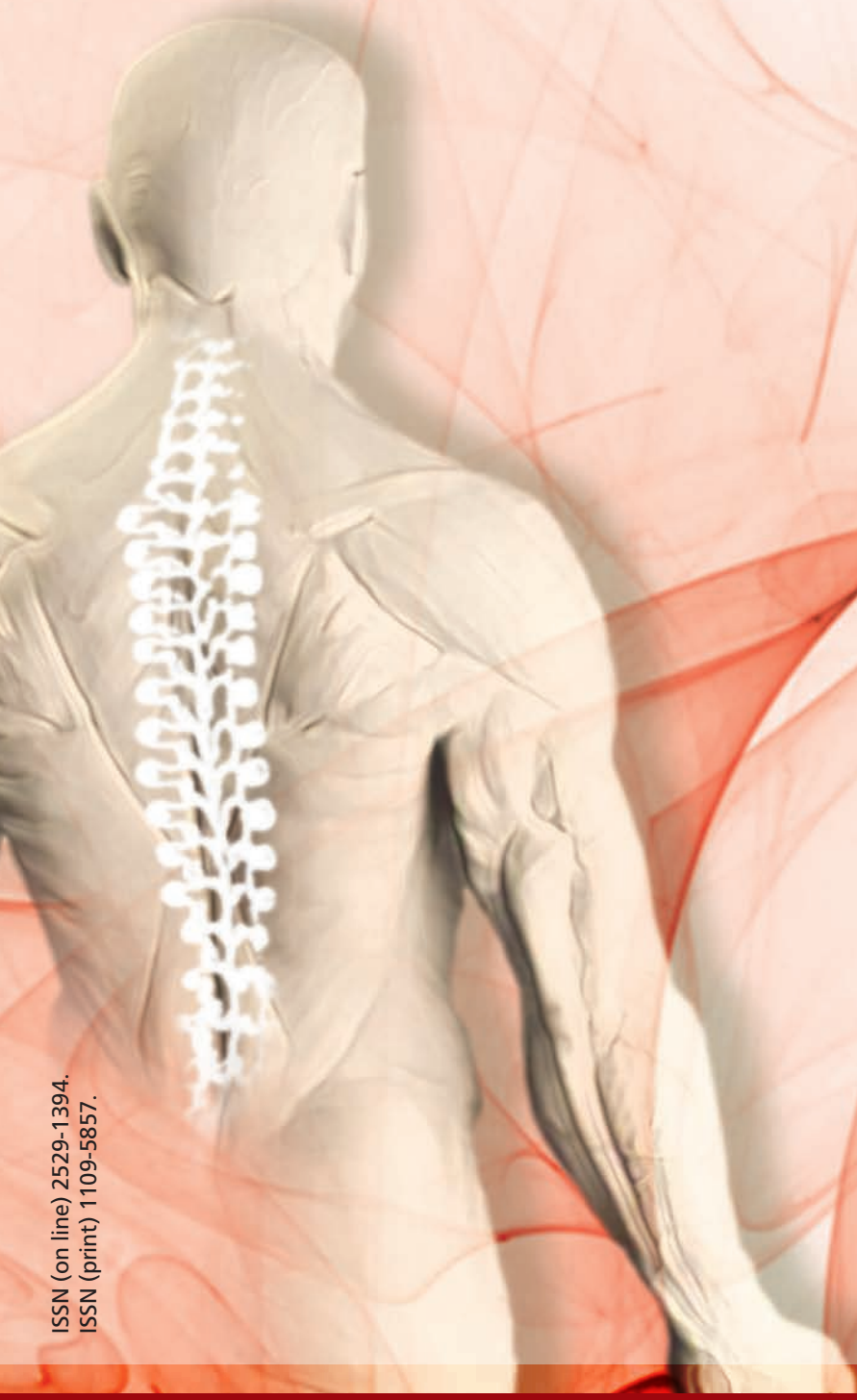
Επίσημη Έκδοση του Ελληνικού Ιδρύματος Οστεοπόρωσης (ΕΛ.Ι.ΟΣ.)

Σκελετική Υγεία



Εκδότης
Διευθυντής Σύνταξης
Ι. Παπαναστασίου

Υπεύθυνη ύλης
Επιμέλεια έκδοσης
Σ. Ρίζου

Συντακτική ομάδα
Κ. Αθανασόπουλος
Α. Δέδε
Ι. Διονυσιώτης
Χ. Ζαφείρης
Ά. Κανδύλη
Ε. Κασσή
Α. Κατσαλήρα
Γ. Λάμπρου
Γ. Λυρίτης
Β. Μήτσης
Ν. Παπαϊωάννου
Κ. Σταθόπουλος
Ι. Τριανταφυλλόπουλος
Γ. Τροβάς

ISSN (on line) 2529-1394.
ISSN (print) 1109-5857.

Τόμος 16ος, Τεύχος 1ο
Ιανουάριος-Μάρτιος 2017

Το ξέρεις ότι 1 στις 3 γυναίκες* θα εμφανίσει οστεοπόρωση;

* Σε ηλικία άνω των 50 ετών, σύμφωνα με το Διεθνές Ίδρυμα Οστεοπόρωσης

Γι' αυτό, κάνε σήμερα κάτι πραγματικά καλό για σένα.

Το ΝΟΥΝΟΥ Calciplus περιέχει το μοναδικό συνδυασμό επιπλέον ασβεστίου, μαγνησίου και βιταμίνης D, που συμβάλλει στην καλή υγεία των οστών. Δύο ποτήρια ΝΟΥΝΟΥ Calciplus καλύπτουν το 100% των καθημερινών σου αναγκών σε ασβέστιο και βιταμίνη D. Γι' αυτό, κάνε σήμερα κάτι πραγματικά καλό για σένα: Απόλαυσε ΝΟΥΝΟΥ Calciplus!

ΝΟΥΝΟΥ® Calciplus

Γερή, ως το κόκκαλο.

Επίσημος χορηγός
του Ελληνικού Συλλόγου Υποστήριξης Ασθενών με Οστεοπόρωση και του Ελληνικού Ιδρύματος Οστεοπόρωσης

Πεταλούδα
σύλλογος σκελετικής υγείας

ΕΛΙΟΣ Ελληνικό Ίδρυμα Οστεοπόρωσης

Binosto®

70 mg αναβράζοντα δισκία

Alendronic acid

Το 1ο και μοναδικό ΡΥΘΜΙΣΤΙΚΟ ΔΙΑΛΥΜΑ ΔΙΦΩΣΦΟΝΙΚΟΥ[1]

Galenica

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και Αναφέρετε
ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για
ΟΛΑ τα φάρμακα
Συμπληρώνοντας την « ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ»

Ελευθερίας 4, 14564, Κηφισιά. Τηλ. : 210 5281700
Επιστημονικό Τμήμα: τηλ.: 210 5281731
Τμήμα Φαρμακοεπαγρύπνησης: τηλ.: 210 5281805

Η ΠΧΠ εσωκλείεται σε άλλη σελίδα του εντύπου.

