

ΟΣΤΟΥΝ

Έκδοση της Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης Μεταβολισμού των Οστών (ΕΕΜΜΟ)

Τόμος 33
Τεύχος 2
Απρίλιος-Μάιος-Ιούνιος 2026



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

ΒΟΗΘΟΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

Αικατερίνη Μπαβέλου

ΔΙΑΤΕΛΕΣΑΝΤΕΣ ΔΙΕΥΘΥΝΤΕΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

Γεώργιος Λυρίτης

Φωτεινή Παπαδοπούλου-Γκάσταρη

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Αθανάσιος Αναστασιλάκης	Πολυζώης Μάκρας
Μαρία Γιαβροπούλου	Ηλίας Παναγιωτόπουλος
Χρήστος Γιαννακόπουλος	Στέργιος Πολύζος
Απόστολος Καραντάνας	Κωνσταντίνος Σταθόπουλος
Ευαγγελία Κασκάνη	Θεμιστοκλής Τεμεκονίδης
Ευαγγελία Καταξάκη	Συμεών Τουρνής
Χρήστος Κοσμίδης	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 EDITOR

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 Tournis
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

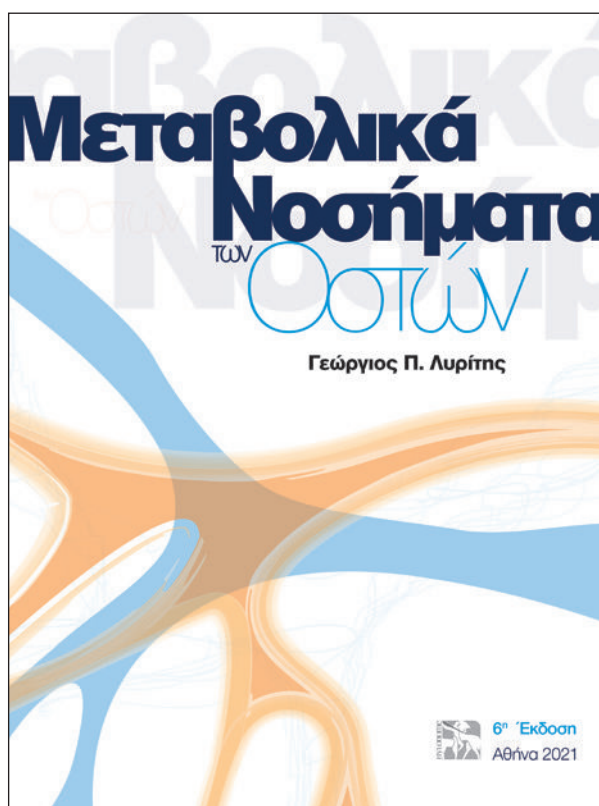
Αθανάσιος Αναστασιλάκης

ΤΑΜΙΑΣ

Ανδρέας Μαυρογένης

ΜΕΛΗ

Σουζάνα Γαζή
Άρτεμις Δουλγεράκη
Κωνσταντίνα Ζουπίδου





ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Τόμος 33, Τεύχος 2, Απρίλιος-Μάιος-Ιούνιος 2026

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΕΙΣ

Οστεοπάθεια από μεθοτρεξάτη
N. Γαλανόπουλος 63

Βιοδείκτες στην ινώδη δυσπλασία:
συστηματική ανασκόπηση
A. Γεωργίση, H. Βασιλειάδης 71

Κατάγματα περιφερικής κερκίδας
Δ. Σκουτέρης και συν. 81

ΚΟΥΪΖ

Ποια η διάγνωση και θεραπεία;
Γυναίκα 75 ετών με κάταγμα μηριαίου
Αικ. Μπαβέλου, Α.Φ. Μαυρογένης 93

Οδηγίες προς τους συγγραφείς 97

REVIEWS

Methotrexate osteopathy
N. Galanopoulos 63

Biomarkers in fibrous dysplasia: A systematic review
A. Georgitsi, E. Vasiliadis 71

Distal radius fractures
D. Skouteris et al. 81

QUIZ

What is the diagnosis and treatment?
A 75 year old woman with a femoral fracture
E. Bavelou, A.F. Mavrogenis 93

Instructions to authors 97

Ποια η διάγνωση και θεραπεία; Γυναίκα 75 ετών με κάταγμα μηριαίου

ΑΙΚ. ΜΠΑΒΕΛΟΥ¹, Α.Φ. ΜΑΥΡΟΓΕΝΗΣ²

¹Γενικό Νοσοκομείο Παίδων Πατρών «Καραμανδάνειο», Ελλάδα

²Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή, Αθήνα, Ελλάδα

What is the diagnosis and treatment? A 75 year old woman with a femoral fracture

E. BAVELOU¹, A.F. MAVROGENIS²

¹Pediatric General Hospital of Patras "Karamandaneio", Greece

²National and Kapodistrian University of Athens, School of Medicine, Athens, Greece

(συνέχεια στη σελίδα 93)



Οστεοπάθεια από μεθοτρεξάτη

N. ΓΑΛΑΝΟΠΟΥΛΟΣ

Υ. Συντονιστής Διευθυντής Ρευματολογίας Εθνικού Συστήματος Υγείας

Περίληψη

Τα τελευταία έτη έχει αναφερθεί δυσμενής επίδραση μετά τη χορήγηση μεθοτρεξάτης, στον οστικό μεταβολισμό, τη μικροαρχιτεκτονική, την οστική πυκνότητα και τις εμβιομηχανικές παραμέτρους των οστών των πειραματόζωνων, σχετιζόμενη με τον τρόπο χορήγησής της. Το γεγονός αυτό δεν αναφέρεται στο σύνολο των μελετών. Σε αριθμό μελετών σε ασθενείς με ρευματικά νοσήματα, η χορήγηση μεθοτρεξάτης δεν σχετίστηκε με μείωση της οστικής μάζας ή και διαταραχή της μικροαρχιτεκτονικής του οστού. Αναφέρθηκε ωστόσο αυξημένος κίνδυνος καταγμάτων, όπως οστεοπορωτικών καταγμάτων, άτυπων καταγμάτων, καταγμάτων στρες και καταγμάτων ανεπάρκειας. Είναι σημαντικό, ότι αναφέρθηκε συσχέτιση μεταξύ της απώλειας οστικής μάζας και της ενεργότητας της ρευματικής νόσου, όπως της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, καθώς και της χορήγησης του συνδυασμού μεθοτρεξάτης/κορτικοστεροειδών, ή και φαρμάκων της τροποποιητικής της νόσου θεραπείας (συνθετικής και βιολογικής). Η χορήγηση μεθοτρεξάτης δεν φάνηκε να επηρεάζει σημαντικά την πώρωση καταγμάτων.

Λέξεις κλειδιά: Μεθοτρεξάτη, Οστική μάζα, Οστική πυκνότητα, Οστεοπενία, Οστεοπόρωση, Κατάγματα, Ρευματοειδής αρθρίτιδα, Ψωριασική αρθρίτιδα, Συστηματικός ερυθματώδης λύκος

Methotrexate osteopathy

N. GALANOPOULOS

ex-Consultant of Rheumatology, National Health System, Greece

Summary

There are studies reporting an association between methotrexate therapy and an increased risk of bone mass loss for patients with autoimmune diseases (rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, systemic lupus erythematosus, etc.), as well as a risk of osteoporotic or atypical fractures, as well as stress or insufficiency fractures. Other studies in patients with rheumatoid arthritis report no association between the use of methotrexate and the loss of bone mass and the disruption of the bone architecture. It has been re-reported that the loss of bone mass may be associated with high disease activity, or the use of a combination of methotrexate and corticosteroids, as well as immunosuppressive medication. The monotherapy with methotrexate does not seem to significantly affect the bone healing process.

Keywords: Methotrexate, Bone mass, Bone density, Osteopenia, Osteoporosis, Fractures, Rheumatoid arthritis, Psoriatic arthritis, Systemic lupus erythematosus

Η ανασκόπηση αυτή ασχολείται με την επίδραση της χορήγησης μεθοτρεξάτης (methotrexate-MTX) στον οστικό μεταβολισμό, την οστική μάζα, τη μικροαρχιτεκτονική των οστών, καθώς και τον κίνδυνο καταγμάτων, οστεοπορωτικών, άτυπων, καταγμάτων στρες (stress fractures-SFs) και καταγμάτων ανεπάρκειας (insufficiency fractures-IFs). Εστιάζεται κυρίως στη χορήγηση MTX πρωτίστως σε ασθενείς με αυτοάνοσες παθήσεις, όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα (ΡΑ), η ψωριασική αρθρίτιδα (ΨΑ), ο συστη-

ματικός ερυθματώδης λύκος (ΣΕΛ), το συστηματικό σκληρόδερμα, και άλλα.

Τα δεδομένα αντλήθηκαν από την ηλεκτρονική βάση δεδομένων PubMed, έως και τον Σεπτέμβριο του 2025.

Αρχικά γίνεται επιγραμματική αναφορά στην επίδραση της MTX σε καλλιέργειες σειρών οστικών κυττάρων και σε πειραματόζωα. Κατόπιν, ακολουθεί η αναφορά σε ανασκοπήσεις, και στη συνέχεια σε μελέτες σε ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα.

Μελέτες σε καλλιέργειες σειρών οστικών κυττάρων και σε πειραματόζωα

Αρκετές μελέτες ανέδειξαν δυσμενή επίδραση της χορήγησης MTX στον οστικό μεταβολισμό, τη μικροαρχιτεκτονική, την οστική πυκνότητα και τις εμβιομηχανικές παραμέτρους των οστών των πειραματόζωων [1], που σχετίστηκε με τον τρόπο χορήγησής της [2]. Η επίδραση αυτή, ωστόσο, δεν αφορά το σύνολο των μελετών [3,4].

Στη μελέτη των Yanzhi Liu και συν. (2015), σε υγιείς Sprague Dawley αρουραίους διαπιστώθηκε δυσμενής επίδραση της χορήγησης MTX στον οστικό μεταβολισμό, στη μικροαρχιτεκτονική (με ιστομορφομετρία και Micro-CT ανάλυση), στην οστική πυκνότητα (με απορροφησιομετρία) και στις εμβιομηχανικές παραμέτρους (Bone biomechanical property parameters) των οστών [1]. Επίσης, οι Cegieła U. και συν. (2005), που μελέτησαν τη χορήγηση υψηλής δοσολογίας MTX σε αρσενικούς αρουραίους Wistar rats, σχετικά τις επιδράσεις της στη μορφολογία και ιστομορφολογία και τις εμβιομηχανικές ιδιότητες των οστών, διαπίστωσαν δυσμενή επίδραση μόνο με την ενδομυϊκή, αλλά όχι με την από του στόματος χορήγηση [2]. Παρ'όλα αυτά, οι Minaur NJ και συν. (2002), σε καλλιέργειες οστεοβλαστών, προερχόμενων από το στρώμα του μυελού των οστών και τις επιφάνειες του σπογγώδους οστού πλευρών των πειραματοζώων, διαπίστωσαν ότι η προσθήκη MTX (τουλάχιστον 10 nM συγκέντρωσης) δεν επηρέασε τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση του συνόλου των οστεοβλαστών [3]. Επίσης, οι Hiroya Kanagawa και συν. (2016) διαπίστωσαν ότι η προσθήκη MTX σε προγονικά κύτταρα οστεοκλαστών οδήγησε σε μείωση της λειτουργίας τους, και μείωση της έκφρασης γονιδίων NFATc1 και DC-STAMP, που επάγεται από τον συνδέτη του ενεργοποιητή του υποδοχέα του πυρηνικού παράγοντα B (Receptor Activator of Nuclear Factor κB Ligand- RANKL) [4].

Ανασκοπήσεις και κλινικές μελέτες

Αναφορικά με τις *ανασκοπήσεις* σε ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα, αναφέρθηκε σημαντικός κίνδυνος οστεοπόρωσης και κατάγματα, όπως κατάγματα στρες (stress fractures) [5,6]. Οι Nikolas Ruffer και συν. (2022), στη συστηματική τους ανασκόπηση στις βάσεις δεδομένων MEDLINE και Embase, με την επιλογή 32 μελετών και τη συμμετοχή 89 ασθενών με ρευματικές μυοσκελετικές παθήσεις (rheumatic

musculo-skeletal diseases-RMD) και κατάγματα στρες από τη χορήγηση MTX, διαπίστωσαν ότι αυτά αφορούσαν κυρίως ηλικιωμένες γυναίκες με ρευματοειδή αρθρίτιδα (PA στο 72,5%). Εντοπίζονταν συχνότερα στο περιφερικό και εγγύς τμήμα της κνήμης (51,3% και 27,5%, αντίστοιχα), και τον αστράγαλο (35%). Στο 71,3% ήταν πολλαπλά, στο 55% αμφοτερόπλευρα και στο 25% υποτροπιάζοντα. Σε ποσοστό 58,1% διαπιστώθηκε με οστεοπυκνομετρία οστεοπόρωση. Είναι ανάγκη να αναφερθεί ότι στο 45% των περιπτώσεων η δοσολογία της MTX ήταν μέτρια, ενώ στο 48,8% δεν χορηγούνταν την τελευταία τριετία συστηματικά κορτικοστεροειδή, τα οποία σχετίζονται με απώλεια οστικής μάζας [6].

Σχετικά με τις μελέτες θα γίνει αναφορά αρχικά στην επίδραση της χορήγησης MTX σε ασθενείς με ρευματικές παθήσεις, στην οστική μάζα και τον οστικό μεταβολισμό με την ανάπτυξη οστεοπόρωσης, και στη συνέχεια στον κίνδυνο καταγμάτων.

Επίδραση της χορήγησης MTX στην οστική μάζα και τον οστικό μεταβολισμό με την ανάπτυξη οστεοπόρωσης

Σε αριθμό μελετών σε ασθενείς με ρευματικά νοσήματα, η χορήγηση MTX δεν σχετίστηκε με μείωση της οστικής μάζας, ή και διαταραχή της μικροαρχιτεκτονικής του οστού [7-10].

Οι Nikolas Ruffer και συν. (2004) μελέτησαν 731 γυναίκες με PA, που διέκριναν στην ομάδα χωρίς και στην ομάδα με από τουλάχιστον εξάμηνης χρήσης MTX (485 και 246, αντίστοιχα), με μέτρηση της οστικής πυκνότητας με διπλής ενέργειας ακτίνων Χ απορροφησιομετρία (dual energy x-ray absorptiometry-DEXA). Το ποσοστό εμφάνισης οστεοπόρωσης εκτιμήθηκε στο 29,1% και 28,3% αντίστοιχα στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης (ΟΜΣΣ), και 34,8% και 37,8%, αντίστοιχα στον αυχένα του μπριαίου οστού. Με τον κίνδυνο για οστεοπόρωση σχετίστηκαν η μεγαλύτερη ηλικία, ο χαμηλότερος δείκτης μάζας σώματος και ο μεγαλύτερος περιορισμός της λειτουργικής ικανότητας των ασθενών, υπολογισμένο με Health Assessment Questionnaire (HAQ) score. Δηλαδή, δεν διαπιστώθηκε δυσμενής επίδραση της χορήγησης MTX στην οστική μάζα [7].

Οι Minaur NJ και συν. (2002) μελέτησαν προοπτικά 116 ασθενείς (90 γυναίκες και 26 άνδρες) με PA, που δεν ήταν σε θεραπεία με κορτικοστεροειδή, από τους οποίους οι 28 συνέχισαν την χρόνια (>5 ετών)

χορήγηση MTX, οι 36 άρχισαν τη χρήση MTX, οι 23 άρχισαν τη χρήση σουλφασαλαζίνης, και οι υπόλοιποι 29 ήταν σε θεραπεία με άλλα τροποποιητικά της νόσου φάρμακα. Η οστική πυκνότητα μετρήθηκε με DEXA, κατά την έναρξη της μελέτης και ένα έτος αργότερα. Στους ασθενείς που έπαιρναν MTX μετρήθηκαν τα επίπεδα βιοχημικών δεικτών οστικού μεταβολισμού (οστικής εναλλαγής/bone turnover), κατά την έναρξη της μελέτης και 3,6 και 12 μήνες αργότερα. Επίσης, σε 4 από τους ασθενείς της ομάδας αυτής έγινε βιοψία οστού, για εκτίμηση της μικροαρχιτεκτονικής του. Στη μονοπαραγοντική ανάλυση διακύμανσης (Univariate analysis of covariance -NOVA) διαπιστώθηκε συσχέτιση της χορήγησης MTX με μείωση της οστικής πυκνότητας στον αυχένα του μηριαίου οστού, ενώ στην πολυπαραγοντική και διακριτική ανάλυση (Multivariate analysis και discriminant analysis) παρατηρήθηκε συσχέτιση της χορήγησης MTX με μείωση της οστικής πυκνότητας στον αυχένα του μηριαίου οστού, που πρέπει ωστόσο να αποδοθεί στην ενεργότητα της PA. Δεν διαπιστώθηκε επίδραση της χορήγησης MTX στα επίπεδα των βιοχημικών δεικτών οστικού μεταβολισμού, καθώς και διαταραχή της μικροαρχιτεκτονικής στην βιοψία οστού [8].

Οι Kita K., Sierakowski S. (2002) μέτρησαν την οστική πυκνότητα με DEXA, σε 22 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με PA σε θεραπεία με MTX, που κατά την έναρξη της μελέτης και ένα έτος αργότερα δεν διαπίστωσαν σημαντική μείωσή της (μόνο 1,7%) [9].

Οι Cranney AB. και συν. (2001) μελέτησαν 30 ασθενείς με PA και 30 ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα (ΨΑ) σε θεραπεία με MTX, και τους συνέκριναν με ομάδα μαρτύρων (30 ασθενείς με PA και 27 με ΨΑ), χωρίς τη χορήγηση MTX, και μέτρησαν την οστική πυκνότητα με DEXA σε κερκίδα, ΟΜΣΣ, τροχαντήρα και αυχένα μηριαίου οστού. Ωστόσο, δεν διαπίστωσαν αρνητική επίδραση της χορήγησης MTX στην οστική πυκνότητα, στην ανάλυση διακύμανσης (Analysis of covariance) με την ανάλυση των Z-score. Η μέση διαφορά μεταξύ ασθενών σε MTX και μαρτύρων στον αυχένα του μηριαίου οστού εκτιμήθηκε στο 0,04 (95% CI: -0,4 ως 0,12) και 0,06 (95% CI: -0,03 ως 0,15), αντίστοιχα. Στην ΟΜΣΣ, ωστόσο, η οστική πυκνότητα στους ασθενείς σε MTX ήταν υψηλότερη των μαρτύρων [10].

Οι Kousuke Iba και συν. (2003) περιέγραψαν γυναίκα 63 ετών με σοβαρή οστεοπόρωση και κατάγματα ανεπάρκειας σε πολλαπλές θέσεις, όπως στο μηριαίο, τα μετατόρσια, τις πλευρές, και οστά της

πυέλου [11].

Είναι σημαντικό το γεγονός ότι αναφέρεται συσχέτιση μεταξύ της απώλειας οστικής μάζας και της ενεργότητας της ρευματικής νόσου, όπως της PA [12], και της χορήγησης τροποποιητικών φαρμάκων της νόσου (Synthetic and Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs-DMARDs) [13,14]. Οι Mazzantini M και συν. (2000) μελέτησαν 40 γυναίκες με PA, από τις οποίες οι 22 ήταν σε θεραπεία με MTX και οι 18 με DMARDs, και τις παρακολούθησαν για δύο χρόνια μετρώντας την οστική πυκνότητα στην ΟΜΣΣ κατά την έναρξη της μελέτης και κάθε έτος στη συνέχεια. Η ενεργότητα της PA εκτιμήθηκε κάθε τρίμηνο. Σε αμφότερες τις ομάδες διαπιστώθηκε παρόμοια απώλεια οστικής μάζας ($-3,9 \pm 4,9$ SD και $-3 \pm 3,7$, αντίστοιχα). Οι ασθενείς με ενεργό νόσο είχαν μεγαλύτερη απώλεια, συγκριτικά με τους ασθενείς με χαμηλή ενεργότητα ανεξάρτητα από φάρμακο που χορηγήθηκε ($p < 0,05$) [12].

Οι Buckley LM και συν. (1997) μελέτησαν 133 ασθενείς με PA σε θεραπεία με κορτικοστεροειδή και τροποποιητικά της νόσου φάρμακα, μεταξύ των οποίων και MTX, από τους οποίους οι 95 ασθενείς συμπλήρωσαν την τριετία της παρακολούθησης. Μέτρησαν την οστική πυκνότητα στην ΟΜΣΣ και τον αυχένα του μηριαίου οστού, κατά την έναρξη της μελέτης και στη συνέχεια ετησίως. Δεν διαπιστώθηκε διαφορά μεταξύ των ασθενών με ή χωρίς τη χορήγηση MTX. Ωστόσο, η χορήγηση MTX σε συνδυασμό με κορτικοστεροειδή (≥ 5 mg πρεδνιζολόνης την ημέρα από του στόματος) σχετίστηκε με μεγαλύτερη απώλεια οστικής μάζας, συγκριτικά με τη χορήγηση παρόμοιας δοσολογίας κορτικοστεροειδών χωρίς MTX (μέση διαφορά την τριετία $-8,08\%$ με $p = 0,004$) [13].

