόνου και του ουδού πρόκλησης πόνου με την εφαρμογή πίεσης (Pressure Pain Threshold) σε πυροδοτούντα σημεία, σε συνδυασμό με βελτίωση του εύρους κίνησης του αυχένα και τη λειτουργική ικανότητα των ασθενών [62].

Οι Iqra Khan και συν. (2021) στη συστηματική τους ανασκόπηση στις βάσεις δεδομένων Cochrane Library, PubMed, SPORTDiscus και PEDro τη χρονική περίοδο 2000 ως τον Ιούλιο του 2019 διαπίστωσαν ευνοϊκή επίδραση της θεραπείας ξηρής βελόνας στα κάτω άκρα σε ασθενείς με ΣΜΠΠ, σχετικά με τη μείωση του πόνου [63].

Οι Ángela Menéndez-Torre και συν. (2023) στη συστηματική τους ανασκόπηση και μετα-ανάλυση με την επιλογή τυχαίοποιημένων μελετών με ομάδα μαρτύρων στις βάσεις δεδομένων Pubmed, PEDro, CINAHL, Web of Science, Scopus, Cochrane, Google Academic και EMBASE διαπίστωσαν ευνοϊκή επίδραση της θεραπείας με ξηρή βελόνα σε ασθενείς με ΣΜΠΠ και μυοπεριτοναϊκό πόνο σε διαταραχές των κροταφογναθικών αρθρώσεων [73].

Οι Fabíola Dach και συν. (2023) στη συστηματική τους ανασκόπηση με την επιλογή τυχαίοποιημένων με ομάδα μαρτύρων μελετών και μετα-αναλύσεων (που δημοσιεύτηκαν τη χρονική περίοδο 2000-2023) διαπίστωσαν ευνοϊκή επίδραση της θεραπείας με ξηρή βελόνα σε ασθενείς με ΣΜΠΠ και οξεία ή χρόνια οσφυαλγία [74].

Οι Marlene Zuccolotto Moro και συν. (2024) μελέτησαν 90 ασθενείς με ΣΜΠΠ στους τραπεζοειδείς

μυς, που διακρίθηκαν στην ομάδα 1 που υποβλήθηκαν σε θεραπεία ξηρής βελόνας, στην ομάδα 2 σε ενδομυϊκό ηλεκτρικό ερεθισμό σε πυροδοτούντα σημεία και στην ομάδα 3 σε ηλεκτροβελονισμό σε κινητικά σημεία (motor points) και/ή το παραπληρωματικό νεύρο (spinal accessory nerve) και διαπίστωσαν σημαντική μείωση της έντασης του πόνου σε όλες τις ομάδες των ασθενών [75].

Οι J. Sánchez-Infante και συν. (2022) μελέτησαν 46 ασθενείς με ΣΜΠΠ με την παρουσία πυροδοτούντων σημείων σε τραπεζοειδείς μυς, που διακρίθηκαν στην ομάδα σε θεραπεία ξηρής βελόνας [dry needling (DN)] και στην ομάδα εικονικής θεραπείας ξηρής βελόνας (Sham-DN), σχετικά με την επίδρασή τους στον ουδό του πόνου σε πίεση [pressure pain threshold (PPT)] και το ηλεκτρομυογράφημα επιφανείας [surface electromyography (sEMG)]. Σε αξιολόγηση πριν, 30 λεπτά μετά και 24 και 72 ώρες αργότερα διαπιστώθηκε ευνοϊκή επίδραση της θεραπείας ξηρής βελόνας σε αμφότερες τις ομάδες [78].

Από την βιβλιογραφία διαπιστώνεται ότι η θεραπεία ξηρής βελόνας στα πυροδοτούντα σημεία με καθοδήγηση από υπερηχογράφημα, προσφέρει ικανοποιητικά αποτελέσματα. Οι Yifa Huang και συν. (2022) διαπίστωσαν σημαντικότερη βελτίωση της θεραπείας ξηρής βελόνας σε πυροδοτούντα σημεία (ενδοδερμική needling σε συνδυασμό με εφαρμογή πίεσης needling) με καθοδήγηση με υπερηχογράφημα, συγκριτικά με τη φαρμακοθεραπεία σε ασθενείς με ΣΜΠΠ σε αξιολόγηση με οπτική βαθμονομική κλίμακα και McGill Pain Questionnaire (MPQ) [76].

Αποτελεσματικός επίσης φαίνεται ο συνδυασμός της θεραπείας ξηρής βελόνας σε πυροδοτούντα σημεία με πρόγραμμα ασκήσεων. Οι Merve Damla Korkmaz, Cansin Medin Ceylan (2022) συνέκριναν ομάδα 35 ασθενών με ΣΜΠΠ σε θεραπεία ξηρής βελόνας σε πυροδοτούντα σημεία στους τραπεζοειδείς μυς (μία φορά την εβδομάδα για 3 διαδοχικές εβδομάδες) σε συνδυασμό με ασκήσεις (3 φορές την εβδομάδα για ένα τρίμηνο), με ομάδα 29 ασθενών με ΣΜΠΠ σε θεραπεία μόνο με ασκήσεις (3 φορές την εβδομάδα για ένα τρίμηνο) διαπίστωσαν σημαντικότερη μείωση του πόνου σε αξιολόγηση με οπτική βαθμονομική κλίμακα (στη διάρκεια της νύκτας, στην ανάπαυση και τη φυσική δραστηριότητα) κατά την ολοκλήρωση της παρέμβασης και ένα τρίμηνο αργό-

τερα, στην πρώτη συγκριτικά με τη δεύτερη ομάδα ασθενών ($p < 0,001$). Παρόμοιο είναι το αποτέλεσμα σχετικά με το πάχος των τραπεζοειδών μυών ($p = 0,004$) και το πάχος των πυροδοτούντων σημείων ($p = 0,021$) σε αξιολόγηση με υπερηχογράφημα [77].

Ψυχοθεραπεία

Αποτελεσματική μπορεί να είναι επίσης η ψυχοθεραπεία (όπως η γνωσιακή-συμπεριφορική) [89-91].