1. IMS, Mo5B3 BISPHOSPH OSTEOPOROSIS, 04/16

6.2016/BNSTO KTX.1

Binosto® ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

70 mg αναβράζοντα δισκία
Alendronic acid

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ: Binosto 70 mg αναβράζοντα δισκία **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:** Κάθε αναβράζον δισκίο περιέχει 70 mg αλενδρονικού οξέος ως 91,37 mg αλενδρονάτης νατριούχου τριϋδρικής. Έκδοχα: κάθε αναβράζον δισκίο περιέχει 602,54 mg νατρίου. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1. **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ:** Αναβράζον δισκίο. Λευκά έως υπόλευκα στρογγυλά αναβράζοντα δισκία διαμέτρου 25 mm, με επίπεδες όψεις και λοξοτομημένες άκρες. Μετά τη διάλυση το διάλυμα έχει pH από 4.8 – 5.4. **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ. 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις:** Θεραπεία της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης. Το Binosto 70 mg μειώνει τον κίνδυνο των καταγμάτων της σπονδυλικής στήλης και του ισχίου. **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης:** Δοσολογία. Η συνιστώμενη δόση είναι ένα αναβράζον δισκίο 70 mg χορηγούμενο μία φορά την εβδομάδα. Πρέπει να συστήνεται στους ασθενείς εάν παραλείψουν μία δόση Binosto 70 mg, να λάβουν ένα αναβράζον δισκίο το πρωί μετά που θα το θυμηθούν. Δεν πρέπει να λάβουν δύο αναβράζοντα δισκία την ίδια ημέρα, αλλά πρέπει να επιστρέψουν στη λήψη ενός αναβράζοντος δισκίου μία φορά την εβδομάδα, όπως είχαν προγραμματιστεί αρχικά στην ημέρα επιλογής τους. Η βέλτιστη διάρκεια της θεραπείας με διφωσφονικά για την οστεοπόρωση δεν έχει ακόμα εξακριβωθεί. Η ανάγκη συνεχούς θεραπείας πρέπει να επαναξιολογείται περιοδικά με βάση το όφελη και τους πιθανούς κινδύνους του Binosto για κάθε ασθενή ξεχωριστά, ειδικά μετά από 5 ή περισσότερα έτη χρήσης. *Παιδιατρικός πληθυσμός:* Η νατριούχος αλενδρονάτη δεν ενδείκνυται για χρήση σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών λόγω ανεπαρκών δεδομένων ασφάλειας και αποτελεσματικότητας σε καταστάσεις που σχετίζονται με παιδιατρική οστεοπόρωση (βλ. επίσης παράγραφο 5.1). *Χρήση στους ηλικιωμένους:* Σε κλινικές μελέτες δεν εμφανίσθηκε διαφορά σχετιζόμενη με την ηλικία όσον αφορά το προφίλ αποτελεσματικότητας ή ασφάλειας της αλενδρονάτης. Γι' αυτόν τον λόγο δεν χρειάζεται αναπροσαρμογή της δοσολογίας για τους ηλικιωμένους. *Χρήση σε νεφρική δυσλειτουργία.* Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ρυθμό σπειραματικής διήθησης (GFR) μεγαλύτερο από 35 ml/min. Η αλενδρονάτη δεν ενδείκνυται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία όπου ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR) είναι μικρότερος από 35 ml/min, λόγω έλλειψης εμπειρίας. Τρόπος χορήγησης. Για την επίτευξη επαρκούς απορρόφησης της αλενδρονάτης: Το Binosto 70 mg πρέπει να λαμβάνεται τουλάχιστον 30 λεπτά πριν το πρώτο γεύμα ή ρόφημα ή φαρμακευτικό προϊόν της ημέρας, μόνο με νερό βρύσης. Άλλα ροφήματα (συμπεριλαμβανομένου και του μεταλλικού νερού), τροφές και ορισμένα φαρμακευτικά προϊόντα είναι πιθανόν να μειώσουν την απορρόφηση της αλενδρονάτης (βλέπε παράγραφο 4.5). *Για τη διευκόλυνση της μετάβασης στο στομάχι και συνεπώς για τη μείωση της πιθανότητας τοπικού και οισοφαγικού ερεθισμού/ανεπιθύμητων ενεργειών (βλέπε παράγραφο 4.4):* • Το Binosto 70 mg πρέπει να λαμβάνεται μόνο στην αρχή της ημέρας διαλυμένο σε μισό ποτήρι νερό βρύσης (όχι λιγότερο από 120 ml ή 4.2 fl.oz.). Διαλύοντας το δισκίο στο νερό προκύπτει ένα ρυθμιστικό διάλυμα με pH 4.8-5.4. Το ρυθμιστικό διάλυμα πρέπει να πίνεται, μόλις έχει παύσει ο ήχος από τον αναβρασμό και το αναβράζον δισκίο έχει πλήρως διαλυθεί δίνοντας ένα διαυγές, άχρωμο, ρυθμιστικό διάλυμα, το οποίο συνοδεύεται από τουλάχιστον 30 ml (ένα έκτο του ποτηριού) νερό βρύσης. Μπορεί να ληφθεί επιπλέον νερό βρύσης. • Οι ασθενείς δεν πρέπει να καταπίνουν το αναβράζον δισκίο αδιάλυτο, δεν πρέπει να μασούν το αναβράζον δισκίο ή να αφήνουν το αναβράζον δισκίο να διαλυθεί στο στόμα τους λόγω κινδύνου στοματοφαρυγγικού ερεθισμού (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.8). • Εάν το δισκίο δεν διαλυθεί τελείως, το ρυθμιστικό διάλυμα μπορεί να ανακατευθεί μέχρις ότου γίνει διαυγές και άχρωμο. • Οι ασθενείς δεν πρέπει να ξαπλώνουν μέχρι να λάβουν το πρώτο φαγητό της ημέρας, το οποίο πρέπει να λαμβάνεται τουλάχιστον 30 λεπτά αφού πιούν το πόσιμο διάλυμα. • Οι ασθενείς δεν πρέπει να ξαπλώνουν για τουλάχιστον 30 λεπτά αφού πιούν το πόσιμο διάλυμα. • Το Binosto 70 mg δεν πρέπει να λαμβάνεται κατά την κατάκλιση ή πριν την έγερση από το κρεβάτι. • Το Binosto 70 mg μπορεί να δοθεί σε ασθενείς οι οποίοι δεν είναι σε θέση ή δεν επιθυμούν να καταπιούν δισκία. Οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν συμπληρωματική ποσότητα ασβεστίου και βιταμίνης D, εάν η πρόσληψή τους με τη διατροφή είναι ανεπαρκής (βλέπε παράγραφο 4.4). Το Binosto 70 mg δεν έχει μελετηθεί για τη θεραπεία οστεοπόρωσης προκληθείσας από γλυκοκορτικοειδή. **4.3 Αντενδείξεις:** • Υπερευαισθησία στην αλενδρονάτη ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. • Ανωμαλίες του οισοφάγου και άλλοι παράγοντες οι οποίοι επιβραδύνουν την οισοφαγική κένωση, όπως στένωση ή αχαλασία. • Αδυναμία της ασθενούς να παραμένει όρθια ή να κάθεται σε όρθια στάση για τουλάχιστον 30 λεπτά. • Υπασβεστιαιμία. • Βλέπε επίσης παράγραφο 4.4. **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση:** Η αλενδρονάτη μπορεί να προκαλέσει τοπικό ερεθισμό του βλεννογόνου του ανώτερου γαστρεντερικού συστήματος. Λόγω της πιθανότητας επιδείνωσης της υποκείμενης νόσου, πρέπει να δίνεται προσοχή όταν χορηγείται αλενδρονάτη σε ασθενείς που παρουσιάζουν ενεργά προβλήματα στο ανώτερο γαστρεντερικό, όπως δυσφαγία, οισοφαγική νόσο, γαστρίτιδα, δωδεκαδακτυλίτιδα, έλκη ή σε ασθενείς με πρόσφατο ιστορικό (1 έτους) μείζονος πάθησης του γαστρεντερικού όπως πεπτικό έλκος ή ενεργό γαστρεντερική αιμορραγία ή σε ασθενείς στους οποίους έχει γίνει χειρουργική επέμβαση του ανώτερου γαστρεντερικού τμήματος εκτός από πυλωροπλαστική (βλέπε παράγραφο 4.3). Σε ασθενείς με γνωστό οισοφάγο Barrett, οι θεράποντες ιατροί πρέπει να αξιολογούν τα οφέλη και τους πιθανούς κινδύνους της αλενδρονάτης για τον κάθε ασθενή ξεχωριστά. Οισοφαγικές αντιδράσεις (μερικές φορές σοβαρές και οι οποίες απαιτούν εισαγωγή στο νοσοκομείο), όπως οισοφαγίτιδα, οισοφαγικές διαβρώσεις και οισοφαγικά έλκη, σπάνια ακολουθούμενες από οισοφαγική στένωση, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λάμβαναν αλενδρονάτη. Οι γιατροί πρέπει συνεπώς να είναι σε ετοιμότητα