Οι Kim SY και συν. (2012) έκαναν μία πληθυσμιακή μελέτη κοορτής με τη χρήση δεδομένων από τον Καναδά και τις ΗΠΑ, τη χρονική περίοδο 1996-2008, σε ασθενείς με PA που διακρίθηκαν σε τρεις ομάδες, την ομάδα σε αντι-TNFα θεραπεία (κατά του παράγοντα νέκρωσης των όγκων-α, TNFα) με ή χωρίς μη-βιολογική τροποποιητική της νόσου θεραπεία (5856 ασθενείς), την ομάδα σε θεραπεία με MTX (12.554 ασθενείς) και την ομάδα με άλλη μη-βιολογική τροποποιητική της νόσου θεραπεία (7578 ασθενείς). Η επίπτωση (incidence rate/1000 προσωπότη) για οστεοπορωτικά κατάγματα εκτιμήθηκε στο 5,11 (95% confidence interval-CI: 3,50-7,45) για την αντι-TNFα θεραπεία, στο 5,35 (95% CI: 4,08-7,02)

για τη χορήγηση MTX, και στο 6,38 για τη χορήγηση μη-βιολογικής τροποποιητικής της νόσου θεραπεία 6,38 (95% CI: 3,78-10,77). Μετά την πολυπαραγοντική εκτίμηση των παραγόντων κινδύνου (multivariable adjustment) για οστεοπόρωση και κατάγματα, δεν διαπιστώθηκε διαφορά του κινδύνου μη-σπονδυλικών οστεοπορωτικών καταγμάτων μεταξύ των ομάδων σε αντι-TNFα θεραπεία και MTX, συγκριτικά με την ομάδα σε μη-βιολογική τροποποιητική της νόσου θεραπεία (hazard ratio -HR 1,07 με 95% CI 0,57-1,98 για αντι-TNFα θεραπεία και HR 1,18 με 95% CI 0,60-2,34 για MTX) [14].

Είναι σημαντικό το γεγονός ότι αναφέρθηκε συσχέτιση του αυξημένου κινδύνου οστεοπορωτικών καταγμάτων σε ασθενείς με PA όχι με τη χορήγηση MTX, αλλά με τη συστηματική χορήγηση κορτικοστεροειδών [15], καθώς και ευνοϊκή επίδραση της χορήγησης MTX στον οστικό μεταβολισμό, με αναστολή του ρυθμού οστεόλυσης και μείωσης της οστικής μάζας [16].

Οι Carmen Gómez-Vaquero και συν. (2023) μελέτησαν 330 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες μέσης ηλικίας 64 ετών με PA (μέσης διάρκειας 8 ετών, στο 69% σε ύφεση) σε θεραπεία με κορτικοστεροειδή (87%), μεθοτρεξάτη (85%) και ένα τουλάχιστον φάρμακο βιολογικής θεραπείας (40%) και τις συνέκριναν με 660 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες παρόμοιας ηλικίας του γενικού πληθυσμού. Σε 54 ασθενείς (16,3%) και σε 47 μάρτυρες (7,1%) διαπιστώθηκε τουλάχιστον ένα μείζον οστεοπορωτικό κάταγμα. Ο κίνδυνος ήταν υψηλότερος στις ασθενείς με PA (HR = 2,6). Η αθροιστική δόση των κορτικοστεροειδών, αλλά όχι η χορήγηση MTX αποτέλεσε παράγοντα κινδύνου [15].

Επίσης, στη μελέτη των Jerzy Świerkot και συν. (2015) συμμετείχαν 30 ασθενείς ηλικίας 30-74 ετών με PA σε θεραπεία με MTX από εξαμήνου τουλάχιστον, που διακρίθηκαν ανάλογα με την ανταπόκριση στη θεραπεία στην ομάδα με και στην ομάδα χωρίς βελτίωση της νόσου. Ένα εξάμηνο μετά την έναρξη της χορήγησης MTX διαπίστωσαν σημαντική αύξηση του λόγου οστεοπροτεγερίνης (OPG)/RANKL, που σχετίζεται με μείωση της διαφοροποίησης των προγονικών οστεοκλαστών σε ενεργούς οστεοκλάστες, αναστέλλοντας την οστεόλυση και έτσι την απώλεια οστικής μάζας, ανεξάρτητα από την ανταπόκριση στη θεραπεία. Διαπίστωσαν αύξηση στην ομάδα χωρίς, και μείωση στην ομάδα με ανταπόκριση της PA στη θεραπεία, της συγκέντρωσης της πρωτεΐνης Dkk-1

(παράγοντας Dickkopf-1). Ο παράγοντας αυτός αναστέλλει την ενεργοποίηση του μονοπατιού σηματοδότησης Wnt (Wnt signaling pathway), με μείωση του ρυθμού παραγωγής, σε συνδυασμό με αύξηση του ρυθμού λύσης οστού, συνδυασμός που οδηγεί σε μείωση της οστικής μάζας. Διαπίστωσαν δηλαδή, ευνοϊκή ανταπόκριση (μείωση της ενεργότητας της PA) με τη χορήγηση της MTX, που σχετίστηκε με ευνοϊκή επίδραση στην αποφυγή απώλειας οστικής μάζας. Διαπίστωσαν δηλαδή ευνοϊκή επίδραση της χορήγησης MTX στον οστικό μεταβολισμό των ασθενών με PA [16].

Συσχέτιση της χορήγησης MTX σε ασθενείς με ρευματικά νοσήματα, με τον κίνδυνο καταγμάτων

Ιδιαίτερη σημασία έχει η αναφορά στον κίνδυνο καταγμάτων όπως οστεοπορωτικών καταγμάτων [17,18], καταγμάτων στρες [19-22] και καταγμάτων ανεπάρκειας [23-26].

Κατάγματα στρες

Σε αρκετές μελέτες έχει αναφερθεί αριθμός ασθενών με ρευματικές παθήσεις με κατάγματα στρες, κυρίως σε οστά των κάτω άκρων. Οι Nikolas Ruffer και συν. (2022) περιέγραψαν γυναίκα 55 ετών με PA σε θεραπεία με MTX (20 mg την εβδομάδα υποδόρια) και χαμηλή δοσολογία πρεδνιζολόνης (περίπου 5 mg την ημέρα από του στόματος), που προσήλθε με άλγος στο περιφερικό τμήμα των ποδιών της. Στη μαγνητική τομογραφία (MRI) απεικονίστηκαν κατάγματα στρες στο περιφερικό τμήμα της κνήμης αμφοτερόπλευρα. Στη μέτρηση της οστικής πυκνότητας διαπιστώθηκε σοβαρή οστεοπόρωση (DEXA, T-score = -4,6 SD). Διακόπηκε η χορήγηση MTX και χορηγήθηκε denosumab και teriparatide με υποχώρηση του άλγους [19].

Οι Tim Rolvien και συν. (2021) περιέγραψαν 34 ασθενείς με ρευματικά νοσήματα και κατάγματα στρες σε απεικόνιση με τη χρήση κωνικής δέσμης υπολογιστικής τομογραφίας (cone beam CT) από τη χορήγηση MTX, που υποβλήθηκαν σε έλεγχο με MRI, σε συνδυασμό με εκτίμηση του μεταβολισμού και της μικροαρχιτεκτονικής των οστών με μέτρηση των βιοχημικών δεικτών του, DEXA και HR-pQCT (υψηλής ευαισθησίας περιφερική ποσοτική υπολογιστική τομογραφία). Στο 62% των περιπτώσεων διαπιστώθηκε οστεοπόρωση. Σχετικά με την εντόπιση, το 53% των καταγμάτων αφορούσαν το περιφερικό

τμήμα της κνήμης, το 53% τον αστράγαλο, το 62% τις οστικές περιοχές γύρω από το γόνατο και το 68% πολλαπλές εντοπίσεις. Σε 27 ασθενείς (περίπου 80%) διακόπηκε η χορήγηση MTX και χορηγήθηκε denosumab ή teriparatide, που οδήγησαν σε υποχώρηση του πόνου και αποκατάσταση της κινητικότητας των ασθενών [21].

Από τους M Singwe και συν. (1998) αναφέρθηκε η περίπτωση ασθενούς με συστηματικό σκληρόδερμα σε θεραπεία με MTX και 4 κατάγματα στρες [22].

Κατάγματα ανεπάρκειας

Σε αριθμό ασθενών με ρευματικές παθήσεις αναφέρθηκαν κατάγματα ανεπάρκειας (με τη χρήση ακτινογραφικού ελέγχου, MRI ή CT και σπινθηρογραφήματος οστών), που εκδηλώθηκαν κλινικά κυρίως με τοπικό πόνο ή και ευαισθησία στη ψηλάφηση, σε συνδυασμό πιθανόν με οίδημα και αδυναμία φόρτισης. Εντοπίστηκαν κυρίως σε οστά των κάτω άκρων, με μονήρεις ή πολλαπλές εντοπίσεις. Σχετίστηκαν, εκτός από τη χορήγηση MTX, με καταστάσεις όπως η συστηματική χορήγηση κορτικοστεροειδών και η συνοδός οστεοπόρωση.

Οι P. Alonso-Bartolomé και συν. (1999) μελέτησαν 25 ασθενείς με κατάγματα ανεπάρκειας σε κνήμη ή και περόνη, μετά από χαμηλής ενέργειας κακώσεις, που έπασχαν από PA (13 ασθενείς), ΨΑ (2 ασθενείς), ΣΕΛ, νόσο Crohn και μετά από μεταμόσχευση νεφρού (1 ασθενής), και διαπίστωσαν συσχέτιση του κινδύνου τους με τη χορήγηση κορτικοστεροειδών ή και MTX, την εμμηνοπαυση και το σοβαρό μακροχρόνιο περιορισμό της κινητικότητας. Σχετικά με τον απεικονιστικό έλεγχο, σε 20 ασθενείς τα κατάγματα απεικονίστηκαν στον απλό ακτινογραφικό έλεγχο, σε 3 ασθενείς με CT, σε έναν ασθενή με MRI και σε έναν ασθενή με σπινθηρογράφημα οστών [23].

Οι Aysun Yurtsever και συν. (2020) στη βάση δεδομένων DANBIO μελέτησαν 1624 ασθενείς με PA (93% γυναίκες, μέσης ηλικίας 68 ετών και μέση διάρκεια νόσου 12 έτη), που αντιμετωπίστηκαν τη χρονική περίοδο 2010-2017, και με τη χρήση MRI διαπίστωσαν κατάγματα ανεπάρκειας σε γόνατα και πόδι ή ποδοκνημική σε 32 ασθενείς (ετήσια ελάχιστη επίπτωση- annual minimum fracture incidence rate, 3,3/1000 έτη). Οι ασθενείς προσήλθαν με ήπιο άλγος αιφνίδιας έναρξης στην περιοχή των καταγμάτων, χωρίς να προηγηθεί κάκωση. Η μέση διάρκεια μεταξύ της έναρξης του πόνου και της MRI εκτιμήθη-

κε στις 84 ημέρες. Σε 26 από τους 32 αυτούς ασθενείς (81,25%) ο ακτινογραφικός έλεγχος που προηγήθηκε δεν αποκάλυψε τα κατάγματα. Η επίπτωση αυτή σχετίστηκε με το θήλυ φύλο, τη μεγαλύτερη ηλικία, την απεικόνιση διαβρώσεων στον ακτινογραφικό έλεγχο χεριών και πηχεοκαρπικών και η θεραπεία με MTX, καθώς και η διαπίστωση οστεοπόρωσης με τη χρήση DEXA (T-score $\leq 2,5$ SD και $p = 0,027$, Fisher test of contingency) [24].

Ιδιαίτερη είναι η σημασία της αναδρομικής μελέτης των Barbara Hauser και συν. (2025) σε 33 ασθενείς με κατάγματα ανεπάρκειας κάτω άκρων από τη χορήγηση MTX (μέση δόση της $20 \pm 5,9$ mg την εβδομάδα, με μέση διάρκεια χορήγησης $10,7 \pm 6,2$ έτη). Σε 21 ασθενείς η χορήγηση της συνεχίστηκε. Στο σύνολο σχεδόν των ασθενών αυτών (95,2%) παρατηρήθηκε εξέλιξη των καταγμάτων (67%) ή μείζονα οστεοπορωτικά κατάγματα (33%). Το ποσοστό των νέων καταγμάτων ήταν σημαντικά χαμηλότερο στους ασθενείς που την διέκοψαν (σε 3 από τους 11 ασθενείς, 27,3% και Kaplan-Meier ανάλυση $P = 0,042$). Στους ασθενείς αυτούς, συγκριτικά με τους ασθενείς που συνεχίστηκε η χορήγηση MTX, διαπιστώθηκε επίσης σημαντικότερη υποχώρηση του πόνου (77,8% έναντι 36,4% με $P = 0,036$) και της ικανότητας φόρτισης (71,4% έναντι 22,7% με $P = 0,030$) [26].

Ενδιαφέρουσα είναι η αναφορά από τον A Rajeev (2018) γυναίκας 68 ετών με PA σε θεραπεία με υδροξυχλωροκίνη, σουλφασαλαζίνη και MTX από 20ετίας, που προσήλθε με πόνο στην πτέρνα που δυσκόλευαν τη στάση και την βάδιση από έτος περίπου, με επιδείνωση στην παρατεταμένη ορθοστασία και βάδιση. Στον ακτινογραφικό έλεγχο απεικονίστηκε κάταγμα πτέρνας και στην MRI ευρήματα κατάγματος ανεπάρκειας (αυξημένης έντασης T2 σήματος εικόνες στην γραμμή του κατάγματος). Αντιμετωπίστηκε με τη χορήγηση συμπληρώματος ασβεστίου και βιταμίνης D, σε συνδυασμό με αλενδρονάτη (10mg την ημέρα), καθώς και αποφυγή φόρτισης. Σε αξιολόγηση μετά από 8 εβδομάδες, διαπιστώθηκε υποχώρηση του πόνου, και στον ακτινογραφικό έλεγχο πώρωση του κατάγματος της πτέρνας. Μετά από την διετία ωστόσο, προσήλθε με πόνο στην δεξιά πτέρνα. Ο ακτινογραφικός έλεγχος ανέδειξε κάταγμα αστραγάλου και η MRI κάταγμα ανεπάρκειας του αστραγάλου. Αντιμετωπίστηκε με τη χορήγηση ζολενδρονικού οξέος ενδοφλεβίως, και στη συνέχεια με τη χορήγηση αλενδρονάτης (10mg την ημέρα) για 12

διαδοχικές εβδομάδες, που οδήγησε σε υποχώρηση του πόνου και πώρωση του κατάγματος στον ακτινογραφικό έλεγχο [25].

Η επίδραση της διακοπής της χορήγησης MTX στον πόνο και τον κίνδυνο υποτροπής καταγμάτων που σχετίστηκαν με τη χορήγησή της

Η διακοπή της χορήγησης MTX σχετίστηκε με υποχώρηση των κλινικών εκδηλώσεων των καταγμάτων που σχετίστηκαν με τη χορήγησή της, όπως του πόνου, του οιδήματος και της τοπικής ευαισθησία, σε συνδυασμό με περιορισμό της λειτουργικής ικανότητας των ασθενών και κίνδυνο υποτροπής των καταγμάτων αυτών [27-29].

Οι Delila Singh και συν. (2023) περιέγραψαν γυναίκα 73 ετών με PA από επταετίας που αντιμετωπίζονταν αρχικά με κατά περιόδους χορήγησης prednizolones και μετά την τετραετία με MTX 15mg την εβδομάδα υποδόρια. Συγχρόνως υποβάλλονταν σε θεραπεία με αλενδρονάτη για οστεοπόρωση με συμπτωτικά κατάγματα θωρακικών σπονδύλων, που στη συνέχεια αντικαταστάθηκε από denosumab για μερικές εβδομάδες και στη συνέχεια από romosozumab, ενώ μετά τη μέτρηση της οστικής πυκνότητας στην οποία διαπιστώθηκε σταθεροποίηση, πάλι από denosumab. Στη συνέχεια, προσήλθε με πόνο στο αριστερό της πόδι με την MRI να απεικονίζει δύο κατάγματα στον αστράγαλο. Δύο μήνες αργότερα προσήλθε με πόνο στο δεξιό της πόδι με την MRI να απεικονίζει κατάγματα ανεπάρκειας σε αστράγαλο, κυβοειδές και στο περιφερικό τμήμα της κνήμης. Η MTX διακόπηκε και ακολούθησε υποχώρηση του πόνου χωρίς άλλη συστηματική θεραπευτική παρέμβαση [27].

Οι F Robin και συν. (2021) περιέγραψαν 5 περιπτώσεις με οστεοπάθεια από την χορήγηση MTX (για αντιμετώπιση ρευματικών παθήσεων) και οστεοπορωτικά κατάγματα, οι οποίες προσήλθαν στο Rheumatology Department of Rennes University

Hospital κατά την χρονική περίοδο 2011-2019. Η διακοπή της χορήγησης της οδήγησε σε υποχώρηση του πόνου [28].

Οι Rolvien T και συν. (2019) περιέγραψαν γυναίκα 64 ετών με ΣΕΛ σε μακροχρόνια θεραπεία με MTX, στην οποία απεικονίστηκαν κατάγματα στρες στους αστραγάλους αμφοτερόπλευρα. Αντιμετωπίστηκαν με τη χορήγηση αρχικά διφωσφονικών και στη συνέχεια denosumab-teriparatide που δεν συνοδεύτηκε από υποχώρηση του πόνου, η οποία παρατηρήθηκε μετά τη διακοπή της MTX [29].

Επίδραση της χορήγησης MTX στην πώρωση καταγμάτων

Επιγραμματικά, η χορήγηση MTX δεν φάνηκε να επηρεάζει σημαντικά την πώρωση καταγμάτων [30,31].

Συμπέρασμα

Σε πολλαπλές μελέτες έχει αναφερθεί δυσμενής επίδραση της χορήγησης MTX στον οστικό μεταβολισμό, την μικροαρχιτεκτονική, την οστική πυκνότητα και τις εμβιομηχανικές παραμέτρους των οστών των πειραματόζωνων, που σχετίστηκε με τον τρόπο χορήγησής της, όχι ωστόσο στο σύνολο των μελετών. Σε αριθμό μελετών σε ασθενείς με ρευματικά νοσήματα, η χορήγηση MTX δεν σχετίστηκε με μείωση της οστικής μάζας ή και διαταραχή της μικροαρχιτεκτονικής του οστού. Αναφέρθηκε ωστόσο αυξημένος κίνδυνος καταγμάτων, όπως οστεοπορωτικών καταγμάτων, καταγμάτων στρες και καταγμάτων ανεπάρκειας. Σημαντική επίσης είναι η συσχέτιση μεταξύ της απώλειας οστικής μάζας και της ενεργότητας της ρευματικής νόσου όπως της PA, καθώς και της χορήγησης του συνδυασμού MTX και κορτικοστεροειδών ή και φαρμάκων τροποποιητικής της νόσου θεραπείας (συνθετικής και βιολογικής). Η χορήγηση MTX δεν φάνηκε να επηρεάζει σημαντικά την πώρωση των καταγμάτων.