Συμπέρασμα

Το Σύνδρομο Μυοπεριτοναϊκού Πόνου (Myofascial Pain Syndrome) αποτελεί μία χρόνια επώδυνη κατάσταση που εκδηλώνεται με πόνο σε μία ή περισσότερες περιοχές του μυοσκελετικού συστήματος [συχνότερα αυχένα, ωμική και πυελική ζώνη, καθώς και στη ράχη (αυχένα και οσφύ)], σε συνδυασμό στη μέγιστη πλειονότητα των ασθενών με την παρουσία *πυροδοτούντων σημείων* (Trigger points). Προσβάλλει αμφότερα τα φύλα (συχνότερα το θήλυ φύλο) και όλες τις ηλικιακές ομάδες (συχνότερα τα άτομα μεγαλύτερης ηλικίας), καθώς και κάποιες επαγγελματικές ομάδες (χειρωνακτες αλλά και υπαλλήλους γραφείου, μουσικούς, οδοντίατρους, κ.ά.), αθλητές, κ.ά. Στην αντιμετώπιση του το βέλτιστο θεραπευτικό αποτέλεσμα επιτυγχάνεται με το συνδυασμό συμβουλευτικής παρέμβασης, χορήγησης φαρμάκων (μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, αγχολυτικά και αντικαταθλιπτικά φάρμακα, αποκλειστές των διαύλων νατρίου και ασβεστίου, κεντρικά δρώντα μυοχαλαρωτικά, εφαρμογή τοπικά καψαϊσίνης), εγχύσεων (τοπικών αναισθητικών, κορτικοστεροειδών, botulinum toxin, οξυγόνου-όζοντος, πλάσματος πλούσιου σε αυξητικούς παράγοντες, κ.ά.), ή εισόδου βελόνας (dry needling) στα πυροδοτούντα σημεία, βελονισμού/ηλεκτροβελονισμού, φωτοθεραπεία, ψυχοθεραπείας και φυσικοθεραπείας με ασκήσεις, την εφαρμογή υπερήχων, διαδερμικού ηλεκτρικού νευρικού ερεθισμού [Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation (TENS)], διακοπόμενων ρευμάτων (interferential current therapy), εξωσωματικής με κρουστικό κύμα θεραπείας [extracorporeal shockwave therapy (ESWT)], χαμηλού-επιπέδου laser [Low-level laser therapy (LLLT)], κ.ά.

Correspondence

Nikolaos Galanopoulos
E-mail: nikolaos.galano@gmail.com

Αλληλογραφία

Νικόλαος Γαλανόπουλος
E-mail: nikolaos.galano@gmail.com

Βιβλιογραφία

1. Bennett R. Myofascial pain syndromes and their evaluation. *Best Practice & Research. Clinical Rheumatology*. 21 (3): 427–445,2007. doi:10.1016/j.berh.2007.02.014.
2. Vanessa Ross, Carly Detterman, Anastasia Hallisey. Myofascial Pelvic Pain: An Overlooked and Treatable Cause of Chronic Pelvic Pain. *J Midwifery Womens Health*. 2021 Mar;66(2):148-160. doi: 10.1111/jmwh.13224.
3. Qi-Wang Cao, Bao-Gan Peng, Lin Wang, et al. Expert consensus on the diagnosis and treatment of myofascial pain syndrome. *World J Clin Cases*. 2021 Mar 26;9(9):2077–2089. doi: 10.12998/wjcc.v9.i9.2077.
4. Lu Y, Cheng J, Fan B, Liu YQ, et al. ICD-11 Chinese compilation of chronic pain classification. *Zhongguo Tengtong Yixue Zazhi*. 2018;24:801–805.
5. Saxena A, Chansoria M, Tomar G, Kumar A. Myofascial pain syndrome: an overview. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2015;29:16–21. doi: 10.3109/15360288.2014.997853.
6. Fleckenstein J, Zaps D, Ruger LJ, Lehmeier L, Freiberg F, Lang PM, Irnich D. Discrepancy between prevalence and perceived effectiveness of treatment methods in myofascial pain syndrome: results of a cross-sectional, nationwide survey. *BMC Musculoskelet Disord*. 2010;11:32. doi: 10.1186/1471-2474-11-32.
7. Partanen JV, Ojala TA, Arokoski JP. Myofascial syndrome and pain: A neurophysiological approach. *Pathophysiology*. 2010;17:19–28. doi: 10.1016/j.pathophys.2009.05.001.
8. J. Borg-Stein. Cervical myofascial pain and headache. *Curr Pain Headache Rep*. 2002 Aug;6(4):324-30. doi: 10.1007/s11916-002-0055-0.
9. V. Ricci, K. Mezian, K.V. Chang, D. Tarantino, et al. Ultrasound imaging and guidance for cervical myofascial pain: a narrative review. *Int J Environ Res Public Health*. 2023 Feb 21;20(5):3838. doi: 10.3390/ijerph20053838.
10. J. Nijs, A. Apeldoorn, H. Hallegraeff, J. Clark, et al. Low back pain: guidelines for the clinical classification of predominant neuropathic, nociceptive, or central sensitization pain. *Pain Physician*, 18 (3) (2015), pp. E333-E346.
11. R.R. Ramsook, G.A. Malanga. Myofascial low back pain. *Curr Pain Headache Rep*. 2012 Oct;16(5):423-32. doi: 10.1007/s11916-012-0290-y.
12. G. Niraj. Pathophysiology and management of abdominal myofascial pain syndrome (AMPS): a three-year prospective audit of a management pathway in 120 patients. *Pain Med*. 2018 Nov 1;19(11):2256-2266. doi: 10.1093/pm/pnx343.
13. Bron C, Dommerholt JD. Etiology of myofascial trigger points. *Curr Pain Headache Rep*. 2012;16:439–444. doi: 10.1007/s11916-012-0289-4.
14. Hoyle JA, Marras WS, Sheedy JE, Hart DE. Effects of postural and visual stressors on myofascial trigger point development and motor unit rotation during computer work. *J Electromyogr Kinesiol*. 2011;21:41–48. doi: 10.1016/j.jelekin.2010.04.006.
15. Huang Q, Zhuang X, Tan S. Diagnosis and treatment of myofascial trigger points pain. Nanning: Guangxi Science and Technology Press, 2010: 392.
16. Lam C, Francio VT, Gustafson K, Carroll M, York A, Chadwick AL. Myofascial pain - A major player in musculoskeletal pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2024 Mar;38(1):101944. doi: 10.1016/j.berh.2024.101944.
17. M. Barbero, A. Schneebeli, E. Koetsier, P. Maino. Myofascial pain syndrome and trigger points: evaluation and treatment in patients with musculoskeletal pain. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2019 Sep;13(3):270-276. doi: 10.1097/SPC.0000000000000445.
18. Chen-Yu Hung, Bow Wang, Hsiang-Chi Chang, et al. Pictorial Essay on Ultrasound and Magnetic Resonance Imaging of Paraspinal Muscles for