για οποιαδήποτε σημεία ή συμπτώματα που υποδηλώνουν πιθανή οισοφαγική αντίδραση και πρέπει να συστήνεται στους ασθενείς να διακόπτουν την αλενδρονάτη και να ζητούν ιατρική συμβουλή εάν παρουσιάσουν συμπτώματα οισοφαγικού ερεθισμού όπως δυσφαγία, άλγος κατά την κατάποση ή οπισθοστερνικό άλγος, εμφάνιση ή επιδείνωση αισθήματος καύσου. Ο κίνδυνος για σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες στον οισοφάγο εμφανίζεται αυξημένος σε ασθενείς που δεν λαμβάνουν την αλενδρονάτη σύμφωνα με τον ενδεδειγμένο τρόπο και/ή που συνεχίζουν να λαμβάνουν την αλενδρονάτη αφότου έχουν εμφανίσει συμπτώματα ενδεικτικά οισοφαγικού ερεθισμού. Είναι πολύ σημαντικό να παρέχονται πλήρεις και κατανοητές στον ασθενή οδηγίες για τον τρόπο χορήγησης (βλέπε παράγραφο 4.2). Στους ασθενείς πρέπει να δίνεται η πληροφορία ότι η αδυναμία τήρησης αυτών των οδηγιών μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο πρόκλησης προβλημάτων στον οισοφάγο. Παρόλο που δεν παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος κατά την διάρκεια εκτεταμένων κλινικών μελετών που πραγματοποιήθηκαν με δισκία αλενδρονάτης, έχουν υπάρξει σπάνιες αναφορές (μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου) για γαστρικά και δωδεκαδακτυλικά έλκη, μερικά εκ των οποίων ήταν σοβαρά και με επιπλοκές. Έχει αναφερθεί οστεονέκρωση της γνάθου, που σχετίζεται γενικά με την εξαγωγή οδόντων και/ή με τοπική λοίμωξη (συμπεριλαμβανομένης της οστεομυελίτιδας), σε ασθενείς με καρκίνο οι οποίοι λαμβάνουν θεραπευτικά σχήματα που συμπεριλαμβάνουν πρωτίστως ενδοφλέβια χορήγηση διφωσφονικών. Πολλοί από αυτούς τους ασθενείς ελάμβαναν επίσης χημειοθεραπεία και κορτικοστεροειδή. Οστεονέκρωση της γνάθου έχει επίσης αναφερθεί σε ασθενείς με οστεοπόρωση οι οποίοι λαμβάνουν από του στόματος διφωσφονικά. Οι ακόλουθοι παράγοντες κινδύνου πρέπει να λαμβάνονται υπόψη όταν εξετάζεται ο κίνδυνος ενός ασθενούς για εμφάνιση οστεονέκρωσης της γνάθου: • δραστικότητα διφωσφονικών (υψηλότερη για το ζολεδρονικό οξύ), οδός χορήγησης (βλέπε παραπάνω) και συσσωρευτική δόση. • καρκίνος, χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία, κορτικοστεροειδή, κάπνισμα. • ιστορικό οδοντικής νόσου, ανεπαρκής στοματική υγιεινή, περιοδοντική νόσος, επεμβατικές οδοντιατρικές διεργασίες και κακώς τοποθετημένες οδοντοστοιχίες. Σε ασθενείς με μη ικανοποιητική οδοντική κατάσταση, πρέπει να γίνεται οδοντιατρική εξέταση με κατάλληλη προληπτική οδοντιατρική παρέμβαση πριν από τη θεραπεία με διφωσφονικά. Ενόσω αυτοί οι ασθενείς βρίσκονται σε θεραπεία, πρέπει να αποφεύγονται, εάν είναι δυνατόν οι επεμβατικές οδοντιατρικές διεργασίες. Στους ασθενείς οι οποίοι παρουσίασαν οστεονέκρωση της γνάθου, ενώ ελάμβαναν θεραπεία με διφωσφονικά, η οδοντιατρική χειρουργική επέμβαση μπορεί να επιδεινώσει την κατάσταση. Για τους ασθενείς στους οποίους απαιτούνται οδοντιατρικές διεργασίες, δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία, τα οποία να υποστηρίζουν εάν η διακοπή της θεραπείας με διφωσφονικά μειώνει τον κίνδυνο οστεονέκρωσης της γνάθου. Η κλινική κρίση του θεράποντα ιατρού θα οδηγήσει στο θεραπευτικό σχήμα για κάθε ασθενή, με βάση εξατομικευμένη αξιολόγηση οφέλους/κινδύνου. Κατά τη διάρκεια θεραπείας με διφωσφονικά, όλοι οι ασθενείς πρέπει να παρακινούνται να διατηρούν καλή στοματική υγιεινή, να κάνουν συστηματικά οδοντικές εξετάσεις και να αναφέρουν οποιαδήποτε στοματικά συμπτώματα όπως οδοντική κινητικότητα, πόνο ή πρήξιμο. Άλγος των οστών, των αρθρώσεων και/ή μυϊκό άλγος έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν διφωσφονικά. Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, αυτά τα συμπτώματα σπάνια ήταν σοβαρά και/ή επιφέροντα αναπηρία (βλέπε παράγραφο 4.8). Ο χρόνος έναρξης των συμπτωμάτων κυμαινόταν από μία ημέρα έως αρκετούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας. Οι περισσότεροι ασθενείς είχαν ανακουφισθεί από τα συμπτώματα μετά τη διακοπή της θεραπείας. Μία υποομάδα παρουσίασε επανεμφάνιση των συμπτωμάτων, όταν επαναχορηγήθηκε θεραπεία με το ίδιο φάρμακο ή με άλλο διφωσφονικό. *Άτυπα κατάγματα του μηριαίου οστού.* Στη θεραπεία με διφωσφονικά έχουν αναφερθεί άτυπα υποτροχαντήρια και διαφυσιακά μηριαία κατάγματα, πρωτίστως σε ασθενείς που λαμβάνουν μακροχρόνια θεραπεία για την οστεοπόρωση. Αυτά τα εγκάρσια ή κοντά λοξά κατάγματα μπορούν να συμβούν οπουδήποτε κατά μήκος του μηριαίου οστού από ακριβώς κάτω από τον ελάσσονα τροχαντήρα έως ακριβώς πάνω από το υπερκονδύλιο εξόγκωμα. Τα κατάγματα αυτά συμβαίνουν επί ελαχίστου ή επί απουσίας τραύματος και ορισμένοι ασθενείς παρουσιάζουν άλγος στο μηρό ή στη βουβωνική χώρα, συχνά σχετιζόμενο με τα απεικονιστικά χαρακτηριστικά κατάγματος λόγω υπερβολικής επιβάρυνσης, εβδομάδες ή μήνες πριν από την πλήρη εμφάνιση μηριαίου κατάγματος. Τα κατάγματα ήταν συχνά αμφοτερόπλευρα. Συνεπώς θα πρέπει να αξιολογηθεί και ο αντίπλευρος μηρός σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με διφωσφονικά, οι οποίοι έχουν υποστεί κάταγμα της διάφυσης του μηριαίου. Έχει αναφερθεί επίσης ανεπαρκής ίαση αυτών των καταγμάτων. Διαρκούσης της αξιολόγησης του ασθενούς, η διακοπή της θεραπείας με διφωσφονικά σε ασθενείς με υποψία άτυπου μηριαίου κατάγματος λόγω υπερβολικής επιβάρυνσης, πρέπει να εξετάζεται βάσει εξατομικευμένης αξιολόγησης οφέλους/κινδύνου. Κατά τη διάρκεια θεραπείας με διφωσφονικά, πρέπει να δίνεται στους ασθενείς η συμβουλή να αναφέρουν οποιοδήποτε πόνο στο μηρό, στο ισχίο ή στη βουβωνική χώρα και όποιος ασθενής παρουσιάσει τέτοια συμπτώματα πρέπει να αξιολογηθεί για ελλιπές μηριαίο κάταγμα. Από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία της αλενδρονάτης, υπάρχουν σπάνιες αναφορές σοβαρών δερματικών αντιδράσεων συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens Johnson και της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης. Οστεονέκρωση του έξω ακουστικού πόρου αναφέρθηκε με τη χρήση διφωσφονικών αλάτων, κυρίως σε περιπτώσεις μακροχρόνιας θεραπείας. Στους πιθανούς παράγοντες κινδύνου οστεονέκρωσης του έξω ακουστικού πόρου περιλαμβάνονται η χρήση στεροειδών και η χημειοθεραπεία, ή/και τοπικοί παράγοντες κινδύνου όπως κάποια λοίμωξη ή τραυματισμός. Σε ασθενείς που λαμβάνουν διφωσφονικά άλατα και παρουσιάζουν συμπτώματα στο αυτί, όπως χρόνιες λοιμώξεις του αυτιού, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η πιθανότητα οστεονέκρωσης του έξω ακουστικού πόρου. Η αλενδρονάτη δεν συνιστάται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία όπου ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR) είναι μικρότερος από 35 ml/min (βλέπε παράγραφο 