Correspondence

Nikolaos Galanopoulos

E-mail: nikolaos.galano@gmail.com

Αλληλογραφία

Νικόλαος Γαλανόπουλος

E-mail: nikolaos.galano@gmail.com

Βιβλιογραφία

1. Yanzhi Liu, Yang Cui, Yan Chen, et al. Effects of dexamethasone, celecoxib, and methotrexate on the histology and metabolism of bone tissue in healthy Sprague Daw-ley rats. *Clin Interv Aging*. 2015 Aug 5;10:1245-53. doi: 10.2147/CIA.S85225.
2. Cegiela U, Sliwiński L, Kaczmarczyk-Sedlak I, Folwarczna J. In vivo effects of high-dose methotrexate on bone remodeling in rats. *Pharmacol Rep*. 2005;57(4):504-14.
3. Minaur NJ, Jefferiss C, Bhalla AK, Beresford JN. Methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. I. In vitro effects on cells of the osteoblast lineage. *Rheumatology (Oxford)*. 2002 Jul;41(7):735-40. doi: 10.1093/rheumatology/41.7.735.
4. Hiroya Kanagawa, Masuyama R, Morita M, et al. Methotrexate inhibits osteoclasto-genesis by decreasing RANKL-induced calcium influx into osteoclast progenitors. *J Bone Miner Metab*. 2016 Sep;34(5):526-31. doi: 10.1007/s00774-015-0702-2.
5. S J Preston, T Diamond, A Scott, M R Laurent. Methotrexate osteopathy in rheumat-ic disease. *Ann Rheum Dis*. 1993 Aug;52(8):582-5. doi: 10.1136/ard.52.8.582.
6. Nikolas Ruffer, Martin Krusche, Frank Timo Beil, et al. Clinical features of metho-trexate osteopathy in rheumatic musculoskeletal disease: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2022 Feb;52:151952. doi: 10.1016/j.semarthrit.2022.151952.
7. Nikolas Ruffer, Mazzantini M, Sinigaglia L, et al. Effect of low dose methotrexate on bone density in women with rheumatoid arthritis: results from a multicenter cross-sectional study. *J Rheumatol*. 2004 Jul;31(7):1305-9.
8. Minaur NJ, Kounali D, et al. Methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. II. In vivo effects on bone mineral density. *Rheumatology (Oxford)*. 2002 Jul;41(7):741-9. doi: 10.1093/rheumatology/41.7.741.
9. Kita K, Sierakowski S. The effect of low dose methotrexate treatment on bone min-eral density in patients with rheumatoid arthritis. *Pol Merkur Lekarski*. 2002 Feb;12(68):122-5.
10. Cranney AB, McKendry RJ, Wells GA, et al. The effect of low dose methotrexate on bone density. *J Rheumatol*. 2001 Nov;28(11):2395-9.
11. Kousuke Iba, Takuro Wada, Junichi Takada, Toshihiko Yamashita. Multiple insuf-ficiency fractures with severe osteoporosis. *J Orthop Sci*. 2003;8(5):717-20. doi: 10.1007/s00776-003-0685-z.
12. Mazzantini M, Di Munno O, Incerti-Vecchi L, Pasero G. Vertebral bone mineral density changes in female rheumatoid arthritis patients treated with low-dose methotrex-ate. *Clin Exp Rheumatol*. 2000;18(3):327-31.
13. Buckley LM, Leib ES, Cartularo KS, Vacek PM, Cooper SM. Effects of low dose methotrexate on the bone mineral density of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheu-matol*. 1997 Aug;24(8):1489-94.
14. Kim SY, Schneeweiss S, Liu J, Solomon DH. Effects of disease-modifying an-tirheumatic drugs on nonvertebral fracture risk in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *J Bone Miner Res*. 2012 Apr;27(4):789-96. doi: 10.1002/jbmr.1489.
15. Carmen Gómez-Vaquero, José Luis Hernández, José Manuel Olmos, et al. Oste-oResSer Working Group of the Spanish Society of Rheumatology. High incidence of clinical fragility fractures in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. A case-control study. *Bone*. 2023 Mar;168:116654. doi: 10.1016/j.bone.2022.116654.
16. Jerzy Świerkot, Katarzyna Gruszecka, Agnieszka Matuszewska, Piotr Wiland. As-essment of the Effect of Methotrexate Therapy on Bone Metabolism in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2015 Oct;63(5):397-404. doi: 10.1007/s00005-015-0338-x.
17. Christian Lund Petersen, Marc David, Lis Stilgren, Zandra Nymand Ennis. Atypical fractures of the lower extremities in two patients with rheumatoid arthritis: clinical presentations of presumed methotrexate osteopathy. *BMJ Case Rep*. 2024 Aug 31;17(8):e256567. doi: 10.1136/bcr-2023-256567.
18. Christian Lund Petersen, Marc David, Lis Stilgren, Zandra Nymand Ennis. Atypical fractures of the lower extremities in two patients with rheumatoid arthritis: clinical presentations

- of presumed methotrexate osteopathy. *BMJ Case Rep.* 2024 Aug 31;17(8):e256567. doi: 10.1136/bcr-2023-256567.
19. Nikolas Ruffer, Julian Stürznickel, Tim Rolvien. Bilateral Stress Fractures of the Lower Extremity in Methotrexate Osteopathy. *Dtsch Arztebl Int.* 2022 Apr 1;119(13):231. doi: 10.3238/arztebl.m2022.0019.
20. M Wijnands, A Burgers. Stress fracture in long term methotrexate treatment for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2001 Aug;60(8):736-9. doi: 10.1136/ard.60.8.736.
21. Tim Rolvien, Nico Maximilian Jandl, Julian Stürznickel, et al. Clinical and Radiological Characterization of Patients with Immobilizing and Progressive Stress Fractures in Methotrexate Osteopathy. *Calcif Tissue Int.* 2021 Feb;108(2):219-230. doi: 10.1007/s00223-020-00765-5.
22. M Singwe, L Le Gars, A Karneff, A Prier, G Kaplan. Multiple stress fractures in a scleroderma patient on methotrexate therapy. *Rev Rhum Engl Ed.* 1998 Jul-Sep;65(7-9):508-10.
23. P Alonso-Bartolomé, V M Martínez-Taboada, R Blanco, V Rodriguez-Valverde. Insufficiency fractures of the tibia and fibula. *Semin Arthritis Rheum.* 1999 Jun;28(6):413-20. doi: 10.1016/s0049-0172(99)80007-9.
24. Aysun Yurtsever, Steen Kåre Fagerberg, Claus Rasmussen. Insufficiency fractures of the knee, ankle, and foot in rheumatoid arthritis: A case series and case-control study. *Eur J Rheumatol.* 2020 Jul;7(3):124-129. doi: 10.5152/eurjrheum.2020.19196.
25. A Rajeev. Atraumatic Insufficiency Fractures of the Tarsal Bones - An Unusual Cause of Recurrent Heel Pain in a Patient with Rheumatoid Arthritis: A Case Report. *Malays Orthop J.* 2018 Jul;12(2):59-61. doi: 10.5704/MOJ.1807.012.
26. Barbara Hauser, Andrew Merriman, Jonathan Foley, et al. Methotrexate continuation increases fracture risk in patients who sustained lower limb insufficiency fractures. *Ann Rheum Dis.* 2025 Apr;84(4):554-561. doi: 10.1016/j.ard.2025.01.047.
27. Delila Singh, Nina Hesse, Alla Skapenko, Hendrik Schulze-Koops. A rare side effect of methotrexate therapy: drug-induced osteopathy with multiple fractures of the lower limb. *RMD Open.* 2023 Feb;9(1):e002982. doi: 10.1136/rmdopen-2023-002982.
28. F Robin, S Cadiou, J-D Albert, et al. Methotrexate osteopathy: five cases and systematic literature review. *Osteoporos Int.* 2021 Feb;32(2):225-232. doi: 10.1007/s00198-020-05664-x.
29. Rolvien T, Creutzfeldt AM, Lohse AW, Amling M. Stress fractures in systemic lupus erythematosus after long-term MTX use successfully treated by MTX. *Lupus* 2019;28(6):790-3. doi: 10.1177/0961203319841434.
30. Koichiro Satoh, Hans Mark, Peter Zachrisson, et al. Effect of methotrexate on fracture healing. *Fukushima J Med Sci.* 2011;57(1):11-8. doi: 10.5387/fms.57.11.
31. Ippokratis Pountos, Peter V Giannoudis. Effect of methotrexate on bone and wound healing. *Expert Opin Drug Saf.* 2017 May;16(5):535-545. doi: 10.1080/14740338.2017.1310839.

Βιοδείκτες στην ινώδη δυσπλασία: συστηματική ανασκόπηση

Α. ΓΕΩΡΓΙΤΣΗ¹, Η. ΒΑΣΙΛΕΙΑΔΗΣ²

¹Φοιτήτρια ΠΜΣ «Μεταβολικά Νοσήματα των Οστών», Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, ΓΝΑ ΚΑΤ, 16541, Αθήνα

²Αναπληρωτής Καθηγητής, Γ' Πανεπιστημιακή Ορθοπαιδική Κλινική ΕΚΠΑ, ΓΝΑ ΚΑΤ, 16541, Αθήνα

Περίληψη

Η ινώδης δυσπλασία είναι μία μη κληρονομική νόσος, που προκαλεί ποικίλες οστικές αλλοιώσεις, και μπορεί να οδηγήσει τον ασθενή έως και σε αναπηρία. Στη συστηματική αυτή ανασκόπηση συγκεντρώθηκαν μελέτες που αναλύουν πρωτεΐνες ως πιθανούς βιοδείκτες της νόσου. Συμπεριλήφθηκαν όλες οι μελέτες, μετά από εκτενή αναζήτηση σε PubMed, Google Scholar, Scopus, ScienceDirect και Embase, οι οποίες πληρούν τα εξής κριτήρια: να έχουν δημοσιευτεί από το 2000 και μετά, να βρίσκουν θετική συσχέτιση μεταξύ της υπό μελέτη πρωτεΐνης και της ινώδους δυσπλασίας, να περιλαμβάνουν ασθενείς που δεν είναι υπό αγωγή για την ινώδη δυσπλασία και οι ασθενείς αυτοί να μην πάσχουν από νεοπλασίες ή κάποιο άλλο μεταβολικό νόσημα των οστών, να μην έχουν αθεράπευτες ενδοκρινοπάθειες ή ηλεκτρολυτικές διαταραχές. Τα κριτήρια αυτά τα πληρούσαν 13 κλινικές μελέτες που συμπεριλαμβάνουν δείγματα από 4 μέχρι 156 ασθενείς. Για την αξιολόγηση της αξιοπιστίας τους, χρησιμοποιήθηκε η κλίμακα ROBINS-I. Οι βιοδείκτες που προκύπτουν από τις μελέτες χωρίστηκαν στην ανασκόπηση σε τρία κεφάλαια: τους δείκτες οστικού μεταβολισμού, την πρωτεΐνη FGF-23 και τον φώσφορο ορού, και νεότερους μοριακούς σηματοδότες. Τα επίπεδα των μορίων αυτών βρέθηκε ότι έχουν στενή συσχέτιση με την ύπαρξη της ινώδους δυσπλασίας, καθώς και με τη σκελετική έκτασή της. Ωστόσο, η σύγκριση πληθυσμιακών ομάδων που σε ορισμένες μελέτες περιλαμβάνουν και παιδιατρικούς και ενήλικες ασθενείς, καθώς και η μη αξιολόγηση όλων των πρωτεϊνών που αναφέρονται ως βιοδείκτες ταυτόχρονα σε όλες τις μελέτες, μπορεί να οδηγήσει σε σφάλματα. Συνεπώς, το συγκεκριμένο κεφάλαιο είναι ένα πεδίο ανοικτό για επιπλέον έρευνα.

Λέξεις κλειδιά: Δείκτες οστικού μεταβολισμού, Ινώδης δυσπλασία, FGF-23, GNAS, McCune-Albright Syndrome, RANKL

Biomarkers in fibrous dysplasia: A systematic review

Α. GEORGITSI¹, Ε. VASILIDIS²

¹MSc Student "Metabolic Bone Diseases", National and Kapodistrian University of Athens, KAT Hospital, 16541 Athens, Greece

²3rd Department of Orthopaedics, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, KAT Hospital, 16541 Athens, Greece

Summary

Fibrous dysplasia is a non-hereditary disease characterized by various skeletal deformities that may even lead to the patient's disability. This systematic review aims to identify clinical studies that establish proteins as biomarkers for fibrous dysplasia. A systematic literature search was conducted across PubMed, Google Scholar, Embase, Scopus, and ScienceDirect. The clinical studies that were chosen for the systematic review had to fulfill the following criteria: publication date after 2000, positive correlation between the studied protein and the disease, patients not under treatment for fibrous dysplasia, and patients not suffering from cancer, metabolic bone diseases, or having untreated endocrinopathies or electrolyte disorders. Thirteen clinical studies were found eligible for this systematic review, and they included samples ranging from 4 to 156 patients. To determine their credibility, the Robins-I tool was applied. The identified biomarkers arising from those clinical trials were categorized into three groups: Bone turnover markers, FGF-23 with serum phosphate, and novel signaling molecules. These proteins have a

positive correlation with the existence of the disease and its skeletal burden. However, the comparison of population groups that, in some studies, include both pedi-atric and adult patients, as well as the non-evaluation of all the biomarkers mentioned in the same study, can lead to bias. As a result, further research is required.

Keywords: Bone turnover markers, FGF-23, Fibrous dysplasia, GNAS, McCune-Albright Syn-drome, RANKL

Εισαγωγή

Η ινώδης δυσπλασία είναι μία μη κληρονομική νόσος, που οφείλεται σε επιγενετική μετάλλαξη του γονιδίου που κωδικοποιεί την Gsa πρωτεΐνη στα στρωματικά κύτταρα του μυελού των οστών, το οποίο ανήκει στο σύμπλεγμα GNAS [1]. Το αποτέλεσμα είναι τα μεταλλαγμένα κύτταρα να παράγουν υψηλές ποσότητες cAMP και το φυσιολογικό οστό να αντικαθίσταται από έναν οστεοϊνώδη ιστό, που απαρτίζεται από ατελώς διαφοροποιημένα κύτταρα, με ελλιπή επιμετάλλωση, αυξημένη μεταβολική δραστηριότητα και μεγάλο αριθμό οστεοκλαστών [1-3]. Το κλινικό φάσμα της ινώδους δυσπλασίας είναι τεράστιο, καθώς η νόσος μπορεί να προσβάλλει ένα μόνο οστό (μονοστική μορφή, το συχνότερο), πολλά οστά (πολυοστική μορφή) ή να είναι μέρος του συνδρόμου McCune-Albright, το οποίο εκτός από τις οστικές αλλοιώσεις περιλαμβάνει και ενδοκρινοπάθειες (πρώιμη ήβη, υπερθυρεοειδισμό, υπερέκκριση αυξητικής ορμόνης κ.ά.) και café-au-lait κηλίδες δέρματος [1]. Ο φαινότυπος των ασθενών σχετίζεται και με την ηλικία τους, με τη συνήθη πορεία να είναι οι βλάβες να παρουσιάζονται στην παιδική ηλικία και η νόσος να λαμβάνει την τελική έκτασή της στην εφηβεία, όπου και συνήθως σταματά να εξελίσσεται [3]. Συνήθη σκελετικά συμπτώματα είναι το οστικό άλγος στις προσβληθείσες περιοχές, οι οστικές παραμορφώσεις και τα παθολογικά κατάγματα [1]. Η διάγνωση στηρίζεται κυρίως στην ακτινολογική απεικόνιση και την παθολογοανατομική ανάλυση των προσβεβλημένων δομών [1].

Ωστόσο, έχει αποδειχθεί μέσω κλινικών μελετών η ύπαρξη ορισμένων πρωτεϊνών, τα επίπεδα των οποίων σχετίζονται με την ύπαρξη ή όχι της νόσου, την έκτασή της και την πρόοδό της. Η μελέτη των βιοδεικτών θα μπορούσε να είναι μία πιο άμεση μέθοδος για την παρακολούθηση της πορείας της νόσου, καθώς αλλαγές στα επίπεδά τους είναι εύκολα μετρήσιμες, συγκριτικά με την ακτινολογική εικόνα όπου για να διαπιστωθούν μεταβολές θα πρέπει η πρόοδος

της νόσου να είναι μεγαλύτερη. Επίσης, τα επίπεδα των βιοδεικτών θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν επικουρικά για να τεκμηριώσουν τη διάγνωση της ινώδους δυσπλασίας.

Έχει παρατηρηθεί απουσία μίας συστηματικής ανασκόπησης η οποία περιλαμβάνει και ομαδοποιεί όλες της πρωτεΐνες που θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν ως βιοδείκτες της ινώδους δυσπλασίας. Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι η αναφορά όλων των πρωτεϊνών που θα μπορούσαν να χρησιμοποιούνται ως βιοδείκτες της ινώδους δυσπλασίας, η κατηγοριοποίηση και η ανάλυσή τους. Παρακάτω οι βιοδείκτες αυτοί χωρίζονται και αναλύονται σε τρεις ομάδες: τους δείκτες οστικού μεταβολισμού, την πρωτεΐνη FGF-23 με τον φώσφορο ορού και τα σηματοδοτικά μόρια με τους νεότερους δείκτες.

Υλικά - Μέθοδος

Η συστηματική ανασκόπηση διεξήχθη σύμφωνα με τα PRISMA Guidelines για τις συστηματικές ανασκοπήσεις του 2020, και το πρωτόκολλό της έχει καταχωρηθεί στη διεθνή βάση δεδομένων PROSPERO (αριθμός εγγραφής: CRD420261287667).

Αρχικά τέθηκαν ορισμένα κριτήρια εισαγωγής των κλινικών μελετών στην ανασκόπηση και ορισμένα κριτήρια αποκλεισμού τους από αυτήν. Τα κριτήρια εισαγωγής περιλαμβάνουν τα εξής: η χρονολογία δημοσίευσης της μελέτης να είναι από το 2000 και μετά και η κλινική μελέτη να βρίσκει θετική συσχέτιση μεταξύ του υπό μελέτη βιοδείκτη και της ινώδους δυσπλασίας. Τα κριτήρια αποκλεισμού μίας κλινικής μελέτης από την ανασκόπηση περιλαμβάνουν τα εξής: οι ασθενείς να είναι υπό θεραπεία για την ινώδη δυσπλασία και η μελέτη να περιλαμβάνει ασθενείς που πάσχουν από νεοπλασίες, κάποιο άλλο μεταβολικό νόσημα των οστών, να έχουν αθεράπευτες ενδοκρινοπάθειες ή ηλεκτρολυτικές διαταραχές. Στο πλαίσιο αυτό, διεξήχθη ενδελεχής βιβλιογραφική έρευνα, που διήρκησε από τον Δεκέμβριο του 2025 μέχρι τον Ιανουάριο του 2026, στις ηλεκτρο-

	Risk of bias domains							Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	
Collins (2005)	-	+	+	+	+	+	+	-
Szymczuk (2022)	-	+	+	+	+	+	+	-
Wang (2020)	-	+	+	+	+	+	+	-
Jreige (2022)	-	+	+	+	-	+	+	-
Florenzano (2019)	-	+	+	+	+	+	+	-
Riminucci (2003a)	-	+	+	+	+	+	+	-
Florez (2018)	-	+	+	+	+	+	+	-
Collins (2001)	-	+	+	+	+	+	+	-
Kobayashi (2006)	-	-	+	+	+	+	+	-
Michel (2024)	-	+	+	+	+	+	+	-
de Castro (2019)	-	+	+	+	+	+	+	-
Riminucci (2003b)	-	+	+	+	+	+	+	-
Raborn (2024)	-	+	+	+	+	+	+	-

Domains:
D1: Bias due to confounding.
D2: Bias due to selection of participants.
D3: Bias in classification of interventions.
D4: Bias due to deviations from intended interventions.
D5: Bias due to missing data.
D6: Bias in measurement of outcomes.
D7: Bias in selection of the reported result.

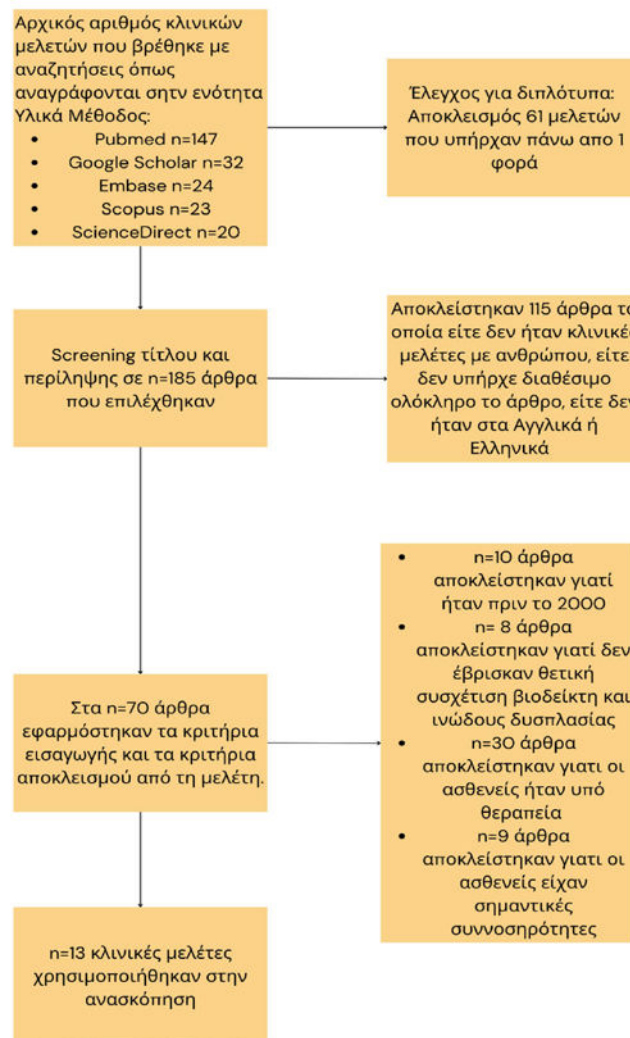
Judgement
+ Moderate
- Low

Πίν. 1. Αξιολόγηση του κινδύνου συστηματικού σφάλματος σύμφωνα με την κλίμακα ROB-INS-I.