- Myofascial Pain Syndrome. *Life (Basel)*. 2024 Apr 12;14(4):499. doi: 10.3390/life14040499.
19. Kumbhare, D; Elzibak, A; Noseworthy. Assessment of myofascial trigger points using ultrasound. *Am J Phys Med Rehabil*. 95 (1): 72–80,2016. doi:10.1097/PHM.0000000000000376.
 20. Vincenzo Ricci, Kamal Mezian, Ke-Vin Chang, Domiziano Tarantino. Ultrasound Imaging and Guidance for Cervical Myofascial Pain: A Narrative Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2023 Feb 21;20(5):3838. doi: 10.3390/ijerph20053838.
 21. Cristina Emöke Erika Müller, Maria Fernanda Montans Aranha, Maria Beatriz Duarte Gavi o. Two-dimensional ultrasound and ultrasound elastography imaging of trigger points in women with myofascial pain syndrome treated by acupuncture and electroacupuncture: a double-blinded randomized controlled pilot study. *Ultrason Imaging*. 2015 Apr;37(2):152–67. doi: 10.1177/0161734614546571.
 22. Barnes JF. Myofascial release for craniomandibular pain and dysfunction. *Int J Orofacial Myology*. 1996;22:20–22.
 23. Hong CZ, Simons DG. Pathophysiologic and electrophysiologic mechanisms of myofascial trigger points. *Arch Phys Med Rehabil*. 1998;79:863–872. doi: 10.1016/s0003-9993(98)90371-9.
 24. Fernández-de-las-Peñas C, Dommerholt J. Myofascial trigger points: peripheral or central phenomenon? *Curr Rheumatol Rep*. 2014;16:395. doi: 10.1007/s11926-013-0395-2.
 25. Mense S, Simons DG, Russell IJ. Muscle pain. Understanding its nature, diagnosis, and treatment. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001: 385.
 26. Weller JL, Comeau D, Otis JAD. Myofascial Pain. *Semin Neurol*. 2018;38:640–643. doi: 10.1055/s-0038-1673674.
 27. Morikawa Y, Takamoto K, Nishimaru H, Taguchi T, Urakawa S, Sakai S, Ono T, Nishijo H. Compression at Myofascial Trigger Point on Chronic Neck Pain Provides Pain Relief through the Prefrontal Cortex and Autonomic Nervous System: A Pilot Study. *Front Neurosci*. 2017;11:186. doi: 10.3389/fnins.2017.00186.
 28. Fernández-de-Las-Peñas C, Dommerholt J. International Consensus on Diagnostic Criteria and Clinical Considerations of Myofascial Trigger Points: A Delphi Study. *Pain Med*. 2018;19:142–150. doi: 10.1093/pm/pnx207.
 29. Jin F, Guo Y, Wang Z, Badughaish A, Pan X, Zhang L, Qi F. The pathophysiological nature of sarcomeres in trigger points in patients with myofascial pain syndrome: A preliminary study. *Eur J Pain*. 2020;24:1968–1978. doi: 10.1002/ejp.1647.
 30. Stecco A, Gesi M, Stecco C, Stern R. Fascial components of the myofascial pain syndrome. *Curr Pain Headache Rep*. 2013;17:352. doi: 10.1007/s11916-013-0352-9.
 31. Devereux F, O'Rourke B, Byrne PJ, Byrne D, Kinsella S. Effects of Myofascial Trigger Point Release on Power and Force Production in the Lower Limb Kinetic Chain. *J Strength Cond Res*. 2019;33:2453–2463. doi: 10.1519/JSC.0000000000002520.
 32. Duarte FCK, Hurtig M, Clark A, Simpson J, Srbely JZ. Association between naturally occurring spine osteoarthritis in geriatric rats and neurogenic inflammation within neurosegmentally linked skeletal muscle. *Exp Gerontol*. 2019;118:31–38. doi: 10.1016/j.exger.2019.01.002.
 33. Shah JP, Gilliams EA. Uncovering the biochemical milieu of myofascial trigger points using in vivo microdialysis: an application of muscle pain concepts to myofascial pain syndrome. *J Bodyw Mov Ther*. 12 (4): 371–84,2008. doi:10.1016/j.jbmt.2008.06.006.
 34. Borg-Stein J, Iaccarino MA. Myofascial pain syndrome treatments. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2014;25:357–374. doi: 10.1016/j.pmr.2014.01.012.
 35. Knadler MP, Lobo E, Chappell J, Bergstrom R. Duloxetine: clinical pharmacokinetics and drug interactions. *Clin Pharmacokinet*. 2011;50:281–294. doi: 10.2165/11539240-000000000-00000.
 36. Wiffen PJ, Derry S, Bell RF, Rice AS, Tölle TR, Phillips T, Moore RA. Gabapentin for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;6:CD007938. doi: 10.1002/14651858.CD007938.pub4.
 37. Wagstaff AJ, Bryson HM. Tizanidine. A review of its pharmacology, clinical efficacy and tolerability