4.2). *Παιδιατρικός πληθυσμός:* Η νατριούχος αλενδρονάτη δεν ενδείκνυται για χρήση σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών λόγω ανεπαρκών δεδομένων ασφάλειας και αποτελεσματικότητας σε καταστάσεις που σχετίζονται με παιδιατρική οστεοπόρωση (βλ. επίσης παραγράφους 4.2 και 5.1). Πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα αίτια εμφάνισης της οστεοπόρωσης πέραν της έλλειψης οιστρογόνων και της προχωρημένης ηλικίας ή της χρήσης γλυκοκορτικοειδών. Η υπασβεστιαιμία πρέπει να διορθωθεί πριν την έναρξη θεραπείας με αλενδρονάτη (βλέπε παράγραφο 4.3). Άλλες διαταραχές που επηρεάζουν το μεταβολισμό των μετάλλων (όπως η έλλειψη βιταμίνης D και ο υποπαραθυρεοειδισμός), πρέπει επίσης να αντιμετωπισθούν αποτελεσματικά πριν την έναρξη θεραπείας με Binosto. Σε ασθενείς με αυτές τις διαταραχές, κατά την διάρκεια της θεραπείας με Binosto 70 mg πρέπει να ελέγχεται το ασβέστιο του ορού και τα συμπτώματα υπασβεστιαιμίας. Εξαιτίας της θετικής επίδρασης της αλενδρονάτης στην αύξηση της επιμετάλλωσης των οστών, μπορεί να εμφανισθούν μειώσεις ασβεστίου και φωσφόρου στον ορό, ειδικά σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν γλυκοκορτικοειδή στους οποίους η απορρόφηση του ασβεστίου μπορεί να μειωθεί. Αυτές είναι συνήθως μικρές και ασυμπτωματικές. Ωστόσο, υπάρχουν σπάνιες αναφορές συμπτωματικής υπασβεστιαιμίας, οι οποίες περιστασιακά μπορεί να είναι σοβαρές και συχνά παρουσιάσθηκαν σε ασθενείς με διαταραχές που προδιαθέτουν (π.χ. υποπαραθυρεοειδισμό, έλλειψη βιταμίνης D και δυσαπορρόφηση του ασβεστίου). Η διασφάλιση λήψης επαρκούς ποσότητας ασβεστίου και βιταμίνης D είναι πολύ σημαντική, ιδιαίτερα για τους ασθενείς που λαμβάνουν γλυκοκορτικοειδή. *Έκδοχα.* Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 26,2 mmol (ή 602,54 mg) νατρίου ανά δόση. Αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη από τους ασθενείς που ακολουθούν μία δίαιτα με ελεγχόμενη ποσότητα νατρίου. **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης:** Οι τροφές και τα ροφήματα (συμπεριλαμβανομένου του μεταλλικού νερού), τα συμπληρώματα ασβεστίου, τα αντιόξινα και κάποια από του στόματος λαμβανόμενα φαρμακευτικά προϊόντα είναι πιθανό να παρέμβουν στην απορρόφηση της αλενδρονάτης, εάν ληφθούν ταυτόχρονα με την λήψη αλενδρονάτης. Συνεπώς, οι ασθενείς μετά τη λήψη της αλενδρονάτης πρέπει να περιμένουν τουλάχιστον 30 λεπτά πριν λάβουν οποιοδήποτε άλλο από του στόματος φαρμακευτικό προϊόν (βλέπε παράγραφο 4.2 και 5.2). Σε υγιείς εθελοντές, η πόσιμη πρεδνιζόνη (20 mg τρεις φορές ημερησίως για πέντε ημέρες) δεν παρουσίασε κλινικά σημαντική μεταβολή στην πόσιμη βιοδιαθεσιμότητα της αλενδρονάτης (εύρος μέσης αύξησης από 20% έως 44%). Δεν αναμένονται άλλες αλληλεπιδράσεις κλινικής σημασίας με φαρμακευτικά προϊόντα. Ένας αριθμός ασθενών που μετείχαν σε κλινικές μελέτες έλαβε οιστρογόνα (ενδοκολπικά, διαδερμικά ή από του στόματος) ενώ ελάμβανε ταυτόχρονα αλενδρονάτη. Δεν διαπιστώθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες που να αποδόθηκαν στη ταυτόχρονη χρήση τους με αλενδρονάτη. Αφού η χρήση ΜΣΑΦ (NSAID) σχετίζεται με γαστρεντερικό ερεθισμό, πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης χρήσης με αλενδρονάτη. Παρά το γεγονός ότι δεν έχουν γίνει διαφορετικές ειδικές μελέτες αλληλεπίδρασης, σε κλινικές μελέτες η αλενδρονάτη χρησιμοποιήθηκε ταυτόχρονα με ένα ευρύ φάσμα από συνήθη συνταγογραφούμενα φαρμακευτικά προϊόντα, χωρίς ένδειξη κλινικών ανεπιθύμητων αλληλεπιδράσεων. **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία.** *Εγκυμοσύνη.* Η αλενδρονάτη δεν θα πρέπει να χορηγείται κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης. Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση της αλενδρονάτης σε εγκύους γυναίκες. Μελέτες σε ζώα δεν δείχνουν άμεσα επιζήμιες συνέπειες στην εγκυμοσύνη, την εμβρυονική/εμβρυϊκή ανάπτυξη ή την ανάπτυξη μετά τη γέννηση. Η αλενδρονάτη που χορηγήθηκε κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σε αρουραίους προκάλεσε δυστοκία σχετιζόμενη με την υπασβεστιαιμία (βλέπε παράγραφο 5.3). *Θηλασμός.* Δεν είναι γνωστό εάν η αλενδρονάτη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα με το θηλασμό. Σύμφωνα και με την ένδειξη, η αλενδρονάτη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται από θηλάζουσες γυναίκες. *Γονιμότητα.* Τα διφωσφονικά ενσωματώνονται στη μήτρα των οστών, από την οποία σταδιακά απελευθερώνονται κατά τη διάρκεια ετών. Η ποσότητα των διφωσφονικών η οποία ενσωματώνεται στα οστά των ενηλίκων, και συνεπώς, η διαθέσιμη ποσότητα για απελευθέρωση πίσω στη συστηματική κυκλοφορία, σχετίζεται άμεσα με τη δόση και τη διάρκεια χρήσης των διφωσφονικών (βλέπε παράγραφο 5.2). Δεν υπάρχουν δεδομένα για κίνδυνο του εμβρύου στον άνθρωπο. Παρόλα αυτά, υπάρχει θεωρητικός κίνδυνος εμβρυϊκής βλάβης, κατά κύριο λόγο σκελετικής, εάν μία γυναίκα μείνει έγκυος μετά από τη συμπλήρωση μίας θεραπείας με διφωσφονικά. Η επίδραση στον κίνδυνο μεταβλητών όπως ο χρόνος μεταξύ της διακοπής της θεραπείας με διφωσφονικά έως τη σύλληψη, το συγκεκριμένο διφωσφονικό που χρησιμοποιήθηκε και η οδός χορήγησης (ενδοφλέβια έναντι από του στόματος), δεν έχει μελετηθεί. **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών:** Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Ωστόσο, κάποιες ανεπιθύμητες αντιδράσεις που έχουν αναφερθεί με την αλενδρονάτη ενδέχεται να επηρεάσουν την ικανότητα κάποιων ασθενών να οδηγήσουν ή να χειριστούν μηχανές. Οι μεμονωμένες αποκρίσεις στην αλενδρονάτη ενδέχεται να ποικίλουν (βλέπε παράγραφο 4.8). **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες:** Σε μία κλινική μελέτη διάρκειας ενός έτους σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση, τα συνολικά προφίλ ασφάλειας της αλενδρονάτης 70 mg μία φορά την εβδομάδα (n=519) και της αλενδρονάτης 10 mg/ημέρα (n=370) ήταν παρόμοια. Σε δύο, σχεδόν ίδιου σχεδιασμού, μελέτες διάρκειας τριών ετών σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (αλενδρονάτη 10 mg: n=196, εικονικό φάρμακο: n=397), τα συνολικά προφίλ ασφάλειας της αλενδρονάτης 10 mg/ημέρα και του εικονικού φαρμάκου ήταν παρόμοια. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν από τους ερευνητές ως ενδεχομένως, πιθανώς ή οριστικώς σχετιζόμενες με το φάρμακο, παρουσιάζονται παρακάτω εάν αυτές εμφανίστηκαν με συχνότητα ≥ 1% σε κάθε ομάδα θεραπείας στη μελέτη του ενός έτους ή με συχνότητα ≥ 1% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με αλενδρονάτη 10 mg/ημέρα και με μεγαλύτερη συχνότητα από ό,τι στους ασθενείς οι οποίοι ελάμβαναν εικονικό φάρμακο στις μελέτες των τριών ετών:

	ΜΕΛΕΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑΣ ΕΝΟΣ ΕΤΟΥΣ		ΜΕΛΕΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑΣ ΤΡΙΩΝ ΕΤΩΝ	
	αλενδρονάτη Μία φορά την εβδομάδα 70 mg (n=519) %	αλενδρονάτη 10 mg/ημέρα (n=370) %	αλενδρονάτη 10 mg/ημέρα (n=196) %	εικονικό φάρμακο (n=397) %
Γαστρεντερικές				
κοιλιακός άλγος	3,7	3,0	6,6	4,8
δυσπεψία	2,7	2,2	3,6	3,5
παλινδρόμηση οξέος	1,9	2,4	2,0	4,3
ναυτία	1,9	2,4	3,6	4,0
διάταση κοιλίας	1,0	1,4	1,0	0,8
δυσκοιλιότητα	0,8	1,6	3,1	1,8
διάρροια	0,6	0,5	3,1	1,8
δυσφαγία	0,4	0,5	1,0	0,0
μετεωρισμός	0,4	1,6	2,6	0,5
γαστρίτιδα	0,2	1,1	0,5	1,3
γαστρικό έλκος	0,0	1,1	0,0	0,0
οισοφαγικό έλκος	0,0	0,0	1,5	0,0
Μυοσκελετικές				
μυοσκελετικός πόνος (οστά, μυς ή άρθρωση)	2,9	3,2	4,1	2,5
μυϊκή κράμπα	0,2	1,1	0,0	1,0
Νευρολογικές				
κεφαλαλγία	0,4	0,3	2,6	1,5