νικές πηγές PubMed, Google Scholar, Scopus, ScienceDirect και Embase. Οι λέξεις-κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν στις μηχανές αναζήτησης είναι οι ακόλουθες: (“Fibrous Dysplasia” OR “McCune-Albright Syndrome”) AND (“Biomarkers” OR “Bone Turnover Markers” OR “BTMs” OR “FGF-23”, OR “ALP” OR “RANKL” OR “IL-6” OR “FAPa”). Το παραπάνω χρησιμοποιήθηκε και ως αυτόνομη φράση στην μπάρα αναζήτησης, αλλά αναζητήθηκαν και ξεχωριστά οι παραπάνω λέξεις κατά ζεύγη. Πραγματοποιήθηκε αρχικά μία συνοπτική ανάλυση του τίτλου και της περίληψης των άρθρων και όσα άρθρα βρέθηκε να είναι σχετικά με το θέμα εξετάστηκαν διεξοδικά. Επιπροσθέτως, πραγματοποιήθηκε αναζήτηση στη βιβλιογραφία των επιλεγμένων άρθρων για να βρεθούν τυχόν άρθρα που δεν εντοπίστηκαν με την προαναφερθείσα μέθοδο αναζήτησης. Η αξιολόγηση της αξιοπιστίας της βιβλιογραφίας έγινε με την κλίμακα ROBINS-I. Η κλίμακα αυτή περιλαμβάνει 7 κατηγορίες πιθανού σφάλματος και ανάλογα με τις

απαντήσεις σε σειρά ερωτήσεων, η μελέτη κατατάσσεται σε χαμηλού, μετρίου, σοβαρού ή κρίσιμου κινδύνου σφάλματος (Πίνακας 1).

Τα δεδομένα από τις μελέτες ομαδοποιήθηκαν σύμφωνα με τον βιοδείκτη που εξετάζουν, καθώς αναλύονται 3 κατηγορίες βιοδεικτών: (1) οι δείκτες οστικού μεταβολισμού, (2) η πρωτεΐνη FGF-23 και ο φώσφορος ορού και (3) τα σηματοδοτικά μόρια και οι νεότεροι δείκτες. Για να αποφευχθεί τυχόν παράλειψη συμπερίληψης κλινικών μελετών που εν δυνάμει πληρούν τα κριτήρια ένταξης στην ανασκόπηση, έγινε ενδελεχής έρευνα και στη βάση δεδομένων κλινικών δοκιμών ClinicalTrials.gov. Η βεβαιότητα των αποτελεσμάτων αξιολογήθηκε με την κλίμακα GRADE. Αυτή ταξινομεί τους δείκτες οστικού μεταβολισμού σαν moderate ως εν δυνάμει βιοδείκτες, την FGF-23 και τον φώσφορο ορού επίσης ως moderate, και τα σηματοδοτικά μόρια και τους νεότερους δείκτες ως low.



Διάγραμμα 1. Απεικόνιση της διαδικασίας επιλογής των κλινικών μελετών που χρησιμοποιήθηκαν στην ανασκόπηση και των μελετών που αποκλείστηκαν.

Αποτελέσματα

Στο Διάγραμμα 1 απεικονίζεται αναλυτικά η διαδικασία επιλογής των κλινικών μελετών που χρησιμοποιήθηκαν στην ανασκόπηση και οι μελέτες που εντοπίστηκαν αρχικά αλλά απορρίφθηκαν από την ανασκόπηση.

Όσον αφορά τις κλινικές μελέτες που τελικά συμπεριελήφθησαν στην ανασκόπηση, ο Πίνακας 2 συνοψίζει επιγραμματικά το περιεχόμενό τους.

Ωστόσο, η μη ταυτόχρονη σύγκριση όλων των πιθανών βιοδεικτών που παρατίθενται στην ανασκόπηση, η ηλικιακή ανομοιογένεια των δειγμάτων των

ασθενών στις μελέτες, καθώς και ο μικρός αριθμός δείγματος σε πολλές περιπτώσεις, αυξάνει την πιθανότητα σφάλματος και αναδεικνύει την ανάγκη πραγματοποίησης περαιτέρω μελετών.

Συζήτηση

Δείκτες οστικού μεταβολισμού (BTMs)

Οι δείκτες οστικού μεταβολισμού χωρίζονται σε δύο μεγάλες ομάδες: τους δείκτες οστικού σχηματισμού και τους δείκτες οστικής απορρόφησης. Οι κυριότεροι δείκτες οστικού σχηματισμού που ανα-

Πίν. 2. Σύνοψη μελετών που συμπεριελήφθησαν στην παρούσα ανασκόπηση.

Τίτλος	Συγγραφέας	Αριθμός δείγματος (n)	Περίληψη
An instrument to measure skeletal burden and predict functional outcome in fibrous dysplasia of bone	Collins (2005)	79	Αποδεικνύεται η ύπαρξη συσχέτισης του σκελετικού φορτίου της ινώδους δυσπλασίας με τις τιμές των δεικτών οστικού μεταβολισμού
Skeletal Disease Acquisition in Fibrous Dysplasia: Natural History and Indicators of Lesion Progression in Children.	Szymczuk (2022)	156	Μελέτη της σκελετικής προόδου της νόσου στα παιδιά και συσχέτιση της έκτασης της νόσου με τα επίπεδα OC
Increasing serum alkaline phosphatase is associated with bone deformity progression for patients with polyostotic fibrous dysplasia.	Wang (2020)	159	Συσχέτιση της ALP με τη σκελετική έκταση της νόσου και σύγκριση της τιμής της προ- και μετ'-εγχειρητικά
A novel approach for fibrous dysplasia assessment using combined planar and quantitative SPECT/CT analysis of Tc-99m-diphosphonate bone scan in correlation with biological bone turnover markers of disease activity.	Jreige (2022)	7	Συσχέτιση του σκορ σκελετικού φορτίου της ινώδους δυσπλασίας με τους δείκτες οστικού μεταβολισμού και την FGF-23.
Age-Related Changes and Effects of Bisphosphonates on Bone Turnover and Disease Progression in Fibrous Dysplasia of Bone.	Florenzano (2019)	105 (η μελέτη περιλαμβάνει και ασθενείς υπό αγωγή με διφωσφωνικά αλλά δεν υπολογίστηκαν στο δείγμα)	Συσχέτιση δεικτών οστικού μεταβολισμού, FGF-23 και RANKL με τη νόσο αλλά και με την ηλικία.
FGF-23 in fibrous dysplasia of bone and its relationship to renal phosphate wasting	Riminucci (2003a)	49	Συσχέτιση FGF-23 με την ύπαρξη της νόσου, το σκελετικό φορτίο στον ασθενή, την ηλικία και τον βαθμό φωσφατουρίας.
Clinical significance of increased serum levels of FGF-23 in fibrous dysplasia	Florez (2018)	12	Συσχέτιση των επιπέδων FGF-23 και του φωσφόρου ορού με την ύπαρξη της νόσου (στη μελέτη έγινε συσχέτιση και με τα είδη θεραπειών αλλά το κεφάλαιο αυτό δεν συμπεριελήφθηκε)
Renal phosphate wasting in fibrous dysplasia of bone is part of a generalized renal tubular dysfunction similar to that seen in tumor-induced osteomalacia	Collins 2001	42	Συσχέτιση της φωσφατουρίας με την ινώδη δυσπλασία
Expression of FGF23 is correlated with serum phosphate level in isolated fibrous dysplasia	Kobayashi (2006)	12	Συσχέτιση της φωσφατουρίας με τα επίπεδα της FGF-23
Transcriptomic Signature and Pro-Osteoclastic Secreted Factors of Abnormal Bone-Marrow Stromal Cells in Fibrous Dysplasia	Michel (2024)	16	Μεταγραφική ανάλυση ιστών με ινώδη δυσπλασία και συσχέτιση τους με τα επίπεδα του RANKL και άλλων προφλεγμονώδων κυταροκινών.
Activation of RANK/RANKL/OPG Pathway Is Involved in the Pathophysiology of Fibrous Dysplasia and Associated With Disease Burden.	de Castro (2019)	36	Συσχέτιση RANKL και OPG με τη νόσο.
Osteoclastogenesis in fibrous dysplasia of bone: in situ and in vitro analysis of IL-6 expression	Riminucci (2003)	4	Συσχέτιση IL-6 με τη νόσο.
Fibroblast Activation Protein Is Expressed by Altered Osteoprogenitors and Associated to Disease Burden in Fibrous Dysplasia	Raborn (2024)	47	Συσχέτιση FAPα με τη νόσο και το σκελετικό φορτίο της.

λύονται παρακάτω είναι η αλκαλική φωσφατάση και συγκεκριμένα η οστική μορφή της (bALP), η οποία παράγεται από τους οστεοβλάστες και αυξάνεται σε καταστάσεις έντονης οστικής κατασκευής, η οστεοκαλσίνη (OC) η οποία παράγεται επίσης από τους οστεοβλάστες κατά την επιμετάλλωση της θεμέλιας ουσίας και το αμινοτελικό προπεπτίδιο του προκολλαγόνου τύπου I (PINP) που απελευθερώνεται κατά τη βιοσύνθεση του κολλαγόνου τύπου I. Από τους δείκτες οστικής απορρόφησης αναλύονται τα NTX και CTX (αμινοτελικό και καρβοξυτελικό διασταυρούμενο τελοπεπτίδιο του κολλαγόνου τύπου I), τα οποία είναι θραύσματα του αποδομούμενου κολλαγόνου και συνήθως υπολογίζονται στα ούρα [4,5]. Όσον αφορά την αλκαλική φωσφατάση, παρακάτω γίνεται η παραδοχή ότι η ολική αλκαλική φωσφατάση αυξάνεται σε ασθενείς με ινώδη δυσπλασία λόγω της αύξησης του οστικού κλάσματός της.

Στη μελέτη των Collins et al. [6] χρησιμοποιήθηκε το σπινθηρογράφημα οστών για να υπολογιστεί ένα σκορ που αντικατοπτρίζει το σκελετικό φορτίο ή αλλιώς τη σκελετική έκταση της νόσου (SBS: skeletal burden score). Στη συνέχεια συσχέτισε το σκορ αυτό με τους δείκτες οστικού μεταβολισμού. Πήραν μέρος 79 ασθενείς και μελετήθηκαν μεταξύ άλλων οι εξής δείκτες: αλκαλική φωσφατάση (ALP), οστεοκαλσίνη (OC), το NTX (στα ούρα), καθώς και η πυριδολίνη, η οποία είναι δείκτης που απελευθερώνεται κατά τη διάσπαση των δεσμών του κολλαγόνου κατά τον οστικό καταβολισμό [6]. Αποδείχθηκε ότι υπάρχει γραμμική σχέση μεταξύ του σκορ σκελετικού φορτίου και της τιμής όλων των προαναφερθέντων δεικτών, τόσο τους δείκτες οστικού σχηματισμού, όσο και αυτούς της οστικής απορρόφησης, γεγονός που καταδεικνύει αυξημένη μεταβολική δραστηριότητα στις περιοχές του παθολογικού οστού της ινώδους δυσπλασίας [6]. Επισημαίνεται ωστόσο, ότι επειδή οι δείκτες οστικού μεταβολισμού τείνουν φυσιολογικά να μειώνονται κατά την σκελετική ωρίμανση, η σύγκριση των τιμών αυτών μεταξύ ομάδων που περιλαμβάνουν και παιδιά και ενήλικες ίσως να μην είναι τόσο αξιόπιστη [6-8].

Μετά από μετρήσεις της τιμής της ALP σε ασθενείς που υπεβλήθησαν σε χειρουργικές επεμβάσεις που μείωσαν το σκελετικό φορτίο της νόσου, βρέθηκε ότι η ALP παρουσίασε σημαντική μετεγχειρητική μείωση. Το γεγονός αυτό ενισχύει την υπόθεση περί συσχέτισής της με το σκελετικό φορτίο της ινώδους δυσπλασίας [8].

Σε μελέτη των Jreige et al. [9] υπολογίσθηκε το σκορ σκελετικού φορτίου με SPECT/CT σε 7 ασθενείς με ινώδη δυσπλασία, και συσχετίσθηκε με τους δείκτες οστικού μεταβολισμού. Μελετήθηκαν επιπλέον και οι δείκτες CTX και PINP. Κατέληξαν στο συμπέρασμα, ότι οι δείκτες οστικού μεταβολισμού είναι στενά συνδεδεμένοι με το σκελετικό φορτίο της νόσου και το CTX έδειξε την ισχυρότερη συσχέτιση με το σκορ σκελετικού φορτίου [9].

Στη μελέτη των Florenzano et al. [10] συσχετίσθηκαν οι δείκτες οστικού μεταβολισμού με την πρόοδο της ηλικίας των ασθενών με ινώδη δυσπλασία. Βρέθηκε ότι για την ALP και το NTX η υψηλότερη μέση τιμή των ασθενών παρατηρήθηκε μεταξύ των ηλικιών 0-9 ετών, ενώ την υψηλότερη μέση τιμή της οστεοκαλσίνης είχαν οι ασθενείς 10-17 ετών, με τάση μείωσης με την αύξηση της ηλικίας. Η αλκαλική φωσφατάση παρέμεινε πάνω από τα ανώτερα φυσιολογικά όρια στο 79% των ασθενών άνω των 18 ετών και στο 60% των ασθενών άνω των 30 ετών. Η μελέτη καταλήγει στο συμπέρασμα, ότι οι δείκτες οστικού μεταβολισμού στους ασθενείς με ινώδη δυσπλασία δεν έχουν την αναμενόμενη μείωση που συμβαίνει με την πάροδο της ηλικίας, αλλά παραμένουν σε επίπεδα άνω των φυσιολογικών ορίων, γεγονός που τους συσχετίζει με τη νόσο.

Οι Piersanti et al. [11] αναφέρουν ότι τα επίπεδα της ALP αυξάνονται πολύ περισσότερο ανάλογα με το σκελετικό φορτίο σε σχέση με αυτά της οστεοκαλσίνης επειδή μεταξύ άλλων, το αυξημένο cAMP που είναι το αποτέλεσμα της μετάλλαξης GNAS, οδηγεί σε υπερέκφραση της ALP [11]. Η οστεοκαλσίνη παράγεται κατά την επιμετάλλωση της θεμέλιας ουσίας, διαδικασία που δυσλειτουργεί στο παθολογικό οστό της ινώδους δυσπλασίας, γι'αυτό σημειώνει και μικρότερη αύξηση [11].

Τέλος, βρέθηκε ότι όσο αυξάνεται η τιμή της ALP, τόσο αυξάνεται και η τιμή της FGF-23, μίας πρωτεΐνης που αναλύεται παρακάτω και τα επίπεδά της έχουν στενή συσχέτιση με την ινώδη δυσπλασία [12].

FGF-23 και φώσφορος ορού

Έχει βρεθεί ότι η πρωτεΐνη FGF-23 είναι από τους πιο ευαίσθητους και ειδικούς δείκτες της ινώδους δυσπλασίας [12]. Φυσιολογικά η πρωτεΐνη αυτή δρα στους νεφρούς, μειώνοντας την επαναρρόφηση φωσφόρου και αναστέλλοντας τη σύνθεση της ενεργού μορφής της βιταμίνης D [12]. Συνεπώς, αυξημένα

επίπεδα FGF-23 σχετίζονται με φωσφατουρία και κατά συνέπεια μειωμένα επίπεδα ανόργανου φωσφόρου στο αίμα [12].

Η FGF-23 παράγεται από τα οστεοκύτταρα και τους οστεοβλάστες των φυσιολογικών οστών. Όμως, όσον αφορά την ινώδη δυσπλασία, *in vivo* και *in vitro* μελέτες [12] έχουν δείξει ότι η πρωτεΐνη αυτή παράγεται επιπλέον σε μεγάλη ποσότητα από τους ινοβλάστες που απαρτίζουν της οστικές αλλοιώσεις που σχετίζονται με τη νόσο, καθώς και από τους οστεοβλάστες και τα οστεοκύτταρα που απαρτίζουν το παθολογικό οστό. Πέντε μελέτες που προστέθηκαν στην ανασκόπηση βρίσκουν θετική συσχέτιση μεταξύ της ύπαρξης των οστικών αλλοιώσεων της ινώδους δυσπλασίας και των αυξημένων επιπέδων FGF-23 [12-16].

Τα αποτελέσματα της σύγκρισης της μέσης τιμής του FGF-23 μεταξύ δύο ομάδων ασθενών και μάρτυρων δείχνουν ότι οι ασθενείς με ινώδη δυσπλασία (κατ' εξοχήν οι παιδιατρικοί) έχουν κατά μέσο όρο υψηλότερα επίπεδα FGF-23 σε σχέση με τους υγιείς [12].

Παρ' όλα αυτά, ενώ έχει αποδειχθεί ότι οι ασθενείς με ινώδη δυσπλασία έχουν αυξημένα επίπεδα FGF-23 στον ορό και η αύξηση του FGF-23 σχετίζεται με το φορτίο της νόσου, η σχέση μεταξύ των επιπέδων του FGF-23 και των επιπέδων φωσφόρου στον ορό δεν είναι ακόμη ξεκάθαρη [13]. Παρότι η υποφωσφαταιμία είναι η συνηθέστερη έξω-οστική εκδήλωση της ινώδους δυσπλασίας, η υποφωσφαταιμική ραχίτιδα και η οστεομαλακία είναι δύο πολύ σπάνιες επιπλοκές. Η ομάδα ασθενών στην οποία παρατηρείται η μεγαλύτερη συσχέτιση μεταξύ FGF-23 και επιπέδων φωσφόρου ορού είναι οι παιδιατρικοί ασθενείς [13].

Η μετάλλαξη του γονιδίου GNAS είναι απαραίτητη για τον σχηματισμό του παθολογικού ιστού της ινώδους δυσπλασίας, αλλά δεν αρκεί από μόνη της για να προκαλέσει φωσφατουρία [14]. Παρά τα αυξημένα επίπεδα FGF-23 των ασθενών με ινώδη δυσπλασία, υπάρχουν 2 μορφές της πρωτεΐνης αυτής στον ορό: η ενεργή iFGF-23 και η ανενεργή cFGF-23 [14]. Με τη μελέτη της πρωτεΐνης με τη χρήση μοριακών τεχνικών, διαπιστώθηκε πως η περισσότερο αυξημένη μορφή της είναι η ανενεργή cFGF-23 σε σχέση με την ενεργή, γεγονός που δικαιολογεί την απουσία σημαντικά μειωμένων επιπέδων φωσφόρου σε ορισμένους ασθενείς, παρά τα υψηλά επίπεδα FGF-23 [14]. Στη μελέτη των Collins et al. [15] αναλύθηκαν

δείγματα ούρων 42 ασθενών με όλες τις μορφές ινώδους δυσπλασίας (μονοοστική, πολυοστική, McCune-Albright Syndrome), και βρέθηκε ότι οι 20 από αυτούς (48%) είχαν κάποιου βαθμού φωσφατουρία.

Στη μελέτη των Kobayashi et al. [16] πάρθηκε βιοψία από 12 ασθενείς από το παθολογικό οστό της ινώδους δυσπλασίας και εφαρμόστηκαν ανοσοϊστοχημικές μέθοδοι για να διαπιστωθεί αν υπερπαράγεται ή όχι FGF-23. Επίσης μετρήθηκαν τα επίπεδα φωσφόρου στον ορό των ασθενών αυτών. Στον ασθενή με τη χαμηλότερη τιμή φωσφόρου ορού ($0,42 \text{ mmol/L}$) η παθολογοανατομική ανάλυση ενός παθολογικού οστικού τεμαχίου έδειξε ότι πάσχει από οστεομαλακία [16]. Ο ίδιος αυτός ασθενής είχε πολύ ισχυρή έκφραση FGF-23 στο συγκεκριμένο οστικό τεμάχιο. Οι 4 από τους 12 αυτούς ασθενείς είχαν μειωμένα επίπεδα φωσφόρου ορού και βρέθηκε ότι τα επίπεδα του φωσφόρου του ορού ήταν χαμηλότερα στους ασθενείς με θετική ανοσοϊστοχημική χρώση για FGF-23, σε σχέση με τους ασθενείς με αρνητική χρώση (0.92 ± 0.17 vs. $1.32 \pm 0.09 \text{ mmol/L}$, $p\text{-value} = 0.0272$, by Mann – Whitney U test) [16]. Συμπερασματικά, παρότι οι ασθενείς με ινώδη δυσπλασία και αυξημένα επίπεδα FGF-23 τείνουν να έχουν χαμηλότερα επίπεδα φωσφόρου ορού, η έλλειψη γραμμικής σχέσης μεταξύ FGF-23 και P ορού δικαιολογείται. Στους ασθενείς αυτούς η μορφή της πρωτεΐνης FGF-23 που κυριαρχεί είναι η ανενεργή και αυτό αποδείχθηκε και στη μελέτη των Bhattacharyya et al. [17] βρέθηκε ότι ο λόγος της ολικής FGF-23 προς την ενεργή μορφή της είναι μεγαλύτερος στους ασθενείς με ινώδη δυσπλασία (1.7 ± 0.46 , δηλαδή $\pm 1 \text{ SD}$), παρά στους υγιείς μάρτυρες (0.99 ± 0.26 , $p < 0.05$).

Σηματοδοτικά μόρια και νεότεροι δείκτες

Ο RANKL είναι μία πρωτεΐνη, η οποία παράγεται κυρίως από τους οστεοβλάστες και είναι υπεύθυνη για την ενεργοποίηση των οστεοκλαστών. Η OPG είναι πρωτεΐνη η οποία επίσης κατά κύριο λόγο παράγεται από τους οστεοβλάστες και όταν προσδεθεί στον RANKL αποτρέπει τη σύνδεσή του με τον RANK, και άρα την ωρίμανση των οστεοκλαστών. Έτσι, ο λόγος RANKL/OPG χρησιμοποιείται για την ποσοτικοποίηση του οστικού μεταβολισμού, καθώς όσο μεγαλύτερος είναι, τόσο μεγαλύτερη είναι η οστική απορρόφηση. Η IL-6 επάγει την παραγωγή του RANKL διεγείροντας την ενεργοποίηση των οστεοκλαστών [18].