- in the management of spasticity associated with cerebral and spinal disorders. *Drugs*. 1997;53:435–452. doi: 10.2165/00003495-199753030-00007.
38. Inturrisi CE. Clinical pharmacology of opioids for pain. *Clin J Pain*. 2002;18:S3–13. doi: 10.1097/00002508-200207001-00002.
 39. I. Urits, K. Charipova, K. Gress, A.L. Schaaf, et al. Treatment and management of myofascial pain syndrome. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2020 Sep;34(3):427-448. doi: 10.1016/j.bpa.2020.08.003.
 40. Louise J Geneen, R Andrew Moore, Clare Clarke, et al. Physical activity and exercise for chronic pain in adults: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jan 14;1(1):CD011279. doi: 10.1002/14651858.CD011279.pub2.
 41. Mark I Johnson, Carole A Paley, Gareth Jones, et al. Efficacy and safety of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for acute and chronic pain in adults: a systematic review and meta-analysis of 381 studies (the meta-TENS study). *BMJ Open*. 2022 Feb 10;12(2):e051073. doi: 10.1136/bmjopen-2021-051073.
 42. Annemarie Galasso, Ivan Urits, Daniel An, et al. A Comprehensive Review of the Treatment and Management of Myofascial Pain Syndrome. *Curr Pain Headache Rep*. 2020 Jun 27;24(8):43. doi: 10.1007/s11916-020-00877-5.
 43. M A Cap-Juan. Cervical myofascial pain syndrome. Narrative review of physiotherapeutic treatment. *An Sist Sanit Navar*. 2015 Jan-Apr;38(1):105-15. doi: 10.23938/ASSN.0058.
 44. Peijue He, Wenxuan Fu, Hang Shao, et al. The effect of therapeutic physical modalities on pain, function, and quality of life in patients with myofascial pain syndrome: a systematic review. *BMC Musculoskelet Disord*. 2023 May 12;24(1):376. doi: 10.1186/s12891-023-06418-6.
 45. María José Guzmán-Pavón, Iván Cavero-Redondo, Vicente Martínez-Vizcaíno, et al. Effect of Physical Exercise Programs on Myofascial Trigger Points-Related Dysfunctions: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pain Med*. 2020 Nov 1;21(11):2986-2996. doi: 10.1093/pm/pnaa253.
 46. Juliano Bergamaschine Mata Diz, João Rodolfo Lauton Miranda de Souza, Amanda Aparecida Oliveira Leopoldino, Vinícius Cunha Oliveira. Exercise, especially combined stretching and strengthening exercise, reduces myofascial pain: a systematic review. *J Physiother*. 2017 Jan;63(1):17-22. doi: 10.1016/j.jphys.2016.11.008.
 47. Mohamed Salaheldien Mohamed Alayat, Kadrya Hosney Battecha, Ahmed Mohamed Elsodany, et al. Effectiveness of Photobiomodulation Therapy in the Treatment of Myofascial Pain Syndrome of the Upper Trapezius Muscle: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Photobiomodul Photomed Laser Surg*. 2022 Oct;40(10):661-674. doi: 10.1089/photob.2022.0056.
 48. Peng Xia, Xiaoju Wang, Qiang Lin, et al. Effectiveness of ultrasound therapy for myofascial pain syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Pain Res*. 2017 Mar 7;10:545-555. doi: 10.2147/JPR.S131482.
 49. Mohammad Reza Tehrani, Salman Nazary-Moghadam, Afsaneh Zeinalzadeh, et al. Efficacy of low-level laser therapy on pain, disability, pressure pain threshold, and range of motion in patients with myofascial neck pain syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Lasers Med Sci*. 2022 Dec;37(9):3333-3341. doi: 10.1007/s10103-022-03626-9.
 50. Sara Ahmed, Christopher Haddad, Shoba Subramaniam, et al. The Effect of Electric Stimulation Techniques on Pain and Tenderness at the Myofascial Trigger Point: A Systematic Review. *Pain Med*. 2019 Sep 1;20(9):1774-1788. doi: 10.1093/pm/pny278.
 51. Monavar Hadizadeh, Abbas Rahimi, Mohammad Javaherian, et al. The efficacy of intramuscular electrical stimulation in the management of patients with myofascial pain syndrome: a systematic review. *Chiropr Man Therap*. 2021 Sep 27;29(1):40. doi: 10.1186/s12998-021-00396-z.
 52. Diana Marsha Fredy, Darwin Harpin, Hasan Mihardja. The role of acupuncture for myofascial pain syndrome (MPS) in interventional pain management. *J Complement Integr Med*. 2022 Feb 17;19(2):213-217. doi: 10.1515/jcim-2021-0525.

53. Xiuxia Li, Rong Wang, Xin Xing, et al. Acupuncture for Myofascial Pain Syndrome: A Network Meta-Analysis of 33 Randomized Controlled Trials. *Pain Physician*. 2017 Sep;20(6):E883-E902.
54. Silvia Ramon, Markus Gleitz, Leonor Hernandez, Luis David Romero. Update on the efficacy of extracorporeal shockwave treatment for myofascial pain syndrome and fibromyalgia. *Int J Surg*. 2015 Dec;24(Pt B):201-6. doi: 10.1016/j.ijisu.2015.08.083.
55. Qing Zhang, Chenying Fu, Liyi Huang, et al. Efficacy of Extracorporeal Shockwave Therapy on Pain and Function in Myofascial Pain Syndrome of the Trapezius: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2020 Aug;101(8):1437-1446. doi: 10.1016/j.apmr.2020.02.013.
56. Ji Hyun Jun, Geun-Young Park, Choong Sik Chae, Dong-Churl Suh. The Effect of Extracorporeal Shock Wave Therapy on Pain Intensity and Neck Disability for Patients With Myofascial Pain Syndrome in the Neck and Shoulder: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Phys Med Rehabil*. 2021 Feb 1;100(2):120-129. doi: 10.1097/PHM.0000000000001493.
57. Jun-Il Yoo, Min-Kyun Oh, Se-Woong Chun, et al. The effect of focused extracorporeal shock wave therapy on myofascial pain syndrome of trapezius: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Feb;99(7):e19085. doi: 10.1097/MD.00000000000019085.
58. Leonid Kalichman, Chen Ben David. Effect of self-myofascial release on myofascial pain, muscle flexibility, and strength: A narrative review. *J Bodyw Mov Ther*. 2017 Apr;21(2):446-451. doi: 10.1016/j.jbmt.2016.11.006.
59. James Dunning, Raymond Butts, Firas Mourad, et al. Dry needling: a literature review with implications for clinical practice guidelines. *Phys Ther Rev*. 2014;19(4):252-265. doi: 10.1179/108331913X13844245102034.
60. Jennalyn Lew, Jennifer Kim, Preeti Nair. Comparison of dry needling and trigger point manual therapy in patients with neck and upper back myofascial pain syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Man Manip Ther*. 2021 Jun;29(3):136-146. doi: 10.1080/10669817.2020.1822618.
61. Clécio Vier, Marina Barbosa de Almeida, Marcos Lisboa Neves, et al. The effectiveness of dry needling for patients with orofacial pain associated with temporomandibular dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Braz J Phys Ther*. 2019 Jan-Feb;23(1):3-11. doi: 10.1016/j.bjpt.2018.08.008.
62. César Fernández-De-Las-Peñas, Gustavo Plaza-Manzano, Jorge Sanchez-Infante, et al. Is Dry Needling Effective When Combined with Other Therapies for Myofascial Trigger Points Associated with Neck Pain Symptoms? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pain Res Manag*. 2021 Feb 2;2021:8836427. doi: 10.1155/2021/8836427.
63. Iqra Khan, Ashfaq Ahmad, Ashfaq Ahmed, et al. Effects of dry needling in lower extremity myofascial trigger points. *J Pak Med Assoc*. 2021 Nov;71(11):2596-2603. doi: 10.47391/JPMA.01398.
64. Jing Xiao, Bing-Yan Cao, Zeng Xie, et al. Clinical efficacy of electromagnetic field therapy combined with traditional Chinese pain-reducing paste in myofascial pain syndrome. *World J Clin Cases*. 2022 Nov 16;10(32):11753-11765. doi: 10.12998/wjcc.v10.i32.11753.
65. Wilawan Kanhachon, Yodchai Boonprakob. Modified-Active Release Therapy in Patients with Scapulocostal Syndrome and Masticatory Myofascial Pain: A Stratified-Randomized Controlled Trial. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Aug 12;18(16):8533. doi: 10.3390/ijerph18168533.
66. Luis Espejo-Antúnez, María de Los Ángeles Cardero-Durán, Alberto Marcos Heredia-Rizo, et al. Effects of adding electro-massage to manual therapy for the treatment of individuals with myofascial temporomandibular pain: a randomized controlled trial. *J Appl Oral Sci*. 2024 Sep 16;32:e20240109. doi: 10.1590/1678-7757-2024-0109.
67. Carolina Jiménez-Sánchez, Paula Cordova-Alegre, Beatriz Carpallo-Porcar, et al. Effects of transcutaneous radiofrequency diathermy versus ultrasound on latent myofascial trigger points in the upper trapezius: A randomized crossover trial. *J Back Musculoskelet Rehabil*. 2024;37(4):1049-1058. doi: 10.3233/BMR-