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών και/ή χρήσης μετά την κυκλοφορία του από του στόματος δισκίων αλενδρονάτης:

Ανεπιθύμητες ενέργειες					
	Πολύ συχνές (≥1/10)	Συχνές (≥ 1/100, < 1/10)	Όχι συχνές (>1/1.000, <1/100)	Σπάνιες (>1/10.000, <1/1.000)	Πολύ σπάνιες (<1/10.000
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος				αντιδράσεις υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένης της κνίδωσης και του αγγειοοιδήματος	
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης				συμπτωματική υπασβεστιαιμία, συχνά σε συσχέτιση με καταστάσεις που προδιαθέτουν[#].	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		κεφαλαλγία, ζάλη[§]	δυσγευσία[§]		
Οφθαλμικές διαταραχές			οφθαλμική φλεγμονή (ραγοειδίτιδα, σκληρίτιδα, επισκληρίτιδα)		
Διαταραχές των ώτων και του λαβυρίνθου		ίλιγγος[§]			
++Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος		κοιλιακό άλγος, δυσπεψία, δυσκοιλιότητα, διάρροια, μετεωρισμός, οισοφαγικό έλκος*, δυσφαγία*, κοιλιακή διάταση, παλινδρόμηση οξέος	ναυτία, έμετος, γαστρίτιδα, οισοφαγίτιδα*, οισοφαγικές διαβρώσεις*, μέλαινα[§]	οισοφαγική στένωση*, στοματοφαρυγγική εξέλκωση*, αιμορραγία του ανώτερου γαστρεντερικού (διάτρηση, έλκη, αιμορραγία)[#]	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		αλωπεκία[§], κνησμός[§]	εξάνθημα, ερύθημα	εξάνθημα με φωτοευαισθησία, σοβαρές δερματικές αντιδράσεις συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson και της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης+	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος, του συνδετικού ιστού και των οστών	μυοσκελετικός (του οστού, του μυός ή της άρθρωσης) πόνος, ο οποίος μερικές φορές είναι έντονος[#§]	οίδημα στην άρθρωση[§]		Άτυπα υποτροχαντήρια και διαφυσιακά μηριαία κατάγματα (ανεπιθύμητη ενέργεια της κατηγορίας των διφωσφονικών)[#] Οστεονέκρωση της γνάθου[#+], κατάγματα από υπερβολική επιβάρυνση του εγγύς τμήματος της διάφυσης του μηριαίου οστού[#+]	Οστεονέκρωση του έξω ακουστικού πόρου (ανεπιθύμητη ενέργεια των διφωσφονικών αλάτων)
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		εξασθένηση[§], περιφερικό οίδημα[§]	παροδικά συμπτώματα όπως αυτά της ανταπόκρισης σε οξεία φάση (μυαλγία, αδιαθεσία και σπάνια, πυρετός) που τυπικά σχετίζονται με την έναρξη της θεραπείας[§].		