Η μελέτη του Michel Zachary [19] αποδεικνύει ότι η μετάλλαξη του γονιδίου του συμπλόκου GNAS (που είναι η αιτία της ινώδους δυσπλασίας) προκαλεί μία τεράστια αύξηση του RANKL από τα παθολογικά στρωματικά κύτταρα του μυελού των οστών. Υπολογίστηκε ότι η υπέρμετρη συνάρθρωση οστεοκλαστών στην περιοχή του παθολογικού οστού των ασθενών οφείλεται στην κυκλοφορία 16 φορές μεγαλύτερων επιπέδων RANKL στους ασθενείς με ινώδη δυσπλασία, από ότι στους υγιείς μάρτυρες [19].

Όσον αφορά την οστεοπροτεγερίνη (OPG), μετά από μελέτη των επιπέδων της στον ορό 36 ασθενών και κατόπιν σύγκρισής τους με ομάδα μαρτύρων, βρέθηκε αυξημένη στους ασθενείς με ινώδη δυσπλασία κατά 24%, σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό [20]. Αυτό κατέστησε τον λόγο RANKL/OPG 12 φορές μεγαλύτερο στους ασθενείς αυτούς, από ότι στους υγιείς μάρτυρες [20]. Οι τιμές αυτές είναι ισχυρά συνδεδεμένες με το σκορ σκελετικού φορτίου των ασθενών, υποστηρίζοντας την πεποίθηση ότι τα επίπεδα του RANKL παίζουν ισχυρό ρόλο στο μικροπεριβάλλον και τη δομή του παθολογικού οστού των ασθενών, όπως επίσης και στην έκταση της νόσου [20].

Επίσης, αναλύθηκαν αρκετές προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες που σχετίζονται με τον οστικό μεταβολισμό. Η σημαντικότερη διαφορά μεταξύ υγιών και ασθενών παρατηρήθηκε στα επίπεδα της IL-6, η οποία αυξάνεται λόγω του αυξημένου c-AMP και διεγείρει την επιστράτευση των οστεοκλαστών [19]. Τα επίπεδα της IL-6 βρέθηκαν 3 φορές αυξημένα στους ασθενείς με ινώδη δυσπλασία, σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες, γεγονός που επίσης ερμηνεύει την αυξημένη παρουσία οστεοκλαστών και την οστική απορρόφηση του παθολογικού οστού [21].

Η πρωτεΐνη ενεργοποίησης των ινοβλαστών, γνωστή και ως FAPα είναι μία πρωτεΐνη που μελετάται ως νέος βιοδείκτης της ινώδους δυσπλασίας και ως δείκτης του φορτίου της νόσου [22]. Πρόκειται για μία πρωτεάση, η οποία αυξάνεται σε καταστάσεις ιστικής επούλωσης, καθώς αποδομεί την παθολογική εξωκυττάρια θεμέλια ουσία ώστε να σχηματιστεί

νέα [22]. Έτσι, στην περίπτωση της ινώδους δυσπλασίας όπου ο ρυθμός της οστικής αναδόμησης στην περιοχή του παθολογικού οστού είναι αυξημένος, ανιχνεύονται μεγαλύτερα επίπεδα της πρωτεΐνης FAPα. Συγκρίθηκαν τα επίπεδα της πρωτεΐνης αυτής στο πλάσμα 2 ομάδων με 47 ασθενείς με ινώδη δυσπλασία και 22 υγιείς δότες. Βρέθηκε ότι η τιμή της FAPα ήταν 2 φορές υψηλότερη στους ασθενείς σε σχέση με τους υγιείς, καθώς και ότι τα κυκλοφορούντα επίπεδα της FAPα είναι άμεσα συνδεδεμένα με το σκορ σκελετικού φορτίου των ασθενών [19,22]. Τα νέα αυτά δεδομένα καταδεικνύουν τη σημασία της διεξαγωγής μελετών για τη συσχέτιση της FAPα με την ινώδη δυσπλασία, καθώς η πρωτεΐνη αυτή αποτελεί έναν νέο βιοδείκτη που αυξάνεται παρουσία της νόσου και σχετίζεται και με την έκτασή της.

Συμπέρασμα

Η ινώδης δυσπλασία είναι μία μη κληρονομική νόσος, η οποία οφείλεται σε επιγενετική μετάλλαξη του γονιδίου που κωδικοποιεί την Gsa πρωτεΐνη στα στρωματικά κύτταρα του μυελού των οστών. Έχουν μελετηθεί πολλές πρωτεΐνες που θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν ως βιοδείκτες της νόσου, και στην ανασκόπηση αυτή συνοψίστηκαν οι μελέτες για τις σημαντικότερες από αυτές. Οι δείκτες οστικού μεταβολισμού είναι οι περισσότερο μελετημένοι βιοδείκτες της ινώδους δυσπλασίας και παρουσιάζουν συσχέτιση με τη νόσο και τη σκελετική έκταση της, τόσο οι δείκτες οστικού σχηματισμού (ALP, OC, PINP), όσο και αυτοί της οστικής απορρόφησης (NTX, CTX). Η πρωτεΐνη FGF-23 έχει ιδιαίτερη συσχέτιση με την ινώδη δυσπλασία και το φορτίο της, ωστόσο η προκαλούμενη από αυτήν φωσφατουρία δεν απαντάται σε όλους τους ασθενείς με αυξημένα επίπεδα FGF-23, και αυτό γιατί κυριαρχεί η ανενεργή μορφή της στον ορό. Νεότερα μελετημένα σηματοδοτικά μόρια όπως το RANKL, η OPG και η IL-6 επίσης αντικατοπτρίζουν την παρουσία και την έκταση της νόσου και νέες μελέτες επικεντρώνονται στην πρωτεΐνη FAPα που δύναται να ενταχθεί στη λίστα των βιοδεικτών της ινώδους δυσπλασίας.

Correspondence

Antigoni Georgitsi

E-mail: antigor1@gmail.com

Αλληλογραφία

Αντιγόνη Γεωργίου

E-mail: antigor1@gmail.com

Βιβλιογραφία

1. Boyce AM, Collins MT. Fibrous Dysplasia/McCune-Albright Syndrome: A Rare, Mosaic Disease of Gas Activation. *Endocr Rev*. 2020 Apr 1;41(2):345–70. doi: 10.1210/endrev/bnz011. PMID: 31673695; PMCID: PMC7127130.
2. Palmisano B, Berry C, Boyce A, Charles JF, Collins MT, Corsi A, Fierro FA, Heegaard AM, van der Heijden H, Hoffman CS, Hopkins C, Upadhyay J, Wehn PM, Wentworth KL, Yang Y, Zhao X, Hsiao EC, Riminucci M. Fibrous dysplasia/McCune-Albright syndrome: state-of-the-art advances, pathogenesis, and basic/translational research. *Orphanet J Rare Dis*. 2025 Aug 8;20(1):414. doi: 10.1186/s13023-025-03909-8. PMID: 40781626; PMCID: PMC12335126.
3. Hopkins C, de Castro LF, Corsi A, Boyce A, Collins MT, Riminucci M, Heegaard AM. Fibrous dysplasia animal models: A systematic review. *Bone*. 2022 Feb;155:116270. doi: 10.1016/j.bone.2021.116270. Epub 2021 Dec 4. PMID: 34875396.
4. Coates P. Bone turnover markers. *Aust Fam Physician*. 2013 May;42(5):285–7. PMID: 23781526.
5. Hlaing TT, Compston JE. Biochemical markers of bone turnover - uses and limitations. *Ann Clin Biochem*. 2014 Mar;51(Pt 2):189–202. doi: 10.1177/0004563213515190. Epub 2014 Jan 7. PMID: 24399365.
6. Collins MT, Kushner H, Reynolds JC, Chebli C, Kelly MH, Gupta A, Brillante B, Leet AI, Riminucci M, Robey PG, Bianco P, Wientroub S, Chen CC. An instrument to measure skeletal burden and predict functional outcome in fibrous dysplasia of bone. *J Bone Miner Res*. 2005 Feb;20(2):219–26. doi: 10.1359/JBMR.041111. Epub 2004 Nov 16. PMID: 15647815.
7. Szymczuk V, Taylor J, Michel Z, Sinaii N, Boyce AM. Skeletal Disease Acquisition in Fibrous Dysplasia: Natural History and Indicators of Lesion Progression in Children. *J Bone Miner Res*. 2022 Aug;37(8):1473–1478. doi: 10.1002/jbmr.4618. Epub 2022 Jul 13. PMID: 35695414.
8. Wang J, Du Z, Li D, Yang R, XiaodongTang, Yan T, Guo W. Increasing serum alkaline phosphatase is associated with bone deformity progression for patients with polyostotic fibrous dysplasia. *J Orthop Surg Res*. 2020 Dec 3;15(1):583. doi: 10.1186/s13018-020-02073-y. PMID: 33272306; PMCID: PMC7713166.
9. Jreige M, Hall N, Becce F, Aubry-Rozier B, Gonzalez Rodriguez E, Schaefer N, Prior JO, Nicod Lalonde M. A novel approach for fibrous dysplasia assessment using combined planar and quantitative SPECT/CT analysis of Tc-99m-diphosphonate bone scan in correlation with biological bone turnover markers of disease activity. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Nov 25;9:1050854. doi: 10.3389/fmed.2022.1050854. Erratum in: *Front Med (Lausanne)*. 2023 Mar 07;10:1171916. doi: 10.3389/fmed.2023.1171916. PMID: 36507503; PMCID: PMC9732018.
10. Florenzano P, Pan KS, Brown SM, Paul SM, Kushner H, Guthrie LC, de Castro LF, Collins MT, Boyce AM. Age-Related Changes and Effects of Bisphosphonates on Bone Turnover and Disease Progression in Fibrous Dysplasia of Bone. *J Bone Miner Res*. 2019 Apr;34(4):653–660. doi: 10.1002/jbmr.3649. Epub 2019 Jan 15. PMID: 30645769; PMCID: PMC6983318.
11. Piersanti S, Remoli C, Saggio I, Funari A, Michienzi S, Sacchetti B, Robey PG, Riminucci M, Bianco P. Transfer, analysis, and reversion of the fibrous dysplasia cellular phenotype in human skeletal progenitors. *J Bone Miner Res*. 2010 May;25(5):1103–16. doi: 10.1359/jbmr.091036. PMID: 19874199; PMCID: PMC5524372.
12. Riminucci M, Collins MT, Fedarko NS, Cherman N, Corsi A, White KE, Waguespack S, Gupta A, Hannon T, Econs MJ, Bianco P, Gehron Robey P. FGF-23 in fibrous dysplasia of bone and its relationship to renal phosphate wasting. *J Clin Invest*. 2003 Sep;112(5):683–92. doi: 10.1172/JCI18399. PMID: 12952917; PMCID: PMC182207.
13. Florez H, Mandelikova S, Filella X, Monegal A, Guañabens N, Peris P. Clinical significance of increased serum levels of FGF-23 in fibrous dysplasia. *Med Clin (Barc)*. 2018 Jul 23;151(2):65–67. English, Spanish. doi: 10.1016/j.medcli.2017.11.036. Epub 2017 Dec 30. PMID: 29295788.
14. Boyce AM, Bhattacharyya N, Collins MT.

- Fibrous dysplasia and fibroblast growth factor-23 regulation. *Curr Osteoporos Rep.* 2013 Jun;11(2):65-71. doi: 10.1007/s11914-013-0144-5. PMID: 23532406; PMCID: PMC3669677.
15. Collins MT, Chebli C, Jones J, Kushner H, Consugar M, Rinaldo P, Wientroub S, Bianco P, Robey PG. Renal phosphate wasting in fibrous dysplasia of bone is part of a generalized renal tubular dysfunction similar to that seen in tumor-induced osteomalacia. *J Bone Miner Res.* 2001 May;16(5):806-13. doi: 10.1359/jbmr.2001.16.5.806. PMID: 11341325.
 16. Kobayashi K, Imanishi Y, Koshiyama H, Miyauchi A, Wakasa K, Kawata T, Goto H, Ohashi H, Koyano HM, Mochizuki R, Miki T, Inaba M, Nishizawa Y. Expression of FGF23 is correlated with serum phosphate level in isolated fibrous dysplasia. *Life Sci.* 2006 Apr 11;78(20):2295-301. doi: 10.1016/j.lfs.2005.09.052. Epub 2005 Dec 7. PMID: 16337659.
 17. Bhattacharyya N, Wiench M, Dumitrescu C, Connolly BM, Bugge TH, Patel HV, Gafni RI, Cherman N, Cho M, Hager GL, Collins MT. Mechanism of FGF23 processing in fibrous dysplasia. *J Bone Miner Res.* 2012 May;27(5):1132-41. doi: 10.1002/jbmr.1546. PMID: 22247037; PMCID: PMC7448291.
 18. De Leon-Oliva D, Barrena-Blázquez S, Jiménez-Álvarez L, Fraile-Martínez O, García-Montero C, López-González L, Torres-Carranza D, García-Puente LM, Carranza ST, Álvarez-Mon MÁ, Álvarez-Mon M, Díaz R, Ortega MA. The RANK-RANKL-OPG System: A Multifaceted Regulator of Homeostasis, Immunity, and Cancer. *Medicina (Kaunas).* 2023 Sep 30;59(10):1752. doi: 10.3390/medicina59101752. PMID: 37893470; PMCID: PMC10608105.
 19. Michel Z, Raborn LN, Spencer T, Pan KS, Martin D, Roszko KL, Wang Y, Robey PG, Collins MT, Boyce AM, de Castro LF. Transcriptomic Signature and Pro-Osteoclastic Secreted Factors of Abnormal Bone-Marrow Stromal Cells in Fibrous Dysplasia. *Cells.* 2024 Apr 30;13(9):774. doi: 10.3390/cells13090774. PMID: 38727310; PMCID: PMC11083355.
 20. de Castro LF, Burke AB, Wang HD, Tsai J, Florenzano P, Pan KS, Bhattacharyya N, Boyce AM, Gafni RI, Molinolo AA, Robey PG, Collins MT. Activation of RANK/RANKL/OPG Pathway Is Involved in the Pathophysiology of Fibrous Dysplasia and Associated With Disease Burden. *J Bone Miner Res.* 2019 Feb;34(2):290-294. doi: 10.1002/jbmr.3602. Epub 2018 Nov 29. PMID: 30496606; PMCID: PMC6983320.
 21. Riminucci M, Kuznetsov SA, Cherman N, Corsi A, Bianco P, Gehron Robey P. Osteoclastogenesis in fibrous dysplasia of bone: in situ and in vitro analysis of IL-6 expression. *Bone.* 2003 Sep;33(3):434-42. doi: 10.1016/s8756-3282(03)00064-4. PMID: 13678786.
 22. Raborn LN, Michel Z, Collins MT, Boyce AM, de Castro LF. Fibroblast Activation Protein Is Expressed by Altered Osteoprogenitors and Associated to Disease Burden in Fibrous Dysplasia. *Cells.* 2024 Aug 27;13(17):1434. doi: 10.3390/cells13171434. PMID: 39273006; PMCID: PMC11394668.

Κατάγματα περιφερικής κερκίδας

Δ. ΣΚΟΥΤΕΡΗΣ¹, Β.Ν. ΨΥΧΟΓΥΙΟΣ¹, Μ. ΒΕΚΡΗΣ², Γ. ΔΕΔΟΥΣΗ¹, Ζ. ΚΥΡΙΑΖΗΣ³, Ζ. ΝΤΑΪΛΙΑΝΑ³

¹Ε΄ Ορθοπαιδική Κλινική, Μονάδα Μικροχειρουργικής και Άνω Άκρου, Γ.Ν. Ασκληπιείο Βούλας, Αθήνα

²Ορθοπαιδική Κλινική, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Ιωάννινα

³Ορθοπαιδική Κλινική, Γ.Ν.Λαμίας, Λαμία

⁴Ορθοπαιδική Κλινική, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Λάρισα

Περίληψη

Τα κατάγματα περιφερικής κερκίδας αποτελούν τα συχνότερα κατάγματα, μετά από αυτά του ισχίου, με σημαντικές κοινωνικές και οικονομικές επιπτώσεις. Τα τελευταία χρόνια η αντιμετώπιση αυτών των καταγμάτων, που παραδοσιακά συνίσταται σε ακινητοποίηση με γυψονάρθηκα, περιλαμβάνει όλο και πιο συχνά την οστεοσύνθεση με χρήση ανατομικών πλακών. Τα υπάρχοντα συστήματα ταξινομήσης φαίνεται ότι αποτυγχάνουν εν μέρει να καθοδηγήσουν την διαχείριση των καταγμάτων περιφερικής κερκίδας, και παρ'όλο που οι ενδείξεις για χειρουργική αντιμετώπιση παραμένουν σαφείς στους νεότερους ασθενείς, οι ηλικιωμένοι ασθενείς μπορούν να ανεχθούν μικρό βαθμό παρεκτόπισης και πλημμελούς πώρωσης, χωρίς σημαντική έκπτωση στην καθημερινή λειτουργικότητά τους. Η βελτίωση των υλικών οστεοσύνθεσης και η εκπαίδευση των Ορθοπαιδικών Χειρουργών οδηγούν ολοένα σε χαμηλότερα ποσοστά επιπλοκών και σε μικρότερους χρόνους αποκατάστασης, αλλά έως σήμερα δεν υπάρχουν επαρκή επιστημονικά στοιχεία που να υποστηρίζουν οριστικά τη μία μέθοδο έναντι της άλλης, παρά τον μεγάλο αριθμό άρθρων και μελετών τα τελευταία χρόνια.

Λέξεις κλειδιά: Περιφερική Κερκίδα, Κατάγματα Περιφερικής Κερκίδας, Κατάγματα Πληξοκαρπικής, Τρόποι Αντιμετώπισης Καταγμάτων Περιφερικής Κερκίδας

Distal radius fractures

Δ. ΣΚΟΥΤΕΡΙΣ¹, Β. ΨΥΧΟΓΥΙΟΣ¹, Μ. ΒΕΚΡΙΣ², Γ. ΔΕΔΟΥΣΗ¹, Ζ. ΚΙΡΙΑΖΙΣ³, Ζ. ΔΑΙΛΙΑΝΑ⁴

¹5th Department of Orthopaedic Surgery, Asklepeion Hospital of Voula, Athens, Greece

²Department of Orthopaedic Surgery, University of Ioannina, Ioannina, Greece

³Department of Orthopaedic Surgery, General Hospital of Lamia, Lamia, Greece

⁴Department of Orthopaedic Surgery, Faculty of Medicine, University of Thessaly, Larisa, Greece

Summary

Distal radius fractures are one of the commonest injuries worldwide, second only to hip fractures, with a substantial social and economic burden. Over the last years treatment of these fractures has passed from the inexpensive means of casting and percutaneous pinning to the use of anatomical locking plates and specific fragment plates. Current classification systems fail to guide the management of these fractures in a consistent manner and although the parameters of acceptable reduction and the indications for surgical treatment remain clear for younger patients, elderly patients can tolerate small to moderate degrees of displacement and malunion without significant changes in their everyday functionality. Improvement in the design of fixation materials and adequate training of orthopedic surgeons lead to lower complication rates and restoration of functionality with shorter recovery times, but to this day there is not enough scientific evidence to definitively advocate for one method over another despite the number of studies and some meta-analyses in recent years.

Keywords: Distal radius, Distal radius fractures, Wrist fractures, Distal radius fractures treatment options

Εισαγωγή

Τα κατάγματα περιφερικής κερκίδας αποτελούν τα συχνότερα κατάγματα, μετά από αυτά του ισχίου στους ηλικιωμένους ασθενείς, και οφείλονται κυρίως σε κακώσεις χαμηλής βίας [1,2]. Αντίθετα, η συχνότητα εμφάνισης σε νεαρούς ενήλικες είναι χαμηλή, και συνήθως σχετίζεται με τραυματισμούς υψηλής ενέργειας ή με αθλητικές κακώσεις [3].

Πρώτος ο Abraham Colles παρατήρησε την παραμόρφωση της πηχεοκαρπικής άρθρωσης μετά από τραυματισμό το 1814, δεκαετίες πριν την εμφάνιση των πρώτων ακτινογραφιών, αναφέροντας καλά αποτελέσματα μετά από κλειστή ανάταξη και ακινητοποίηση με «στενό ξύλινο νάρθηκα» [4]. Με την πρόοδο των απεικονιστικών εξετάσεων, των χειρουργικών μεθόδων και των υλικών οστεοσύνθεσης η κατανόηση και η διαχείριση αυτών των καταγμάτων άλλαξε από την συντηρητική προσέγγιση στις πιο προηγμένες μεθόδους οστεοσύνθεσης.