- 230296.
68. Nadia Anwar, Xiong Wei, Yuan Jie, et al. Current advances in the treatment of myofascial pain syndrome with trigger point injections: A review. *Medicine (Baltimore)*. 2024 Oct 4;103(40):e39885. doi: 10.1097/MD.00000000000039885.
 69. Safarpour Y, Jabbari B. Botulinum toxin treatment of pain syndromes -an evidence based review. *Toxicon*. 2018;147:120–128. doi: 10.1016/j.toxicon.2018.01.017.
 70. Lugo LH, García HI, Rogers HL, Plata JA. Treatment of myofascial pain syndrome with lidocaine injection and physical therapy, alone or in combination: a single blind, randomized, controlled clinical trial. *BMC Musculoskeletal Disord*. 2016;17:101. doi: 10.1186/s12891-016-0949-3.
 71. Kim DY, Kim JM. Safety and Efficacy of PrabotulinumtoxinA (Nabota®) Injection for Cervical and Shoulder Girdle Myofascial Pain Syndrome: A Pilot Study. *Toxins (Basel)* 2018;10 doi: 10.3390/toxins10090355.
 72. Dovydas Sakalys, Jan Pavel Rokicki, Gintaras Januzis, Ricardas Kubilius. Plasma rich in growth factors injection effectiveness for myofascial pain treatment in masticatory muscles. Randomised controlled trial. *J Oral Rehabil*. 2020 Jul;47(7):796-801. doi: 10.1111/joor.12973.
 73. Ángela Menéndez-Torre, Aitor Martín Pintado-Zugasti, Juan Nicolás Cuenca Zaldivar, et al. Effectiveness of deep dry needling versus manual therapy in the treatment of myofascial temporomandibular disorders: a systematic review and network meta-analysis. *Chiropr Man Therap*. 2023 Nov 3;31(1):46. doi: 10.1186/s12998-023-00489-x.
 74. Fabíola Dach, Karen S Ferreira. Treating myofascial pain with dry needling: a systematic review for the best evidence-based practices in low back pain. *Add to Search*. 2023 Dec;81(12):1169-1178. doi: 10.1055/s-0043-1777731.
 75. Marlene Zuccolotto Moro, Edison Iglesias de Oliveira Vidal, Norma Sueli Pinheiro Módolo, et al. Dry needling, trigger point electroacupuncture and motor point electroacupuncture for the treatment of myofascial pain syndrome involving the trapezius: a randomised clinical trial. *Acupunct Med*. 2024 Feb;42(1):3-13. doi: 10.1177/09645284231207865.
 76. Yifa Huang, Mintai Gao, Qiaomin Li, et al. Ultrasound-Guided Dry Needling for Trigger Point Inactivation in the Treatment of Postherpetic Neuralgia Mixed with Myofascial Pain Syndrome: A Prospective and Controlled Clinical Study. *Pain Res Manag*. 2022 Aug 2:2022:2984942. doi: 10.1155/2022/2984942.
 77. Merve Damla Korkmaz, Cansin Medin Ceylan. Effect of dry-needling and exercise treatment on myofascial trigger point: A single-blind randomized controlled trial. *Complement Ther Clin Pract*. 2022 May;47:101571. doi: 10.1016/j.ctcp.2022.101571.
 78. J Sánchez-Infante, A Bravo-Sánchez, P Esteban-García, et al. Changes in electromyographic activity of latent trigger points after a dry needling intervention: a randomised controlled trial. *Physiotherapy*. 2022 Dec:117:72-80. doi: 10.1016/j.physio.2022.09.002.
 79. A. Kamanli, A. Kaya, O. Ardicoglu, S. Ozgocmen, et al. Comparison of lidocaine injection, botulinum toxin injection, and dry needling to trigger points in myofascial pain syndrome. *Rheumatol Int*. 2005 Oct;25(8):604-11. doi: 10.1007/s00296-004-0485-6.
 80. H. Göbel, A. Heinze, G. Reichel, H. Hefter, et al. Efficacy and safety of a single botulinum type A toxin complex treatment (Dysport) for the relief of upper back myofascial pain syndrome: results from a randomized double-blind placebo-controlled multicentre study. *Pain*. 2006 Nov;125(1-2):82-8. doi: 10.1016/j.pain.2006.05.001.
 81. Rosa Marina Ramos-Herrada, Luis Ernesto Arriola-Guillén, Katherine Joselyn Atoche-Socola, et al. Effects of botulinum toxin in patients with myofascial pain related to temporomandibular joint disorders: A systematic review. *Dent Med Probl*. 2022 Apr-Jun;59(2):271-280. doi: 10.17219/dmp/145759.
 82. Brian A Parsons, Sanchia Goonewardene, Saeed Dabestani, et al. The Benefits and Harms of Botulinum Toxin-A in the Treatment of Chronic Pelvic Pain Syndromes: A Systematic Review by the European Association of Urology Chronic Pelvic Pain Panel. *Eur Urol*