[#]Βλέπε παράγραφο 4.4. [§]Η συχνότητα στις Κλινικές Δοκιμές ήταν παρόμοια στις ομάδες του φαρμάκου και του εικονικού φαρμάκου. *Βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4. +Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια βρέθηκε μέσω παρακολούθησης μετά από την κυκλοφορία του προϊόντος. Η συχνότητα «σπάνια» υπολογίστηκε βάσει των σχετικών κλινικών δοκιμών. ++Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες ταυτοποιήθηκαν στη μορφή των δισκίων, και μπορεί να μην εφαρμόζονται όλες στο Binosto 70 mg το οποίο λαμβάνεται ως από του στόματος ρυθμιστικό διάλυμα. **Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών.** Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον: Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων. Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα. Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: http://www.eof.gr. **4.9 Υπερδοσολογία:** Από την από του στόματος υπερδοσολογία μπορεί να προκληθούν υπασβεστιαιμία, υποφωσφαταιμία και ανεπιθύμητες ενέργειες από το ανώτερο γαστρεντερικό, όπως γαστρική δυσφορία, αίσθημα καύσου, οισοφαγίτιδα, γαστρίτιδα ή έλκος. Δεν υπάρχουν διαθέσιμες ειδικές πληροφορίες σχετικά με την αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας με αλενδρονάτη. Πρέπει να χορηγούνται γάλα ή αντιόξινα ώστε να δεσμευτεί η αλενδρονάτη. Λόγω του κινδύνου οισοφαγικού ερεθισμού, πρέπει να αποφεύγεται η πρόκληση εμέτου και η ασθενής πρέπει να παραμένει σε απόλυτα όρθια θέση. **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ. 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες.** ***Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία:*** Φάρμακα που επηρεάζουν τη δομή και την επιμετάλλωση των οστών, διφωσφονικά. Κωδικός ATC: M05B A04. Η δραστική ουσία του Binosto 70 mg, αλενδρονάτη νατριούχος τριυδρική, είναι ένα διφωσφονικό το οποίο αναστέλλει την οστική απορρόφηση στους οστεοκλάστες χωρίς να έχει άμεση επίδραση στο σχηματισμό του οστού. Προκλινικές μελέτες έχουν δείξει επιλεκτική τοποθέτηση της αλενδρονάτης στις θέσεις ενεργού απορρόφησης. Η δράση των οστεοκλαστών αναστέλλεται αλλά η προσέλκυση ή η προσκόλληση των οστεοκλαστών δεν επηρεάζεται. Το οστό που σχηματίζεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με την αλενδρονάτη είναι φυσιολογικής ποιότητας. Η οισοφαγική τοξικότητα που σχετίζεται με τη θεραπεία με αλενδρονάτη είναι ένα πολυπαραγοντικό φαινόμενο που φαίνεται ότι προκαλείται κυρίως από τον τοπικό ερεθισμό του οισοφαγικού βλεννογόνου από κρυσταλλικό υλικό, φαινόμενο που είναι επίσης γνωστό ως οισοφαγίτιδα από δισκίο. Η γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση μπορεί να είναι ένας συνακόλουθος παράγοντας, καθώς ο αποκλεισμός του οξέος αποτελεί μια από τις κύριες θεραπείες μόλις εμφανισθεί οισοφαγίτιδα σχετιζόμενη με την αλενδρονάτη. Το Binosto 70 mg αναβράζον δισκίο χορηγούμενο ως ρυθμιστικό διάλυμα έχει σχεδιαστεί ώστε να διαλυτοποιεί πλήρως την αλενδρονάτη σε ένα πόσιμο διάλυμα υψηλού pH με ικανότητα εξουδετέρωσης του οξέος, ελαχιστοποιώντας τα σωματίδια της αλενδρονάτης από την επαφή με τον βλεννογόνο και εμποδίζοντας την παρουσία ισχυρού γαστρικού οξέος στο στομάχι, μειώνοντας το ενδεχόμενο βλάβης σε περιπτώσεις οισοφαγικής παλινδρόμησης. Ανατρέξτε στην παράγραφο 4.8 για δεδομένα μετά την κυκλοφορία τα οποία προέρχονται από την Αμερική. *Θεραπεία της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης:* **Η οστεοπόρωση προσδιορίζεται ως οστική πυκνότητα (BMD) της σπονδυλικής στήλης ή του ισχίου κατά 2.5 μονάδες SD κάτω από το μέσο όρο φυσιολογικών νέων ατόμων ή ως ένα προηγούμενο κάταγμα λόγω ευθραυστότητας, ανεξάρτητα από την οστική πυκνότητα.** Η θεραπευτική ισοδυναμία της αλενδρονάτης 70 mg μία φορά την εβδομάδα (n=519) και της αλενδρονάτης 10 mg ημερησίως (n=370) αποδείχθηκε σε μία πολυκεντρική μελέτη διάρκειας ενός έτους σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση. Οι μέσες αυξήσεις από το αρχικό επίπεδο (baseline) της οστικής πυκνότητας της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης ήταν στο ένα έτος 5,1% (95% CI: 4,8, 5,4%) στην ομάδα του δισκίου 70 mg μία φορά την εβδομάδα και 5,4% (95% CI: 5,0, 5,8%) στην ομάδα των 10 mg ημερησίως. Οι μέσες αυξήσεις της οστικής πυκνότητας ήταν 2,3% και 2,9% στον αυχένα του μηριαίου και 2,9% και 3,1% στο ολικό ισχίο για τις ομάδες των 70 mg μία φορά την εβδομάδα και 10 mg ημερησίως, αντίστοιχα. Οι δυο ομάδες θεραπείας εμφανίστηκαν επίσης παρόμοιες όσον αφορά τις αυξήσεις της οστικής πυκνότητας σε άλλα σκελετικά τμήματα. Οι επιδράσεις της αλενδρονάτης στην οστική μάζα και στη συχνότητα εμφάνισης καταγμάτων σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες εξετάσθηκαν σε δύο ταυτόσημου σχεδιασμού αρχικές μελέτες αποτελεσματικότητας (n=994) καθώς και στη μελέτη Fracture Intervention Trial (FIT: n=6.459). Στις αρχικές μελέτες αποτελεσματικότητας, οι αυξήσεις της μέσης οστικής πυκνότητας (BMD) με αλενδρονάτη 10 mg/ημέρα σε σχέση με το εικονικό φάρμακο στα τρία χρόνια ήταν 8,8%, 5,9% και 7,8% στη σπονδυλική στήλη, στον αυχένα του μηριαίου και στον τροχαντήρα αντίστοιχα. Η συνολική οστική πυκνότητα επίσης αυξήθηκε σημαντικά. Υπήρξε 48% μείωση (αλενδρονάτη 3,2% έναντι εικονικού φαρμάκου 6,2%) στην αναλογία των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με αλενδρονάτη και εμφάνισαν ένα ή περισσότερα σπονδυλικά κατάγματα σε σχέση με αυτούς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Κατά τη διάρκειας δύο ετών επέκταση αυτών των μελετών, η οστική πυκνότητα στη σπονδυλική στήλη και στον τροχαντήρα συνέχισε να αυξάνει και η οστική πυκνότητα στον αυχένα του μηριαίου και στο συνολικό σώμα διατηρήθηκε. Η μελέτη FIT αποτελείτο από δύο μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο όταν χορηγούνταν αλενδρονάτη ημερησίως (5 mg ημερησίως για δύο έτη και 10 mg ημερησίως είτε για ένα είτε για δύο επιπλέον έτη): • FIT 1: Μία μελέτη διάρκειας τριών ετών με 2.027 ασθενείς οι οποίοι