Ιστορικά, η αντιμετώπιση αυτών των καταγμάτων βασιζόταν στην ακινητοποίηση με γυψονάρθηκα, στην διαδερμική σταθεροποίηση με βελόνες και την χρήση εξωτερικής οστεοσύνθεσης κατά περιπτώσεις, ωστόσο, τις τελευταίες δύο δεκαετίες η διαδεδομένη χρήση των παλαμιαίων ανατομικών πλακών έχει επιφέρει αλλαγές στην πρόγνωση, αλλά και στην οικονομική επιβάρυνση στα Συστήματα Υγείας ανά τον κόσμο. Ενδεικτικά, η συχνότητα των καταγμάτων περιφερικής κερκίδας στους ηλικιωμένους ασθενείς στις Ηνωμένες Πολιτείες φτάνει τις 643.000 ετησίως δημιουργώντας ένα ιδιαίτερο κόστος 535 εκ. Δολαρίων [5].

Επιπλέον, σύμφωνα με πιο πρόσφατη βιβλιογραφία, τα κατάγματα περιφερικής κερκίδας αποτελούν έναν άτυπο προάγγελο οστεοπορωτικών καταγμάτων σπονδυλικής στήλης και ισχίου [5-7].

Στοιχεία ανατομίας

Σύμφωνα με την θεωρία των τριών κολωνών από τους Rickli και Reggazoni [8], η περιφερική κερκίδα, η ωλένη και η άπω κερκιδωλενική άρθρωση χωρίζονται λειτουργικά σε τρεις κολώνες: την κερκιδική, την ενδιάμεση ή μέση και την ωλένια κολώνα.

Η κερκιδική και η μέση κολώνα υποστηρίζονται από τη μετάφυση του οστού της κερκίδας και δέχονται περίπου το 80% της αξονικής φόρτισης στην πηχεοκαρπική άρθρωση.

Ειδικότερα, η κερκιδική κολώνα αποτελείται από

την στυλοειδή απόφυση της κερκίδας, το σκαφοειδές βοθρίο, τις εκφύσεις του κερκιδομηνοειδούς και του κερκιδοσκαφοκεφαλωτού συνδέσμου, καθώς και την κατάφυση του βραχιονοκερκιδικού μυός και λειτουργεί στηρικτικά κατά την ωλένια απόκλιση του καρπού, χωρίς να δέχεται όμως ιδιαίτερη αξονική φόρτιση. Σε περίπτωση κατάγματος, ο βραχιονοκερκιδικός μυς μπορεί να δράσει παραμορφωτικά προκαλώντας βράχυνση και παρεκτόπιση κερκιδικά [9,10].

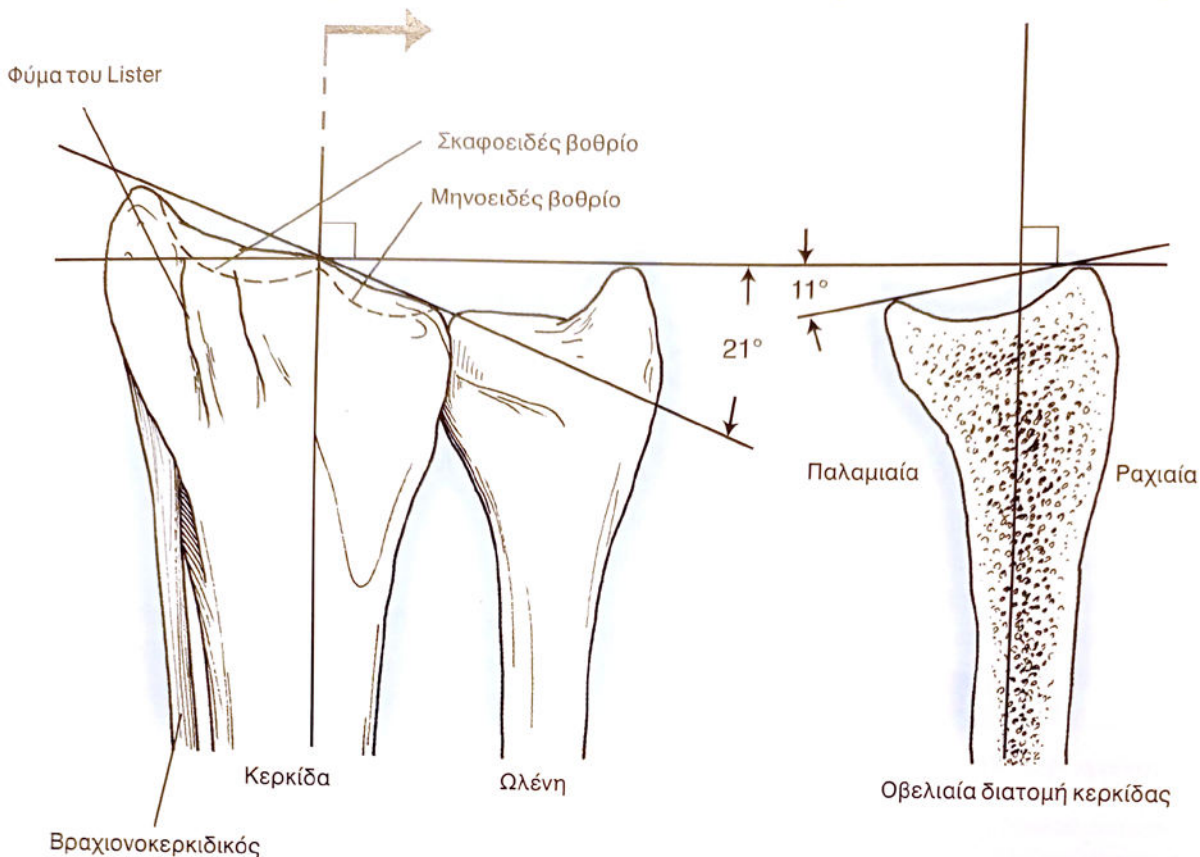
Η ενδιάμεση κολώνα δέχεται το μεγαλύτερο μέρος της αξονικής φόρτισης στην πηχεοκαρπική και αποτελείται από το μηνοειδές βοθρίο και τη σιγμοειδή εντομή. Ισχυροί σύνδεσμοι όπως ο κερκιδομηνοειδής και ο παλαμιαίος κερκιδωλενικός προσφύονται στην παλαμιαία επιφάνεια της κερκίδας, ενώ ο ραχιαίος κερκιδοκαρπικός και ο ραχιαίος κερκιδωλενικός προσφύονται στην ραχιαία επιφάνεια της κερκίδας. Τα λεγόμενα κατάγματα του ραχιαίου τοιχώματος (dor-sal wall), του παλαμιαίου χείλους (volar rim) και της ωλένιας γωνίας (dorsal ulnar corner) αποτελούν συγκεκριμένους τύπους καταγμάτων της ενδιάμεσης κολώνας. Πιο συγκεκριμένα, τα κατάγματα του ραχιαίου τοιχώματος είναι αποτέλεσμα διατμητικών δυνάμεων ή αξονικής φόρτισης ενώ τα κατάγματα της ωλένιας γωνίας με μεγάλη βράχυνση (5-10 χιλιοστά) σχετίζονται με αστάθεια της άπω κερκιδωλενικής άρθρωσης και κακώσεις του τρίγωνου ινοχόνδρινου συμπλέγματος [10,11].

Αμφότερες οι κολώνες συνδέονται κεντρικά με τη μετάφυση της κερκίδας. Τα κατάγματα που εκτείνονται στη μετάφυση παρατηρούνται μετά από τραυματισμούς υψηλής ενέργειας [8,12].

Κλινική εκτίμηση

Η κλινική εκτίμηση μετά από κάταγμα περιφερικής κερκίδας περιλαμβάνει αρχικά την νευραγγειακή αξιολόγηση. Πιο συγκεκριμένα, η προσεκτική αξιολόγηση του μέσου νεύρου είναι σημαντική, ειδικά όταν ο ασθενής αναφέρει αιμωδίες δακτύλων ή παραισθησία για τον αποκλεισμό οξέος συνδρόμου καρπιαίου σωλήνα. Η συχνότητα εμφάνισης κυμαίνεται στο 5,4-8,6% των ασθενών με κάταγμα περιφερικής κερκίδας, και μπορεί να προκαλέσει άμεσα σοβαρή παραισθησία με κατανομή μέσου νεύρου η οποία χρήζει άμεσης χειρουργικής αποσυμπίεσης [10,13].

Επιπλέον, στους ηλικιωμένους ασθενείς συνυπάρ-



Εικ. 1. Μέτρηση παραμέτρων στον απεικονιστικό έλεγχο με προσθιοπίσθιες και πλάγιες ακτινογραφίες. (Αρχές Χειρουργικής Χεριού, 2^η Έκδοση των Thomas E. Trumble MD, Ghazi M. Rayan MD, Jeffrey E. Budoff MD και Marc E. Baratz MD, Ιατρικές Εκδόσεις Κωνσταντάρας με την έγκριση των εκδόσεων Elsevier Inc.).

χει συχνά βλάβη των μαλακών μορίων με τραυματισμό δέρματος, γεγονός που πρέπει να ληφθεί υπόψη πριν τον οποιοδήποτε χειρισμό ανάταξης [10,14].

Απεικονιστικός έλεγχος

Ο βασικός απεικονιστικός έλεγχος ενός κατάγματος περιφερικής κερκίδας περιλαμβάνει ακτινογραφίες σε προσθιοπίσθια και πλάγια λήψη, καθώς και λοξή για περισσότερες πληροφορίες.

Υπάρχουν πέντε ακτινολογικά κριτήρια της περιφερικής κερκίδας τα οποία λαμβάνονται υπ' όψιν: η βράχυνση της κερκίδας (radial height), η κερκιδική κλίση (radial inclination), η ωλένια διαφορά (ulnar variance), η παλαμιαία κλίση (volar tilt), και η αρθρική επαλληλία (articular step-off). Συμπληρωματικά, αξιολογούνται η άπω κερκιδωλενική άρθρωση και η στυλοειδής απόφυση της ωλένης [5,11] (Εικόνα 1).

Η βράχυνση της κερκίδας μετράται ως η απόσταση μίας κάθετης γραμμής από την στυλοειδή απόφυση της κερκίδας και μίας δεύτερης κάθετης γραμμής στην αρθρική επιφάνεια της ωλένης, φυσιολογικά 13 χιλιοστά. Η κερκιδική κλίση μετράται ως η γωνία που σχηματίζεται από την κάθετη γραμμή στον άξονα της κερκίδας και την γραμμή που συνδέει την στυλοειδή της ωλένης και το μηνοειδές βοθρίο, φυσιολογικά 11°. Η ωλένια διαφορά μετράει τα σχετικό μήκος των άπω αρθρικών επιφανειών της κερκίδας και της ωλένης, και συνήθως λαμβάνονται υπ' όψιν οι μετρήσεις της υγιούς πηχεοκαρπικής. Τέλος, η παλαμιαία κλίση εκτιμάται στις πλάγιες λήψεις και μετράται από τη γωνία που σχηματίζεται από τη γραμμή που ενώνει το ραχιαίο και παλαμιαίο χείλος και τον άξονα της κερκίδας, φυσιολογικά 11° παλαμιαία κλίση [5,15].

Η αξονική τομογραφία αποτελεί χρήσιμο εργαλείο για την αξιολόγηση της αρθρικής επιφάνειας της

κερκίδας και παρέχει περαιτέρω πληροφορίες για τον χειρουργικό σχεδιασμό ενός κατάγματος. Υπάρχουν μελέτες, αν και αμφισβητήσιμες, που δίνουν ιδιαίτερη έμφαση στην αξιολόγηση της αρθρικής επιφάνειας, υποστηρίζοντας πως το 90% των ασθενών με διαταραχή της αρθρικής επαλληλίας άνω των 2 χιλιοστών θα εμφανίσουν οστεοαρθρικές αλλοιώσεις [5]. Επιπλέον, η αξονική τομογραφία μπορεί να ανιχνεύσει πιο σύνθετες κακώσεις, συμπεριλαμβανομένων της άπω κερκιδωλενικής άρθρωσης και καταγμάτων σκαφοειδούς [5,16]. Τέλος, μελέτες δείχνουν ότι ο συνδυασμός τρισδιάστατων απεικονίσεων προσθέτει σημαντικές πληροφορίες για τη θεραπευτική προσέγγιση και την χειρουργική αντιμετώπιση αυτών των καταγμάτων [5,17].

Ωστόσο, η χρήση της αξονικής τομογραφίας, με το επιπρόσθετο κόστος και την ακτινοβολία για τον ασθενή, θα πρέπει να περιορίζεται στις περιπτώσεις που κρίνεται απαραίτητη η συμπληρωματική μελέτη του κατάγματος από τον θεράποντα χειρουργό.

Ταξινόμηση

Έχουν προταθεί αρκετά συστήματα ταξινόμησης των καταγμάτων περιφερικής κερκίδας, μερικά από τα οποία έχουν μόνο ιστορική σημασία. Ακόμα και σήμερα είναι διαδεδομένη η χρήση επωνύμων για να περιγράψουν συγκεκριμένους τύπους καταγμάτων. Πέρα από τα κατάγματα τύπου Colles με ραχιαία παρεκτόπιση, συναντώνται τα κατάγματα τύπου Smith ή ανάστροφα τύπου Colles με παλαμιαία παρεκτόπιση του περιφερικού τεμαχίου, τα κατάγματα/εξαρθρώματα τύπου Barton με ενδαρθρικό κάταγμα και παρεκτόπιση του ραχιαίου ή παλαμιαίου φλοιού και υπεξάρθρωμα καρπού, κατάγματα τύπου “die punch” με ενδαρθρική βύθιση του βοθρίου του μηννοειδούς μετά από αξονική φόρτιση, τα αποσπαστικά κατάγματα τύπου Chauffer της στυλοειδούς απόφυσης της κερκίδας και άλλα [5].

Ιστορικά, πολλά από τα συστήματα ταξινόμησης προσπάθησαν να δώσουν έμφαση σε βασικές παραμέτρους για την καλύτερη κατανόηση του μηχανισμού των καταγμάτων. Η ταξινόμηση κατά Frykman εστιάζει στην ενδαρθρική επέκταση του κατάγματος, καθώς και στη συμμετοχή της στυλοειδούς απόφυσης της ωλένης. Η ταξινόμηση κατά Melone αναφέρεται ειδικά στα ενδαρθρικά κατάγματα και είναι η πρώτη που δίνει μια ακριβή περιγραφή του μηχανισμού επέκτασης των καταγμάτων στην αρθρι-

κή επιφάνεια της κερκίδας. Η ταξινόμηση κατά AO (Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen) είναι λεπτομερής και η πιο περιεκτική. Βασίζεται στις βασικές αρχές της AO κατηγοριοποιώντας αρχικά σε τρεις τύπους και ύστερα σε διαφορετικές 27 υποκατηγορίες καταγμάτων εξυπηρετώντας κυρίως ερευνητικούς σκοπούς καταγραφής [15].

Η ταξινόμηση των Fernandez και Jupiter, η οποία είναι μία τροποποίηση της ταξινόμησης κατά AO, λαμβάνει υπ’ όψιν τον μηχανισμό κάκωσης και περιλαμβάνει: I. τη στρέβλωση (bending), II. τη διάτμηση (shear), III. τη συμπίεση (compression) IV. Τον ελκυσμό (traction) και V. σύνθετα κατάγματα ως αποτέλεσμα συνδυασμού των ανωτέρω τύπων κάκωσης [15].

Παρόλο που ένα σύστημα ταξινόμησης οφείλει να παρέχει πληροφορίες για την πρόγνωση και την κατάλληλη αντιμετώπιση των καταγμάτων, τα περισσότερα εξ’ αυτών δεν προσεγγίζουν μεγάλα ποσοστά συμφωνίας μεταξύ των μελετητών (interobserver and intraobserver variability) [18].

Αντιμετώπιση

Στόχος της αντιμετώπισης των καταγμάτων της περιφερικής κερκίδας είναι η ανατομική και κατ’επέκταση η λειτουργική αποκατάσταση της πηχεοκαρπικής άρθρωσης. Σημαντικοί παράγοντες που λαμβάνονται υπ’ όψιν στη λήψη αποφάσεων για την αντιμετώπιση αυτών των καταγμάτων είναι η ηλικία του ασθενούς, η δεξιοχειρία ή αριστεροχειρία, ο τύπος του κατάγματος και άλλοι εξεταστικοί παράγοντες [19].

Επιπλέον, λαμβάνονται υπ’ όψιν κάποια σημαντικά ακτινολογικά κριτήρια βάσει μετρήσεων. Έτσι, η βράχυνση κάτω των 2 χιλιοστών, κερκιδική κλίση κάτω των 10°, παλαμιαία κλίση από 10° ραχιαία έως 20° παλαμιαία και ενδαρθρική συμμετοχή με step-off λιγότερο των 2 χιλιοστών θεωρούνται μετρήσεις αποδεκτές ανάταξης και μπορούν να αντιμετωπισθούν συντηρητικά [20].

Ωστόσο, η δυνατότητα πρόβλεψης της αστάθειας ενός κατάγματος περιφερικής κερκίδας και η απώλεια ανάταξης αποτελεί μία τεράστια πρόκληση για τον ορθοπαιδικό. Ειδικότερα στους ηλικιωμένους ασθενείς η συντηρητική αντιμετώπιση μπορεί να οδηγήσει σε υψηλά ποσοστά απώλειας ανάταξης έως και 88% από την πρώτη εβδομάδα σε ποσοστό 75% [21]. Οι McKenney και συν. μελετώντας πάνω από 4000 κατάγματα περιφερικής κερκίδας με στό-



Εικ. 2. Αντιμετώπιση ανοικτού κατάγματος περιφερικής κερκίδας με συνοδό λοίμωξη μαλακών μορίων, με χρήση συστήματος εξωτερικής οστεοσύνθεσης γεφύρωσης.

χο την πρόβλεψη της αστάθειας βρήκαν ότι η προχωρημένη ηλικία, η συντριπτικότητα του κατάγματος και η αλλαγή της ωλένιας διαφοράς αποτελούν ισχυρούς προγνωστικούς παράγοντες για την απώλεια της ανάταξης και την πώρωση σε πλημμελή θέση [22]. Ομοίως, σύμφωνα με μετα-ανάλυση από τους Walenkamp και συν. η ραχιαία συντριβή, το γυναικείο φύλο και η ηλικία άνω των 60 ετών αποτελούν τους σημαντικότερους παράγοντες αστάθειας ενός κατάγματος περιφερικής κερκίδας [14].

Συντηρητική αντιμετώπιση

Η αντιμετώπιση των καταγμάτων περιφερικής κερκίδας με κλειστή ανάταξη και ακινητοποίηση σε νάρθηκα ήταν ιστορικά και παραμένει η βασική μέθοδος θεραπείας των απρεκτόπιστων ή των σταθερών καταγμάτων μετά από ανάταξη. Έχουν περιγραφεί αρκετές μέθοδοι αναισθησίας (περιοχική, τοπική

αναισθησία αιματώματος, φαρμακευτική καταστολή, γενική αναισθησία), μέθοδοι ανάταξης και ακινητοποίησης (κυκλοτερής/ μη κυκλοτερής νάρθηκας, ακινητοποίηση αγκώνα ή όχι) χωρίς ωστόσο να διαφαίνεται ότι υπερτερεί μία μέθοδος επί της άλλης, βάσει της υπάρχουσας βιβλιογραφίας [23]. Σύμφωνα με τις τελευταίες οδηγίες της AAOS οι ασθενείς παρακολουθούνται ακτινολογικά για τις πρώτες τρεις εβδομάδες για την πιθανή απώλεια ανάταξης και τέλος κατά την αφαίρεση του νάρθηκα [5].

Κλειστή ανάταξη και διαδερμική σταθεροποίηση με βελόνες

Τα σταθερά εξωαρθρικά κατάγματα της περιφερικής κερκίδας μπορούν να αντιμετωπισθούν με κλειστή ανάταξη και διαδερμική σταθεροποίηση με βελόνες (K-wire). Έχουν περιγραφεί αρκετές διαφορετικές μέθοδοι σταθεροποίησης στην βιβλιογραφία

με στόχο την σταθερότητα του κατάγματος και την πρώιμη κινητοποίηση, και κοινό τους σημείο είναι η χρήση τουλάχιστον τριών βελονών με ελάχιστη γωνία 40° για την διασφάλιση της σταθερότητας [24-26]. Οι βελόνες τοποθετούνται συνήθως από περιφερικά στη στυλοειδή απόφυση της κερκίδας προς την ωλένια πλευρά της διάφυσης. Στην τεχνική κατά Karandji η βελόνα τοποθετείται στο σημείο του κατάγματος μοχλεύοντας κατ'αυτόν τον τρόπο την ανάταξη [27]. Ωστόσο, η διαδερμική σταθεροποίηση με βελόνες παρέχει σχετική σταθερότητα, και συχνά απαιτείται επιπλέον ακινητοποίηση με νάρθηκα ή σε ορισμένες περιπτώσεις με συσκευές εξωτερικής οστεοσύνθεσης [28].

Μελέτες από τους Glicker και συν. [29] και Kreder και συν. [30] έδειξαν καλά μακροπρόθεσμα αποτελέσματα, ωστόσο σε μετα-ανάλυση από τους Handoll και συν. υποστηρίζεται αφενός η χρήση βελονών, αλλά συνυπολογίζεται η εμφάνιση επιπλοκών όπως ο τραυματισμός και η ρήξη τενόντων, η κάκωση νεύρων (κυρίως των αισθητικών κλάδων του κερκιδικού νεύρου) και η επιμόλυνση βελονών (pin site infections) [5,31].