- Focus. 2022 Jan;8(1):320-338. doi: 10.1016/j.euf.2021.01.005.
83. Giancarlo De la Torre Canales, Rodrigo Lorenzi Poluha, Leonardo Rigoldi Bonjardim, et al. Botulinum toxin-A effects on pain, somatosensory and psychosocial features of patients with refractory masticatory myofascial pain: a randomized double-blind clinical trial. *Sci Rep.* 2024 Feb 20;14(1):4201. doi: 10.1038/s41598-024-54906-z.
84. Lu XH, Chang XL, Liu SL, Xu JY, Gou XJ. Ultrasound-Guided Inactivation of Trigger Points Combined with Muscle Fascia Stripping by Liquid Knife in Treatment of Postherpetic Neuralgia Complicated with Abdominal Myofascial Pain Syndrome: A Prospective and Controlled Clinical Study. *Pain Res Manag.* 2020;2020:4298509. doi: 10.1155/2020/4298509.
85. Tirelli U, Cirrito C, Pavanello M, Piasentin C, Lleshi A, Taibi R. Ozone therapy in 65 patients with fibromyalgia: an effective therapy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019;23:1786–1788. doi: 10.26355/eurev_201902_17141.
86. Nouged E, Dajani J, Ku B, Al-Eryani K, Padilla M, Enciso R. Local Anesthetic Injections for the Short-Term Treatment of Head and Neck Myofascial Pain Syndrome: A Systematic Review with Meta-Analysis. *J Oral Facial Pain Headache.* 2019;33:183–198. doi: 10.11607/ofph.2277.
87. Metin Ökmen B, Ökmen K, Altan L. Comparison of the Efficiency of Ultrasound-Guided Injections of the Rhomboid Major and Trapezius Muscles in Myofascial Pain Syndrome: A Prospective Randomized Controlled Double-blind Study. *J Ultrasound Med.* 2018;37:1151–1157. doi: 10.1002/jum.14456.
88. Jingwen Xiong, Xuancheng Zhou, Xiufang Luo, et al. Acupuncture therapy on myofascial pain syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurol.* 2024 May 3;15:1374542. doi: 10.3389/fneur.2024.1374542.
89. Bonder JH, Chi M, Rispoli L. Myofascial Pelvic Pain and Related Disorders. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2017;28:501–515. doi: 10.1016/j.pmr.2017.03.005.
90. Buskila D. Fibromyalgia, chronic fatigue syndrome, and myofascial pain syndrome. *Curr Opin Rheumatol.* 2000;12:113–123. doi: 10.1097/00002281-200003000-00005.
91. Amanda C de C Williams, Emma Fisher, Leslie Hearn, Christopher Eccleston. Psychological therapies for the management of chronic pain (excluding headache) in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Aug 12;8(8):CD007407. doi: 10.1002/14651858.CD007407.pub4.

Ποια η διάγνωση και θεραπεία; Ασθενής 11 ετών με αυχεναλγία και αιμωδίες άνω άκρων άμφω

ΑΙΚ. ΜΠΑΒΕΛΟΥ, Ε. ΚΑΛΛΙΑΜΒΑΚΟΥ, Γ. ΤΑΓΑΡΗΣ
Γενικό Νοσοκομείο Παίδων Πατρών «Καραμανδάνειο»

What is the diagnosis and treatment? An 11yo patient with neck pain and hand numbness