Εξωτερική οστεοσύνθεση

Η εξωτερική οστεοσύνθεση αποτελεί μία βιώσιμη επιλογή ακόμη και σήμερα για περίπλοκα ενδαρθρικά ή ανοικτά κατάγματα της περιφερικής κερκίδας, ωστόσο οι ενδείξεις χρήσης έχουν μειωθεί τα τελευταία χρόνια, κυρίως λόγω των βελτιωμένων τεχνικών και υλικών εσωτερικής οστεοσύνθεσης.

Η εξωτερική οστεοσύνθεση βασίζεται στη συνδεσμοτάξη για την διατήρηση της ανάταξης του κατάγματος κυρίως μέσω του κερκιδοσκαφοκεφαλωτού και του κερκιδομηννοειδούς συνδέσμου [32] και αποτελεί χρήσιμο εργαλείο για την προσωρινή σταθεροποίηση καταγμάτων σε πολυτραυματίες, ή σε ανοικτά κατάγματα με σοβαρή απώλεια μαλακών ιστών, καθώς και συμπληρωματικά, σε περιπτώσεις σχετικής αστάθειας με μεθόδους εσωτερικής οστεοσύνθεσης [33].

Υπάρχουν συσκευές εξωτερικής οστεοσύνθεσης μη γεφύρωσης (non-bridging external fixation), όπου η συσκευή δεν διασχίζει την κερκιδοκαρπική άρθρωση, και γεφύρωσης με περιφερική καθήλωση στα μετακάρπια (bridging external fixation), με τις τελευταίες να είναι και οι πιο διαδεδομένες (Εικόνα 2).

Προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη από τους Egol

και συν. [5] συνέκρινε την εξωτερική οστεοσύνθεση με συμπληρωματική σταθεροποίηση με K-wire και την εσωτερική οστεοσύνθεση με κλειδούμενες παλαμιαίες πλάκες για ασταθή κατάγματα της περιφερικής κερκίδας, και βρήκε παρόμοια λειτουργικά αποτελέσματα και ποσοστά επιπλοκών στο πρώτο έτος παρακολούθησης. Ομοίως, οι Roh και συν. ανέφεραν συγκρίσιμα λειτουργικά αποτελέσματα μεταξύ της εξωτερικής οστεοσύνθεσης και της εσωτερικής οστεοσύνθεσης με παλαμιαία πλάκα σε μία προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη 92 ασθενών με ελάχιστη παρακολούθηση τους 12 μήνες αλλά με υψηλότερα ποσοστά επιπλοκών, σε σύγκριση με την ομάδα της εσωτερικής οστεοσύνθεσης [34].

Ωστόσο, πολλές μελέτες έχουν δείξει ένα ευρύ φάσμα επιπλοκών, συμπεριλαμβανομένης της επιμόλυνσης ή της χαλάρωσης των βελονών και υψηλότερων ποσοστών αλγοδυστροφίας που προκαλούνται από υπερβολική έλξη και διάταση της πηχεοκαρπικής [10,32,35].

Εσωτερική οστεοσύνθεση

Βασικός στόχος της εσωτερικής οστεοσύνθεσης είναι η αποκατάσταση της ανατομικότητας της περιφερικής κερκίδας και της λειτουργίας του καρπού. Η σταθεροποίηση των ασταθών και μη ανατάξιμων καταγμάτων της κερκίδας μειώνει την πιθανότητα μακροπρόθεσμων επιπλοκών, όπως πώρωσης σε πλημμελή θέση, μετατραυματικής οστεοαρθρίτιδας, δυσκαμψίας και χρόνιου πόνου.

Όπως προαναφέρθηκε, στα κατάγματα περιφερικής κερκίδας με βράχυνση μεγαλύτερη των 3 χιλιοστών, ραχιαία παρεκτόπιση άνω των 10° και ενδαρθρική διαταραχή της αρθρικής επαλληλίας άνω των 2 χιλιοστών τίθεται η ένδειξη χειρουργικής αντιμετώπισης.

Παλαμιαία προσπέλαση και χρήση παλαμιαίων πλακών

Ανεξάρτητα από την παλαμιαία ή ραχιαία παρεκτόπιση του περιφερικού τεμαχίου της κερκίδας, η χρήση παλαμιαίας ανατομικής πλάκας αποτελεί μία καλή επιλογή, τόσο για τα ενδαρθρικά όσο και για τα εξωαρθρικά κατάγματα, μειώνοντας παράλληλα κάποιες από τις επιπλοκές των μαλακών ιστών [36].

Η προσπέλαση κατά Henry χρησιμοποιεί το διάστημα μεταξύ της κερκιδικής αρτηρίας και του βραχιονοκερκιδικού τένοντα, ενώ η τροποποίησή της χρησιμοποιεί το διάστημα μεταξύ της κερκιδικής



Εικ. 3. Αντιμετώπιση κατάγματος περιφερικής κερκίδας, με εσωτερική οστεοσύνθεση και χρήση παλαμιαίας ανατομικής πλάκας.

αρτηρίας και του κερκιδικού καμπήρα του καρπού (Extended FCR-Flexor Carpi Radialis approach), και αποτελεί πλέον τη συχνότερα χρησιμοποιούμενη προσπέλαση.

Η επιλογή του υλικού οστεοσύνθεσης εξαρτιέται ανάλογα με το κάταγμα, τα χαρακτηριστικά του ασθενούς και την εμπειρία του χειρουργού. Οι ανατομικές παλαμιαίες πλάκες μπορούν να σταθεροποιήσουν τα μεγάλα τεμάχια του παλαμιαίου χείλους, αλλά τα μικρότερα τεμάχια μπορεί να συγκρατηθούν αρχικά με K-wire μέχρι να τοποθετηθεί η πλάκα, ενώ η αρθρική επαλληλία ελέγχεται ακτινοσκοπικά καθώς η αρθρική επιφάνεια δεν είναι άμεσα ορατή στην προσπέλαση [15]. Η εισαγωγή των κλειδούμενων ανατομικών πλακών από τις αρχές του 2000 προσέφερε μεγαλύτερη σταθερότητα στα κατάγματα, κυρίως έναντι αξονικών και καμπικών δυνάμεων βάσει εμβιομηχανικών μελετών [37]. Επιπλέον, οι περισσότερες κλειδούμενες παλαμιαίες πλάκες επιτρέπουν την πολυαξονική σταθεροποίηση με κοχλίες, συγκρατώντας παράλληλα μικρά τεμάχια μέσω σχεδίασης πολλαπλών οπών [9]. Όλα τα παραπάνω καθιστούν αυτές τις πλάκες πολύ χρήσιμες στις περιπτώσεις συντριπτικότητας του κατάγματος σε ασθενείς προχωρημένης ηλικίας με συνυπάρχουσα οστεοπόρωση. Κλινικές μελέτες για παρεκτοπισμένα ενδοαρθρικά κατάγματα που αντιμετωπίστηκαν με κλειδούμενες πλάκες έχουν αναφέρει πολύ καλά αποτελέσματα [10] (Εικόνα 3).

Η επιλογή πλακών με μονή ή διπλή σειρά περιφερικών οπών, καθώς και η χρήση κλειδούμενων περιφερικών κοχλίων ενός ή δύο φλοιών δεν δείχνει να αλλάζει την πρόγνωση του κατάγματος βάσει την υπάρχουσα βιβλιογραφία [10,38].

Η πλειονότητα των μελετών υποστηρίζει ότι η χρήση παλαμιαίων πλακών υπερτερεί των ραχιαίων πλακών για συγκεκριμένους λόγους. Αφενός, η χειρουργική προσπέλαση είναι λιγότερο επιβλαβής για τους μαλακούς ιστούς όπως οι τένοντες και αφετέρου πιστεύεται ότι διατηρείται η μεταφυσιακή αιμάτωση του οστού [39].

Οι περισσότερες αναδρομικές και συγκριτικές μελέτες έχουν δείξει καλά αποτελέσματα με την χρήση των παλαμιαίων ανατομικών πλακών στην αντιμετώπιση ασταθών και συντριπτικών καταγμάτων της περιφερικής κερκίδας. Ειδικότερα, συγκριτικές μελέτες μεταξύ εσωτερικής οστεοσύνθεσης με παλαμιαίες πλάκες και διαδερμικής σταθεροποίησης έδειξαν καλύτερα λειτουργικά αποτελέσματα για τους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με εσωτερική οστεοσύνθεση [40]. Ωστόσο, σε μετα-ανάλυση από τους Margalioth και συν., παρά τα δεδομένα, δεν αποδείχθηκε η ανωτερότητα της εσωτερικής οστεοσύνθεσης έναντι της εξωτερικής οστεοσύνθεσης [35]. Έτσι, παρά τη δημοτικότητα που έχει αποκτήσει η εσωτερική οστεοσύνθεση με παλαμιαίες πλάκες, δεν υπάρχουν έως και σήμερα συγκριτικές μελέτες που να οδηγούν σε επίσημες κατευθυντήριες οδηγίες.



Εικ. 4. Κάταγμα περιφερικής κερκίδας και ωλένης με εσωτερική οστεοσύνθεση και χρήση ειδικής ανατομικής πλάκας (anatomical rim plate) για το “volar rim” τεμάχιο της κερκίδας.

ες για οριστική σύσταση υπέρ της μίας ή της άλλης μεθόδου αντιμετώπισης των καταγμάτων περιφερικής κερκίδας.

Τέλος, η χρήση παλαμιαίων πλακών συνοδεύεται από επιπλοκές, κυρίως την απώλεια της ανάταξης και αλγοδυστροφίας [41]. Μελέτη από τους Johnson και συν. έδειξε ότι το ποσοστό επιπλοκών φτάνει έως το 9,7%, χαμηλότερο από τις άλλες μεθόδους αντιμετώπισης των καταγμάτων περιφερικής κερκίδας [42]. Άλλες επιπλοκές αποτελούν οι ρήξεις τενόντων, με τον μακρύ καμπήρα του αντίχειρα να είναι ο συχνότερα εμπλεκόμενος τένοντας, καθώς και ερεθισμός και ρήξεις εκτεινόντων από κοχλίες που εξέρχονται από τον ραχιαίο φλοιό της κερκίδας [43].

Ραχιαία προσπέλαση και χρήση ραχιαίων ανατομικών πλακών

Η ραχιαία προσπέλαση προσφέρει άμεση οπτική της άρθρωσης και αξιολόγηση της ανάταξης. Με μια επιμήκη μέση τομή στη ραχιαία επιφάνεια του καρπού, με κέντρο το φύμα του Lister, αναγνωρίζεται ο μακρός εκτείνων του αντίχειρα ο οποίος απελευ-

θερώνεται από το τρίτο διαμέρισμα, ενώ οι τένοντες του τέταρτου διαμερίσματος ανασπώνονται από τον ραχιαίο θύλακο, ο οποίος στη συνέχεια τέμνεται προσφέροντας πρόσβαση στην άρθρωση.

Γενικά, η σταθεροποίηση των καταγμάτων με ραχιαία πλάκα χρησιμοποιείται σε ασθενείς με μεγάλη συντριβή του ραχιαίου φλοιού με ή χωρίς ενδαρθρική εμπλοκή [44]. Ιστορικά, έχει συσχετιστεί με υψηλότερα ποσοστά επιπλοκών και κίνδυνο ερεθισμού και ρήξης των εκτεινόντων τενόντων [45], παρά το γεγονός ότι ο νεότερος σχεδιασμός υλικών χαμηλού προφίλ έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τον κίνδυνο τριβής των τενόντων. Ο Spiteri και συν. ανέφεραν μηδενικά ποσοστά ρήξης σε 46 ασθενείς με την χρήση πλακών χαμηλού προφίλ με παρακολούθηση πενταετίας, ενώ το 8,7% των ασθενών ανέφερε ερεθισμό και υποβλήθηκε σε αφαίρεση του υλικού [46].

Μία διαφορετική τεχνική, η οποία είναι χρήσιμη στα υψηλής ενέργειας κατάγματα με συντριβή, χρησιμοποιεί μία πλάκα γεφύρωσης μεταξύ της διάφυσης της κερκίδας και των μετακαρπίων (Joint Spanning Distraction Plating). Μπορεί να εφαρμο-

στεί μία πλάκα δυναμικής συμπίεσης περιορισμένης επαφής 3,5 χιλιοστών (LC-DCP), συνήθως 12 έως 16 οπών. Τα τελευταία χρόνια είναι διαθέσιμες από αρκετές εταιρίες ειδικές ανατομικές πλάκες αρθρόδεσης του καρπού με παρόμοια χαρακτηριστικά και τρόπο εφαρμογής. Όταν οι πλάκες αυτές χρησιμοποιούνται για εσωτερική οστεοσύνθεση είναι απαραίτητο να αφαιρεθούν σχετικά νωρίς, περί τις 12 εβδομάδες μετεγχειρητικά. Νεότερες μελέτες δείχνουν ότι η αφαίρεση του υλικού στις 10 εβδομάδες μπορεί να οδηγήσει σε καλύτερα λειτουργικά αποτελέσματα, χωρίς να τίθεται σε κίνδυνο η πώρωση του κατάγματος [47].

Αντιμετώπιση σύνθετων καταγμάτων με ειδικές πλάκες (Fragment specific Fixation)

Ορισμένα σύνθετα κατάγματα με μεγάλη συντριβή απαιτούν έναν συνδυασμό μικρών ειδικών πλακών χαμηλού προφίλ και τεχνικών ανάλογα με τις ανάγκες σε κάθε μεμονωμένη περίπτωση. Αυτές οι τεχνικές βασίζονται στην εμπειρία του χειρουργού και στο ειδικά σχεδιασμένο υλικό οστεοσύνθεσης για τα μεμονωμένα τεμάχια του κατάγματος και συχνά απαιτούν περισσότερες από μία προσπέλαση (Εικόνα 4).

Συγκριτική εμβιομηχανική μελέτη από τους Dodds και συν. σε σύνθετα κατάγματα τεσσάρων τεμαχίων έδειξε καλά αποτελέσματα σε σχέση με την χρήση εξωτερικής οστεοσύνθεσης [48]. Επιπλέον αναδρομικές κλινικές μελέτες αναφέρουν καλά λειτουργικά αποτελέσματα με μικρό ποσοστό επιπλοκών, ωστόσο συγκριτική προοπτική μελέτη από τους Sammer και συν. έδειξε ότι η χρήση παλαμιαίων ανατομικών πλακών υπερτερεί σε λειτουργικά αποτελέσματα και ποσοστό επιπλοκών, σε σχέση με τη χρήση ειδικών πλακών [49].

Αρθροσκοπικά υποβοηθούμενη εσωτερική οστεοσύνθεση

Η αρθροσκοπικά υποβοηθούμενη εσωτερική οστεοσύνθεση αποτελεί μία ξεχωριστή μέθοδο με εφαρμογή στα ενδάρθρικά κατάγματα τις τελευταίες τρεις δεκαετίες. Παρ'όλα αυτά, δεν έχει καταφέρει να κερδίσει δημοτικότητα ανάμεσα στους χειρουργούς, καθώς πρόκειται για μία χρονοβόρο και τεχνικά απαιτητική μέθοδο με αυξημένο κίνδυνο συνδρόμου διαμερίσματος μετεγχειρητικά.

Έως τώρα, η διεγχειρητική αξιολόγηση της αρθρικής επιφάνειας της κερκίδας στην πλειονότητα των περιπτώσεων γίνεται ακτινοσκοπικά, ωστόσο, αρκε-

τές μελέτες δείχνουν ότι η αρθροσκόπηση υπερτερεί στην αξιολόγηση των ενδάρθρικών καταγμάτων [10,50].

Σε γενικές γραμμές η αρθροσκοπικά υποβοηθούμενη αντιμετώπιση ενδείκνυται σε περιπτώσεις καταγμάτων στυλοειδούς της κερκίδας, κατάγματα τύπου «die punch», κατάγματα με διαταραχή της αρθρικής επαλληλίας άνω των 2 χιλιοστών, οστεοχόνδρινα κατάγματα και κατάγματα τριών ή τεσσάρων τεμαχίων [51].

Συμπεράσματα

Η αντιμετώπιση των καταγμάτων της περιφερικής κερκίδας παραμένει έως σήμερα ένα δυσεπίλυτο πρόβλημα που εξαρτάται πρωτίστως από την κλινική εμπειρία του χειρουργού.

Δυστυχώς δεν υπάρχουν αρκετά επιστημονικά στοιχεία που να συνηγορούν οριστικά υπέρ μιας μεθόδου έναντι μίας άλλης, λόγω έλλειψης βιβλιογραφικών στοιχείων, παρά τον αριθμό των μελετών και ορισμένων μετα-αναλύσεων τα τελευταία χρόνια. Οι λόγοι είναι κυρίως η χρήση διαφορετικών συστημάτων ταξινόμησης, η πληθώρα διαφορετικών τύπων καταγμάτων που συμπεριλαμβάνονται σε αυτές τις μελέτες, οι διαφορετικές τεχνικές και οι τρόποι αξιολόγησης του τελικού αποτελέσματος [5,52,53].

Όσον αφορά στους νεότερους ασθενείς, οι παράμετροι αποδεκτής ανάταξης και οι ενδείξεις για χειρουργική αντιμετώπιση παραμένουν σαφείς, καθώς οποιαδήποτε απόκλιση από αυτές μπορεί να οδηγήσει σε χειρότερα λειτουργικά αποτελέσματα.

Αντιθέτως, ο μεγάλος αριθμός καταγμάτων της περιφερικής κερκίδας στους ηλικιωμένους έχει πλέον δείξει ότι οι ασθενείς αυτοί μπορούν να ανεχτούν μικρού έως μετρίου βαθμού παρεκτόπιση και πλημμελή πώρωση χωρίς αυτές να επιφέρουν σημαντικές αλλαγές στην λειτουργικότητά τους. Ωστόσο, φαίνεται ότι η τάση των τελευταίων ετών οδηγεί στην χειρουργική αντιμετώπιση των καταγμάτων και σε αυτές τις ηλικιακές ομάδες [5].

Συμπερασματικά, η συντηρητική αντιμετώπιση των καταγμάτων της περιφερικής κερκίδας αποτελεί την ιδανική επιλογή για τον μεγαλύτερο αριθμό των περιπτώσεων, οδηγώντας σε καλά λειτουργικά αποτελέσματα. Ωστόσο, η βελτίωση στον σχεδιασμό των υλικών οστεοσύνθεσης και η εκπαίδευση των ορθοπαιδικών στην χρήση τους, έχει δείξει πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα, με μείωση των ποσοστών επιπλοκών και αποκατάσταση της λειτουργικότητας με μικρότερους χρόνους αποθεραπείας.