E. BAVELOU, E. KALLIAMVAKOU, G. TAGARIS
Pediatric General Hospital of Patras, Karamandaneio

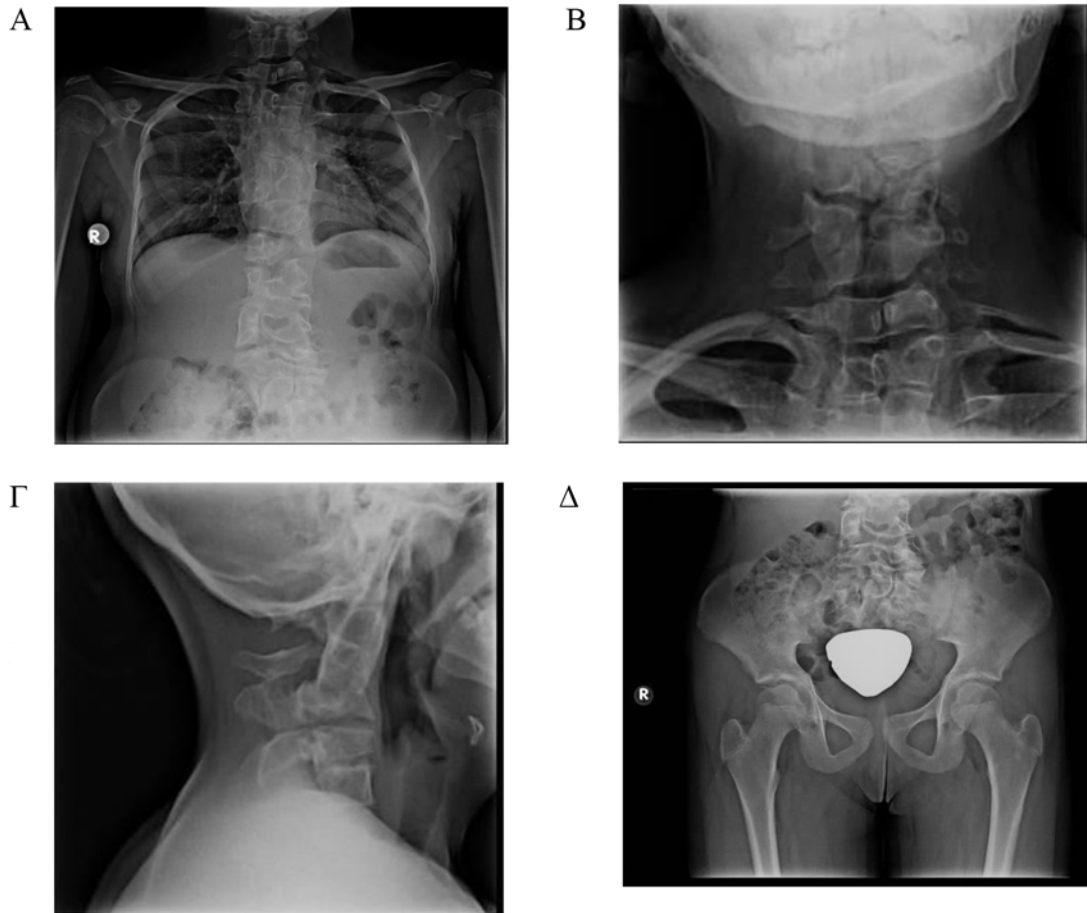
Κορίτσι 11 ετών προσήλθε στα Τακτικά Ιατρεία της Ορθοπαιδικής Κλινικής του Νοσοκομείου μας 3 έτη μετά τον τελευταίο έλεγχο, αναφερόμενη αυχεναλγία και αιμωδίες άνω και κάτω άκρων άμφω. Κατά τη λήψη του ατομικού αναμνηστικού και την αναζήτηση καταγραφής του τελευταίου ελέγχου στα Ιατρεία μας διαπιστώθηκε ότι η ασθενής πάσχει από γνωστή σπονδυλοεπιφυσιακή δυσπλασία με τελευταίο γνωστό έλεγχο από Ορθοπαιδικό και Νευρολόγο προ 3 ετών. Παρότι εμφανίζει περιορισμό της κίνησης της αυχενικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης (ΑΜΣΣ) από ετών, ανέφερε πλέον αιμωδίες άνω και κάτω άκρων από λίγων μηνών. Από την κλινική εξέταση διαπιστώθηκε έντονος περιορισμός του εύρους κίνησης της ΑΜΣΣ και λιγότερο της υπόλοιπης ΣΣ, χωρίς άλγος στη μέση γραμμή, χωρίς όμως έκπτωση στην αισθητικότητα ή την κινητικότητα των άνω και κάτω άκρων. Οι αιμωδίες ανέφερε ότι εμφανίζονται περιστασιακά, χωρίς σαφή κατανομή, ή εκλυτικό αίτιο. Διενεργήθηκε επίσης ακτινολογικός έλεγχος, ο οποίος ανέδειξε, υποπλασία του οδόντος, πλατυσπονδυλία, στένωση των μεσοσπονδυλίων διαστημάτων και ατελή σύγκλιση των σπονδυλικών κέντρων οστεοποίησης, καθώς και οριζοντιοποιημένες οροφές κοτύλης

(Εικ. 1). Δεν εντοπίστηκαν ιδιαίτερες μεταβολές συγκριτικά με τον τελευταίο απεικονιστικό έλεγχο προ 3 ετών (Εικ. 2). Έγινε σύσταση για διενέργεια Μαγνητικής Τομογραφίας (Magnetic Resonance Imaging-MRI) της ΑΜΣΣ για περαιτέρω διερεύνηση και προς αποκλεισμό αστάθειας και μυελοπάθειας και αναμένονται τα αποτελέσματα.

Συζήτηση

Η σπονδυλοεπιφυσιακή δυσπλασία (spondyloepiphyseal dysplasia congenita, SEDC) περιγράφηκε πρώτη φορά από τους Spranger και Wiedemann το 1966. Είναι μία σπάνια γενετική διαταραχή που συνήθως προκαλείται από μετάλλαξη στο γονίδιο COL2A1, το οποίο είναι υπεύθυνο για την άλφα-1 αλυσίδα του κολλαγόνου τύπου II [1,2]. Έχουν περιγραφεί ποικίλες μεταλλάξεις, που μπορεί να είναι επίκτητες ή κληρονομούμενες με αυτοσωμικό επικρατή τρόπο και όλες οδηγούν σε βλάβη στη λειτουργία του κολλαγόνου Τύπου II, και κατά συνέπεια σε σκελετικές, συνδεσμικές, οφθαλμικές και ωτολογικές βλάβες [3].

Οι ασθενείς εμφανίζουν νανισμό, δυσπλασίες



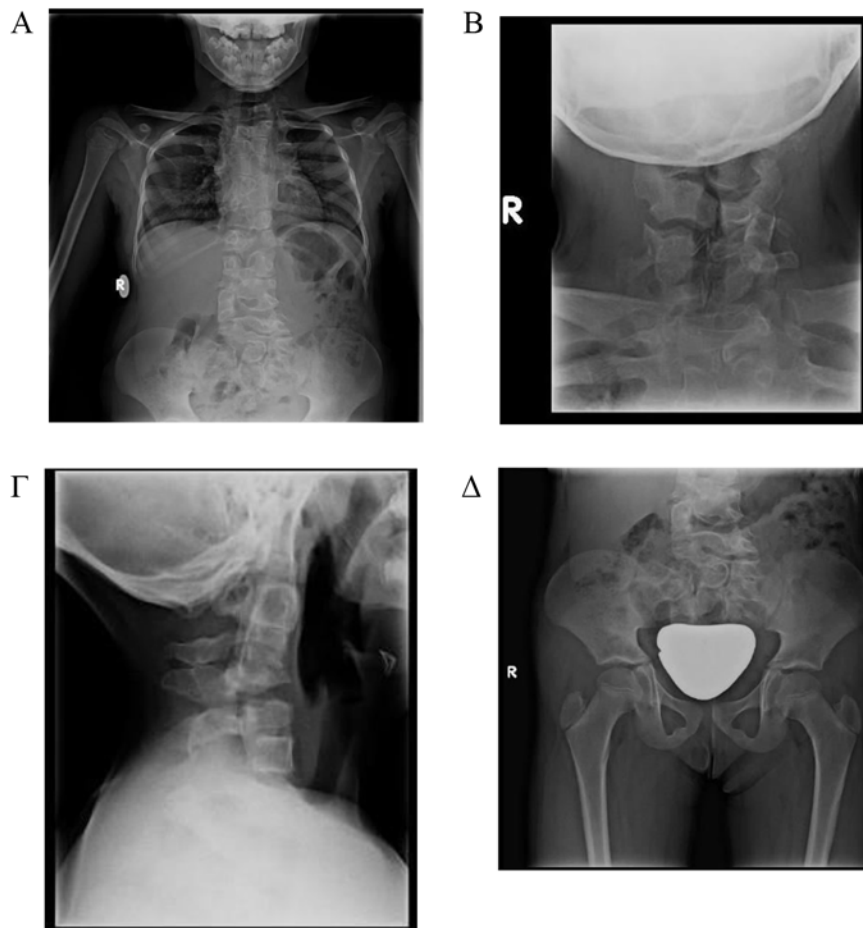
Εικ. 1. (Α) Προσθιοπίσθια ακτινογραφία της θωρακικής μοίρας της ΣΣ, (Β) προσθιοπίσθια και (Γ) πλάγια ακτινογραφία ΑΜΣΣ, και (Δ) προσθιοπίσθια ακτινογραφία λεκάνης- ισχίων.