Correspondence

Dimitrios Skouteris

E-mail: dskouterismd@gmail.com

Αλληλογραφία

Δημήτριος Σκουτέρης

E-mail: dskouterismd@gmail.com

Βιβλιογραφία

1. Levin LS, Rozell JC, Pulos N. Distal radius fractures in the elderly. *J Am Acad Orthop Surg*. 2017;25(3):179-87.
2. Chung KC, Spilson SV. The frequency and epidemiology of hand and forearm fractures in the United States. *J Hand Surg Am* 2001;26(5):908-15
3. Fok MW, Klausmeyer MA, Fernandez DL, et al. Volar plate fixation of intra-articular distal radius fractures: a retrospective study. *J Wrist Surg* 2013;2(3):247-54.
4. Colles A. On the fracture of the carpal extremity of the radius. *N Engl J Med Surg*. 1814;3:368-72.
5. Mauck BM, Swigler CW. Evidence-based review of distal radius fractures. *Orthop Clin North Am*. 2018;49(2):211-22.
6. Barrett-Connor E, Sajjan SG, Siris ES, et al. Wrist fracture as a predictor of future fractures in younger versus older postmenopausal women: results from the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA). *Osteoporos Int* 2008;19(5):607-13.
7. Schousboe JT, Fink HA, Taylor BC, et al. Association between self-reported prior wrist fractures and risk of subsequent hip and radiographic vertebral fractures in older women: a prospective study. *J Bone Miner Res* 2005;20(1):100-6
8. Rikli DA, Regazzoni P. Fractures of the distal end of the radius treated by internal fixation and early function a preliminary report of 20 cases. *J Bone Jt Surg Br*. 1996;78(4):588-92.
9. Rhee PC, Medoff RJ, Shin AY. Complex distal radius fractures: An anatomic algorithm for surgical management. *J Am Acad Orthop Surg*. 2017;25(2):77-88.
10. Rachue PA, Du Toit FJ, Tsolo GK, Khanyile SM, Tladi MJ, Golele SS. Distal radius fractures: current concepts. *SA Orthop J* 2021;20(4):231-239.
11. Poppler LH, Moran SL. Acute distal radioulnar joint instability evaluation and treatment. *Hand Clin*. 2020;36(4):429-41.
12. Adams BD. Effects of radial deformity on distal radioulnar joint mechanics. *J Hand Surg Am* 1993;18(3):492-8.
13. Niver GE, Ilyas AM. Carpal tunnel syndrome after distal radius fracture. *Orthop Clin North Am*. 2012;43(4):521-27.
14. Walenkamp MMJ, Aydin S, Mulders MAM, et al. Predictors of unstable distal radius fractures: A systematic review and meta-analysis. *J Hand Surg Eur Vol*. 2016;41(5):501-15.
15. Trumble T E-Rayhan G.M.-Baratz M E, Principles of Hand Surgery and Therapy, 3rd Edition, by Drs. Thomas E. Trumble, Ghazi M. Rayan, Mark E. Baratz, Jeffrey E. Budoff, and David J. Slutsky, 3rd Edition, 2017
16. Arora S, Grover SB, Batra S, et al. Comparative evaluation of postreduction intra-articular distal radial fractures by radiographs and multidetector computed tomography. *J Bone Joint Surg Am* 2010;92(15):2523-32.
17. Harness NG, Ring D, Zurakowski D, et al. The influence of three-dimensional computed tomography reconstructions on the characterization and treatment of distal radial fractures. *J Bone Joint Surg Am* 2006;88(6):1315-23
18. Andersen DJ, Blair WF, Steyers CM Jr, et al. Classification of distal radius fractures: an analysis of interobserver reliability and intraobserver reproducibility. *J Hand Surg Am* 1996;21(4):574-82
19. Ostergaard PJ, Hall MJ, Rozental TD. Considerations in the treatment of osteoporotic distal radius fractures in elderly patients. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2019;12(1):50-56. <https://doi.org/10.1007/s12178-019-09531-z>.
20. Nana AD, Joshi A, Lichtman DM. Plating of the distal radius. *J Am Acad Orthop Surg* 2005;13(3): 159-71.
21. Handoll HH, Madhok R. Closed reduction

- methods for treating distal radial fractures in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(1):CD003763.
22. Mackenney PJ, McQueen MM, Elton R. Prediction of instability in distal radial fractures. *J Bone Jt Surg*. 2006;88(9):1944-51.
 23. Bong MR, Egol KA, Leibman M, et al. A comparison of immediate postreduction splinting constructs for controlling initial displacement of fractures of the distal radius: a prospective randomized study of long-arm versus short-arm splinting. *J Hand Surg Am* 2006;31(5):766-70
 24. Obert L, Rey PB, Uhring J, et al. Fixation of distal radius fractures in adults: A review. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2013;99(2):216-34.
 25. Venkatesh RB, Maranna GK, Narayanappa RKB. A comparative study between closed reduction and cast application versus percutaneous K-wire fixation for extraarticular fracture distal end of radius. *J Clin Diagnostic Res*. 2016;10(2):RC05-RC09.
 26. Costa ML, Achten J, Parsons NR, et al. Percutaneous fixation with Kirschner wires versus volar locking plate fixation in adults with dorsally displaced fracture of distal radius: Randomised controlled trial. *BMJ*. 2014;349(August):1-10.
 27. Kapandji A. Intra-focal pinning of fractures of the distal end of the radius 10 years later. *Ann Chir Main* 1987;6(1):57-63 [in French].
 28. Barton T, Chambers C, Lane E, et al. Do Kirschner wires maintain reduction of displaced Colles' fractures? *Injury* 2005;36(12):1431-4.
 29. Glickel SZ, Catalano LW, Raia FJ, et al. Long-term outcomes of closed reduction and percutaneous pinning for the treatment of distal radius fractures. *J Hand Surg Am* 2008;33(10):1700-5.
 30. Kreder HJ, Hanel DP, Agel J, et al. Indirect reduction and percutaneous fixation versus open reduction and internal fixation for displaced intra-articular fractures of the distal radius: a randomised, controlled trial. *J Bone Joint Surg Br* 2005;87(6):829-36.
 31. Handoll HH, Vaghela MV, Madhok R. Percutaneous pinning for treating distal radial fractures in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(3):CD006080
 32. Slutsky DJ. External fixation of distal radius fractures. *J Hand Surg Am* 2007;32(10):1624-37.
 33. Bindra RR. Biomechanics and biology of external fixation of distal radius fractures. *Hand Clin* 2005; 21(3):363-73.
 34. Roh YH, Lee BK, Baek JR, et al. A randomized comparison of volar plate and external fixation for intra-articular distal radius fractures. *J Hand Surg Am*. 2015;40(1):34-41. [https:// doi. org/10.1016/j.jhsa.2014.09.025](https://doi.org/10.1016/j.jhsa.2014.09.025)
 35. Margaliot Z, Haase SC, Kotsis SV, et al. A meta-analysis of outcomes of external fixation versus plate osteosynthesis for unstable distal radius fractures. *J Hand Surg Am* 2005;30(6):1185-99.
 36. Alluri RK, Hill JR, Ghiassi A. Distal radius fractures: Approaches, indications, and techniques. *J Hand Surg Am*. 2016;41(8):845-54.
 37. Levin SM, Nelson CO, Botts JD, et al. Biomechanical evaluation of volar locking plates for distal radius fractures. *Hand*. 2008;3(1):55-60.
 38. Protais MAM, Miquel OHA, Binder AC. Systematic use of short unicortical epiphyseal locking screws versus full - length unicortical locking screws in distal radius fracture volar plating: A prospective and comparative study. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2021. Online ahead of print.
 39. Orbay JL. The treatment of unstable distal radius fractures with volar fixation. *Hand Surg* 2000;5(2): 103-12.
 40. Karantana A, Downing ND, Forward DP, et al. Surgical treatment of distal radial fractures with a volar locking plate versus conventional percutaneous methods: a randomized controlled trial. *J Bone Joint Surg Am* 2013;95(19):1737-44.
 41. Wilson J, Viner JJ, Johal KS, Woodruff MJ. Volar locking plate fixations for displaced distal radius fractures: An evaluation of complications and radiographic outcomes. *Hand* 2018;13(4):466-72.
 42. Johnson NA, Cutler L, Dias JJ, et al. Complications after volar locking plate fixation of distal radius fractures. *Injury*. 2014;45(3):528-33.
 43. Asadollahi S, Keith PPA. Flexor tendon

- injuries following plate fixation of distal radius fractures: A systematic review of the literature. *J Orthopaed Traumatol*. 2013;14(4):227-34.
44. Lutsky K, Boyer M, Goldfarb C. Dorsal locked plate fixation of distal radius fractures. *J Hand Surg*. 2013;38(7):1414-22.
45. Wei J, Yang TB, Luo W, et al. Complications following dorsal versus volar plate fixation of distal radius fracture: A meta-analysis. *J Int Med Res*. 2013;41(2):265-75.
46. Spiteri M, Ng W, Matthews J, et al. Three year review of dorsal plating for complex intra-articular fractures of the distal radius. *J Hand Surg Asian Pac Vol*. 2018;23(2):221-26.
47. Henry TW, Tulipan JE, McEntee RM, Beredjiklian PK. Early Retrieval of Spanning Plates used for Fixation of Complex Fractures of the Distal Radius. *J Wrist Surg* 2021;10:229–233.
48. Dodds SD, Cornelissen S, Jossan S, et al. A biomechanical comparison of fragment specific fixation and augmented external fixation for intra-articular distal radius fractures. *J Hand Surg Am* 2002;27(6):953–64
49. Sammer DM, Fuller DS, Kim HM, et al. A comparative study of fragment-specific versus volar plate fixation of distal radius fractures. *Plast Reconstr Surg* 2008;122(5):1441–50.
50. Abe Y, Yoshida K, Tominaga Y. Less invasive surgery with wrist arthroscopy for distal radius fracture. *J Orthop Sci*. 2013;18(3):398-404.
51. Shkolnikova J, Harvey J. Wrist arthroscopy in the management of distal radius fractures. *Ann Jt*. 2018;3(77):1-13.
52. Andersen DJ, Blair WF, Steyers CM Jr, et al. Classification of distal radius fractures: an analysis of interobserver reliability and intraobserver reproducibility. *J Hand Surg Am* 1996;21(4):574–82.
53. Kural C, Sungur I, Kaya I, et al. Evaluation of the reliability of classification systems used for distal radius fractures. *Orthopedics* 2010;33(11):801.

Ποια η διάγνωση και θεραπεία; Γυναίκα 75 ετών με κάταγμα μηριαίου

ΑΙΚ. ΜΠΑΒΕΛΟΥ¹, Α.Φ. ΜΑΥΡΟΓΕΝΗΣ²

¹Γενικό Νοσοκομείο Παίδων Πατρών «Καραμανδάνειο», Ελλάδα

²Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή, Αθήνα, Ελλάδα

What is the diagnosis and treatment? A 75 year old woman with a femoral fracture

E. BAVELOU¹, A.F. MAVROGENIS²

¹Pediatric General Hospital of Patras "Karamandaneio", Greece

²National and Kapodistrian University of Athens, School of Medicine, Athens, Greece

Γυναίκα 75 ετών διακομίσθηκε με ασθενοφόρο ΕΚΑΒ στο Τμήμα Επειγόντων της Ορθοπαιδικής κλινικής, μετά από αναφερόμενη πτώση εξ' ιδίου ύψους και αδυναμία φόρτισης του δεξιού κάτω άκρου. Μετά από κλινικό και ακτινολογικό έλεγχο διαπιστώθηκε κάταγμα του δεξιού μηριαίου (Εικόνα 1). Κατά τη λήψη του ιστορικού η ασθενής ανέφερε ότι πάσχει από οστεοπόρωση, διαγνωσθείσα προ 12 ετών, όταν είχε υποστεί κάταγμα του εγγύς βραχιονίου δεξιά, μετά από παρόμοια πτώση. Τότε το κάταγμα είχε αντιμετωπιστεί συντηρητικά με πολύ καλά αποτελέσματα και είχε ακολουθήσει πλήρης εργαστηριακός και απεικονιστικός έλεγχος, συμπεριλαμβανομένων ακτινογραφιών της σπονδυλικής στήλης και DXA scan (dual energy X-ray absorptiometry scan). Ο έλεγχος είχε δείξει οστεοπόρωση και η ασθενής είχε ξεκινήσει αγωγή με αλενδρονικό οξύ και βιταμίνη D (70mg και 2800IU αντίστοιχα, εβδομαδιαία), τα οποία ελάμβανε έως σήμερα. Η ασθενής λαμβάνει επίσης αντιπερτασική αγωγή και δεν αναφέρει άλλη συννοσηρότητα, πέραν αυτών. Προ της πτώσης κινούνταν χωρίς βοηθήματα και εξασκούσε τις καθημερινές της δραστηριότητες χωρίς ενοχλήσεις.

Η μελέτη των ακτινογραφιών ανέδειξε συγκεκριμένα χαρακτηριστικά του κατάγματος (Εικόνα 1). Το κάταγμα ανευρίσκεται στην ανώτερη περιοχή της δι-

άφυσης του μηριαίου και χαρακτηρίζεται από εγκάρσια καταγματική γραμμή από έξω προς τα έσω, όπου ο φλοιός ελέγχεται παχυσμένος και η καταγματική γραμμή μετατρέπεται σε βραχεία λοξή. Ο τύπος αυτός του κατάγματος δεν είναι χαρακτηριστικός των τυπικών καταγμάτων στο μηριαίο και η οριζόντια καταγματική γραμμή σε συνδυασμό με την πάχυνση του φλοιού αποδίδεται πρωτίστως σε άτυπο κάταγμα μηριαίου.

Η ασθενής υποβλήθηκε σε κλειστή ανάταξη και οστεοσύνθεση με ενδομυελική ήλωση (Εικόνα 2). Μετεγχειρητικά ήταν σε καλή γενική κατάσταση και άρχισε να κινητοποιείται με περιπατητήρα άμεσα μετεγχειρητικά. Έξι μήνες μετεγχειρητικά, η πώρωση του κατάγματος ελέγχεται καλή και η ασθενής κινητοποιείται πλέον χωρίς βοηθήματα.

Συζήτηση

Η οστεοπόρωση είναι συστηματική σκελετική νόσος, χαρακτηριζόμενη από ελαττωμένη οστική μάζα και διαταραχή της μικροαρχιτεκτονικής των οστών, με συνέπεια την αυξημένη ευθραυστότητα των οστών και την αύξηση της πιθανότητας κατάγματος [1].

Η θεραπεία με διφωσφονικά είναι βασικό εργαλείο στη θεραπεία της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης. Τα διφωσφονικά αναστέλλουν την οστική απορ-



Εικ. 1. Προσθιοπίσθια ακτινογραφία δεξιού μηριαίου δείχνει κάταγμα της διάφυσης, με μορφολογία άτυπου κατάγματος.

ρόφηση, προκαλώντας απόπτωση των οστεοκλαστών, με συνέπεια τη μείωση της απώλειας οστικής μάζας. Πολλές μελέτες έχουν δείξει την αποτελεσματικότητά τους, αναφέροντας αύξηση της οστικής πυκνότητας και μείωση του κινδύνου για κατάγματα ισχίου και σπονδυλικής στήλης από 40 έως και 70% [2,3]. Ωστόσο, η μακροχρόνια χρήση τους μπορεί να προκαλέσει επιπλοκές. Μελέτες έχουν δείξει ότι η παρατεταμένη χορήγηση αλενδρονικού οξέος μπορεί να προκαλέσει άτυπα κατάγματα του μηριαίου [4,5].

Η American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR) αναθεώρησε τον ορισμό των άτυπων καταγμάτων μηριαίου το 2013, όταν και ανέφερε ότι για να θεωρηθεί ένα κάταγμα άτυπο θα πρέπει να εντοπίζεται στη διάφυση του μηριαίου από μόλις περιφερικά του ελάσσονα τροχαντήρα έως και εγγύτερα των μη-



Εικ. 2. Προσθιοπίσθια ακτινογραφία δεξιού μηριαίου μετεγχειρητικά, μετά από κλειστή ανάταξη και οστεοσύνθεση με ενδομυελική ήλωση.

ριαίων κονδύλων. Θα πρέπει επίσης να πληροί τουλάχιστον 4 από τα 5 κύρια κριτήρια, δηλαδή το κάταγμα να είναι αποτέλεσμα καθόλου ή ελάσσονος τραυματισμού μετά από πτώση εξ' ιδίου ή και χαμηλότερου ύψους, ή/και η καταγματική γραμμή να ξεκινά από τον έξω φλοιό εγκάρσια προς τον έσω όπου μπορεί να γίνεται λοξή, ή/και πλήρη κατάγματα να εκτείνονται και στους δύο φλοιούς και πιθανά να καταλήγουν σε έσω παρασχίδα, ενώ ατελή κατάγματα να περιλαμβάνουν μόνο τον έξω φλοιό, ή/και το κάταγμα να έχει ελάχιστη ή καθόλου συντριβή, ή/και να υπάρχει τοπική πάχυνση του περιosteού ή του ενδοστέου του έξω φλοιού (παραμόρφωση δίκην ράμφους). Άλλα ελάσσονα κριτήρια, τα οποία δεν είναι προαπαιτούμενα για τον ορισμό, αλλά πολλές φορές σχετίζονται με άτυπα μηριαία κατάγματα, είναι η γενικευμένη πάχυνση των φλοιών των μηριαίων διαφύσεων, τα ετερόπλευρα ή αμφοτερόπλευρα πρόδρομα συμπτώματα, όπως ο αμβλύς πόνος στο ισχίο ή τον μηρό, τα αμφοτερό-

πλευρα ατελή ή πλήρη κατάγματα διάφυσης μηριαίου και η καθυστερημένη πώρωση. Επίσης, αποκλείονται από τον ορισμό κατάγματα του αυχένα του μηριαίου, διατροχαντήρια κατάγματα με υποτροχαντήρια επέκταση, περιπροθετικά κατάγματα και παθολογικά κατάγματα που σχετίζονται με πρωτοπαθείς ή μεταστατικούς όγκους των οστών, ή διάφορες οστικές νόσους όπως νόσο Paget, ινώδης δυσπλασία κ.ά. [6].

Μία μελέτη από την Δανία ανέφερε ότι ο αυξημένος κίνδυνος για υποτροχαντήρια κατάγματα ή κατάγματα διάφυσης μηριαίου με τη χρήση αλενδρονικού οξέος μπορεί να οφείλεται στην οστεοπόρωση καθ' εαυτή και όχι αποκλειστικά στη χρήση αλενδρονικού οξέος. Τα ευρήματά τους δεν επιβεβαιώνουν τη θεωρία ότι τα υποτροχαντήρια κατάγματα ή τα κατάγματα της διάφυσης μηριαίου με τη χρήση αλενδρονικού οξέος συνέβαιναν συχνότερα από τα τυπικά οστεοπορωτικά κατάγματα [7]. Μία άλλη μελέτη από τους Black και συνεργάτες όπου μελετήθηκαν 196,129 γυναίκες ηλικίας άνω των 50 ετών, με 277 άτυπα κατάγματα, συμπέρανε ότι ο κίνδυνος για άτυπα κατάγματα μηριαίου αυξανόταν με την μακροχρόνια χρήση διφωσφωνικών, ειδικά για χρόνο άνω των 5 ετών και μειωνόταν ραγδαία μετά τη διακοπή τους. Επίσης διαπίστωσαν ότι οι Ασιάτες είχαν υψηλότερο κίνδυνο από

τους Καυκάσιους. Ωστόσο, ο απόλυτος κίνδυνος για άτυπα κατάγματα παρέμενε πολύ χαμηλός, συγκριτικά με τη μείωση των καταγμάτων ισχίου και άλλων από τη θεραπεία με διφωσφωνικά [8].

Η θεραπεία των άτυπων καταγμάτων του μηριαίου είναι χειρουργική, κυρίως με ενδομυελική ήλωση ή (σπανιότερα) με εσωτερική οστεοσύνθεση με πλάκα και βίδες, ανάλογα με την εντόπιση και την γενική κατάσταση του ασθενούς. Πολλά άτυπα κατάγματα του μηριαίου μπορεί να είναι ατελή και σε αυτά προτείνεται τις περισσότερες φορές προφυλακτική ενδομυελική ήλωση, ειδικά αν οι ασθενείς παρουσιάζουν συμπτώματα και υπάρχει εγκάρσια καταγματική γραμμή που εκτείνεται σε >50% του έξω φλοιού στις ακτινογραφίες [9].

Συμπερασματικά, τα άτυπα κατάγματα μηριαίου φαίνεται να σχετίζονται με τη μακροχρόνια χρήση διφωσφωνικών, αλλά ο κίνδυνος για αυτά δεν ξεπερνά τα οφέλη από τη χρήση των διφωσφωνικών στη μείωση των οστεοπορωτικών καταγμάτων. Οφείλουμε, ωστόσο, να τα λαμβάνουμε υπόψη όταν αντιμετωπίζουμε ασθενείς με οστεοπόρωση και μακροχρόνια αγωγή με άλγος φόρτισης και χαρακτηριστικά ακτινολογικά ευρήματα, ώστε να δράσουμε προφυλακτικά εν όψει επαπειλούμενου κατάγματος μηριαίου.

Correspondence

Cathy Bavelou

E-mail: bavcathy@gmail.com

Αλληλογραφία

Αικατερίνη Μπαβέλου

E-mail: bavcathy@gmail.com

Βιβλιογραφία

1. Οδηγίες Διάγνωσης και Θεραπείας της Οστεοπόρωσης-2025, Ελληνική Εταιρεία Μελέτης Μεταβολισμού των Οστών (EEMMO)
2. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Lancet 1996; 348:1535-41.
3. Eastell R, Rosen CJ, Black DM, Cheung AM, Murad MH, Shoback D. Pharmacological management of osteoporosis in postmenopausal women: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2019;104: 1595-622.
4. Goh SK, Yang KY, Koh JSB, et al. Subtrochanteric insufficiency fractures in patients on alendronate therapy. Singapore General Hospital. J Bone Joint Surg (Br) 2007; 89-B, 349-53.
5. Lenart BA, Lorch DG, Lane JM, et al. Atypical Fractures of the Femoral Diaphysis in Postmenopausal Women Taking Alendronate. Weill Cornell Medical College. N ENGL J MED 2008; 358, 12.
6. Shane E et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: second report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. J Bone Miner Res. 2014 Jan; 29(1):1-23. doi: 10.1002/jbmr.1998.
7. Abrahamsen B. Subtrochanteric and Diaphyseal Femur Fractures in Patients Treated with Alendronate: A Register-Based National Cohort Study. Journal of Bone and Mineral Research; 2008 Dec; Published online 10.1359/

- jbmr.081247.
8. Black DM et al. Atypical Femur Fracture Risk versus Fragility Fracture Prevention with Bisphosphonates. *N Engl J Med.* 2020 Aug 20;383(8):743-753. doi: 10.1056/NEJMoa1916525.
 9. Rudran Bet al. Current concepts in the management of bisphosphonate associated atypical femoral fractures. *World J Orthop.* 2021 Sep 18;12(9):660-671. doi: 10.5312/wjo.v12.i9.660.

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 Σύσταξης του περιοδικού ή από άλλο πρόσωπο μετά από σχετική ανάθεση από το Διευθυντή Σύσταξης, 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.

Κοιτί: 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.

Περίληψεις, 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 Σύνταξης.