προσωπικού κρανίου, σκολίωση, και σε μερικές περιπτώσεις αστάθεια βάδισης σαν αποτέλεσμα αυχενικής μυελοπάθειας. Μπορεί επίσης να παρουσιάζουν υποπλασία του οδόντα ή και os odontoides, κατάσταση που οδηγεί σε αυχενική αστάθεια. Η μυελοπάθεια εμφανίζεται σε ποσοστά έως και 35% σε αυτούς τους ασθενείς. Άλλα κοινά ευρήματα μπορεί να είναι η μυωπία, η αιμορραγία ή αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς, η απώλεια της ακοής, τα ραιβά ισχία, τα ραιβά ή βλαισά γόνατα [1,4-6].

Εξαιρετικά σημαντικές είναι οι επιπλοκές που αφορούν ασθενείς με παραρφώσεις στο κρανίο και την ΣΣ, καθώς αυτοί οι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν αυχενική αστάθεια με οξεία νευρολογική επιδείνωση, αν δεν αντιμετωπιστούν σωστά. Η αστάθεια

οφείλεται σε έναν συνδυασμό από έντονα χαλαρούς συνδέσμους, καθώς και υψηλή επίπτωση υποπλασίας του οδόντος ή/και την παρουσία os odontoides. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε αυχενική μυελοπάθεια σε έως και 35% των ασθενών αυτών, με αυτούς που παρουσιάζουν εξαιρετικά κοντό ανάστημα και έντονα ραιβά ισχία να εμφανίζουν ιδιαίτερα υψηλό κίνδυνο εμφάνισης [1,4,5,7].

Η διάγνωση της νόσου γίνεται ακτινολογικά με την παρουσία ανώμαλης οστεοποίησης σε πολλαπλές επιφύσεις, επιπεδωμένα σπονδυλικά σώματα και θωρακική κυφωσκολίωση. Η διενέργεια MRI είναι χρήσιμη για την ανάδειξη αυχενικής αστάθειας ή μυελοπάθειας. Στη διαφορική διάγνωση περιλαμβάνονται η αχονδροπλασία η διαστροφική δυσπλασία και η



Εικ. 2. (Α) Προσθιοπίσθια ακτινογραφία της θωρακικής μοίρας της ΣΣ, (Β) προσθιοπίσθια και (Γ) πλάγια ακτινογραφία ΑΜΣΣ, και (Δ) προσθιοπίσθια ακτινογραφία λεκάνης- ισχίων.

πολλαπλή επιφυσιακή δυσπλασία [1].

Η θεραπεία περιλαμβάνει αντιμετώπιση από συνδυασμένη ομάδα ειδικοτήτων, με σκοπό την βελτίωση και διατήρηση της λειτουργικότητας των ασθενών. Η συντηρητική θεραπεία περιλαμβάνει τη χρήση φυσικοθεραπείας, εργοθεραπείας, οφθαλμολογικής, πνευμονολογικής και ορθοπαιδικής παρακολούθησης, ενώ η χειρουργική θεραπεία αφορά την αντιμετώπιση της αστάθειας της ΣΣ, με την χρήση σπον-

δυλοδεσίας, ή οστεοτομίας για την αντιμετώπιση των παραμορφώσεων ισχίων και γονάτων [2,3].

Συνεπώς, απαραίτητη θεωρείται η συνεργασία διαφόρων ειδικοτήτων με κοινό σκοπό την βελτίωση και την διατήρηση της λειτουργικότητας αυτών των ασθενών, καθώς και η έγκαιρη αντιμετώπιση αυτών σε περίπτωση συμπτωμάτων αστάθειας της ΣΣ και μυελοπάθειας.

Correspondence

Cathy Bavelou
E-mail: bavcathy@gmail.com

Αλληλογραφία

Αικατερίνη Μπαβέλου
E-mail: bavcathy@gmail.com

Βιβλιογραφία

1. Spranger J, Wiedemann HR: Dysplasia spondyloepiphysaria congenita . Lancet. 1966, 288:642
2. COL2A1 collagen type II alpha 1 chain [Homo sapiens (human)]. (2021). Accessed: November 25, 2021: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/1280>
3. Terhal PA, Nievelstein RJ, Verver EJ, et al.: A study of the clinical and radiological features in a cohort of 93 patients with a COL2A1 mutation causing spondyloepiphyseal dysplasia congenita or a related phenotype. Am J Med Genet A. 2015, 167:461-475.
4. Miyoshi K, Nakamura K, Haga N, Mikami Y: Surgical treatment for atlantoaxial subluxation with myelopathy in spondyloepiphyseal dysplasia congenita. Spine (Phila Pa 1976). 2004, 29:488-491. 10.1097/01.brs.0000143621.37688.f3
5. Bethem D, Winter RB, Lutter L, Moe JH, Bradford DS, Lonstein JE, Langer LO: Spinal disorders of dwarfism. Review of the literature and report of eighty cases. J Bone Joint Surg Am. 1981, 63:1412-1425.
6. Stadler JA 3rd, Groves ML: Safety and quality in syndromic neurosurgery. Neurosurg Clin N Am. 2022, 33:1-5. 10.1016/j.nec.2021.09.001
7. Nakamura K, Miyoshi K, Haga N, Kurokawa T: Risk factors of myelopathy at the atlantoaxial level in spondyloepiphyseal dysplasia congenita. Arch Orthop Trauma Surg. 1998, 117:468-470.

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 Σύναξης του περιοδικού ή από άλλο πρόσωπο μετά από σχετική ανάθεση από το Διευθυντή Σύναξης, 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/μία 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 τραπέζιων 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 Σύσταξης.