είχαν τουλάχιστον ένα αρχικό σπονδυλικό (συμπιεστικό) κάταγμα. Σε αυτή τη μελέτη, η ημερήσια αλενδρονάτη μείωσε τη συχνότητα εμφάνισης νέου σπονδυλικού κατάγματος ≥ 1 κατά 47% (αλενδρονάτη 7,9% έναντι εικονικού φαρμάκου 15,0%). Επιπρόσθετα, εμφανίστηκε στατιστικά σημαντική μείωση στη συχνότητα εμφάνισης των καταγμάτων του ισχίου (1,1% έναντι 2,2%, μείωση 51%). • FIT 2: Μία μελέτη διάρκειας τεσσάρων ετών με 4.432 ασθενείς με χαμηλή οστική μάζα αλλά χωρίς αρχικό σπονδυλικό κάταγμα. Σε αυτή τη μελέτη, παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στην ανάλυση της υποομάδας των οστεοπορωτικών γυναικών (37% του γενικού πληθυσμού, το οποίο ανταποκρίνεται στον παραπάνω προσδιορισμό της οστεοπόρωσης) στη συχνότητα εμφάνισης σπονδυλικού κατάγματος ≥1 (2,9% έναντι 5,8%, μείωση 50%) και στη συχνότητα εμφάνισης καταγμάτων ισχίου (αλενδρονάτη 1,0% έναντι εικονικού φαρμάκου 2,2%, μείωση 56%). *Κλινική αποτελεσματικότητα του Binosto 70 mg, αναβράζοντα δισκία για πόσιμο διάλυμα.* BC-118-07: Μια κλινική μελέτη με Binosto 70 mg πραγματοποιήθηκε σε 12 υγιείς γυναίκες. Σε αυτή τη μελέτη αξιολογήθηκε η γαστρική κένωση και το γαστρικό pH μετά τη χορήγηση ενός συμβατικού δισκίου και του Binosto 70 mg αναβράζον δισκίο, με υψηλή ρυθμιστική ικανότητα. Το ρυθμιστικό διάλυμα έχει τη δυνατότητα να βελτιώνει τη γαστρική ανοχή. Ελέγχθηκαν και τα δυο σκευάσματα, καθαρίζοντας ταχέως τον οισοφάγο ώστε να μην υπάρχουν στατιστικά σημαντικές ή φυσιολογικές σχετικές διαφορές στους χρόνους της γαστρικής κένωσης. Η έκθεση του βλεννογόνου στην αλενδρονάτη σε ένα pH μικρότερο του 3 είναι ερεθιστική για τον γαστροοισοφαγικό ιστό. Η κατάποση ενός συμβατικού δισκίου είχε ως αποτέλεσμα να είναι η αλενδρονάτη παρούσα στο στομάχι σε ένα pH κάτω του 3 μέσα σε λίγα λεπτά. Μετά από χορήγηση του Binosto 70 mg, το γαστρικό pH γενικά αυξήθηκε στο 5 και παρέμεινε σε ένα επίπεδο για 30 λεπτά όπου μετά άρχισε να ελαττώνεται σταδιακά. Ο χρόνος που χρειάστηκε για να πέσει το γαστρικό pH κάτω από 3, μετά την κατάποση των φαρμάκων ήταν σημαντικά υψηλότερος με τα αναβράζοντα δισκία, συγκρινόμενος με τα συμβατικά δισκία. Συνεπώς, το Binosto 70 mg ελαχιστοποιεί την πιθανότητα έκθεσης του οισοφάγου (σε περίπτωση παλινδρόμησης) και του στομάχου σε οξινισμένη αλενδρονάτη. *Εργαστηριακά ευρήματα ελέγχου.* Σε κλινικές μελέτες, παρατηρήθηκαν ασυμπτωματικές, ήπιες και παροδικές μειώσεις του ασβεστίου και του φωσφόρου του ορού σε ποσοστό περίπου 18 και 10% αντίστοιχα, σε ασθενείς που ελάμβαναν αλενδρονάτη 10 mg/ημέρα έναντι περίπου 12 και 3% αυτών που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο. Ωστόσο, οι συχνότητες εμφάνισης των μειώσεων του ασβεστίου στον ορό σε < 8,0 mg/dl (2,0 mmol/l) και του φωσφόρου σε ≤ 2,0 mg/dl (0,65 mmol/l) ήταν παρόμοιες και στις δυο ομάδες θεραπείας. *Παιδιατρικός πληθυσμός:* Η νατριούχος αλενδρονάτη έχει μελετηθεί σε μικρό αριθμό ασθενών με ατελή οστεογένεση κάτω από την ηλικία των 18 ετών. Τα αποτελέσματα είναι ανεπαρκή για να υποστηρίξουν τη χρήση της νατριούχου αλενδρονάτης σε παιδιατρικούς ασθενείς με ατελή οστεογένεση. **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες.** *Απορρόφηση.* Σε σύγκριση με μία ενδοφλέβια δόση αναφοράς, η από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα των δισκίων αλενδρονάτης σε γυναίκες ήταν 0,64% για δόσεις κυμαινόμενες από 5 έως 70 mg όταν χορηγήθηκε σε νηστικά από το προηγούμενο βράδυ άτομα και δυο ώρες πριν το καθιερωμένο πρωινό τους γεύμα. Η βιοδιαθεσιμότητα μειώθηκε εξίσου κατά περίπου 0,46% και 0,39% όταν η αλενδρονάτη χορηγήθηκε μία ή μισή ώρα πριν το καθιερωμένο πρωινό γεύμα. Στις μελέτες οστεοπόρωσης, η αλενδρονάτη ήταν αποτελεσματική, όταν χορηγήθηκε τουλάχιστον 30 λεπτά πριν το πρώτο φαγητό ή ρόφημα της ημέρας. Η βιοδιαθεσιμότητα του Binosto 70 mg αναβράζοντα δισκία είναι ισοδύναμη με αυτή των δισκίων αλενδρονάτης, όμως η ενδοατομική διακύμανση στην απέκκριση (και ως εκ τούτου στην απορρόφηση) είναι μικρότερη για τα αναβράζοντα δισκία (CV 32.0 έναντι του 42.1% της αθροιστικής απέκκρισης τις πρώτες 48 ώρες, CV 37.5 έναντι του 45.6% μέγιστου ρυθμού απέκκρισης). Η βιοδιαθεσιμότητα ήταν αμελητέα όταν η αλενδρονάτη χορηγήθηκε με ή μετά από μέχρι δύο ώρες από το καθιερωμένο πρωινό γεύμα. Ταυτόχρονη χορήγηση της αλενδρονάτης με καφέ ή χυμό πορτοκαλιού μείωσε τη βιοδιαθεσιμότητα κατά περίπου 60%. *Κατανομή.* Μελέτες σε αρουραίους έδειξαν ότι η αλενδρονάτη κατανέμεται παροδικά στους μαλακούς ιστούς μετά από την ενδοφλέβια χορήγηση 1 mg/kg, αλλά κατόπιν ταχύτατα ανακατανέμεται στα οστά ή απεκκρίνεται στα ούρα. Ο μέσος όγκος κατανομής σε σταθεροποιημένη κατάσταση, εκτός των οστών, είναι τουλάχιστον 28 λίτρα στον άνθρωπο. Οι συγκεντρώσεις του φαρμάκου στο πλάσμα μετά από από του στόματος θεραπευτικές δόσεις είναι πολύ χαμηλές για αναλυτική ανίχνευση (< 5 ng/ml). Η πρωτεϊνική δέσμευση στο ανθρώπινο πλάσμα είναι περίπου 78%. *Βιομετατροπή.* Δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποδηλώνουν ότι η αλενδρονάτη μεταβολίζεται στα ζώα ή στον άνθρωπο. *Απομάκρυνση.* Μετά από εφάπαξ ενδοφλέβια δόση [14C]αλενδρονάτης, περίπου το 50% της ραδιενέργειας απεκκρίθηκε στα ούρα μέσα σε 72 ώρες και ελάχιστη έως καθόλου ραδιενέργεια ανιχνεύθηκε στα κόπρανα. Μετά από εφάπαξ ενδοφλέβια δόση 10 mg, η νεφρική κάθαρση της αλενδρονάτης ήταν 71 ml/min και η συστημική κάθαρση δεν ξεπέρασε τα 200 ml/min. Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα μειώθηκαν περισσότερο από 95% μέσα στις 6 ώρες από την ενδοφλέβια χορήγηση. Ο χρόνος τελικής ημίσειας ζωής στον άνθρωπο υπολογίζεται ότι ξεπερνάει τα 10 χρόνια, αντανακλώντας την απελευθέρωση της αλενδρονάτης από το σκελετό. Η αλενδρονάτη δεν απεκκρίνεται μέσω των όξινων ή βασικών νεφρικών συστημάτων μεταφοράς στους αρουραίους και συνεπώς, δεν αναμένεται να επηρεάζει την απέκκριση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων από αυτά τα συστήματα στον άνθρωπο. *Χαρακτηριστικά στους ασθενείς.* Προκλινικές μελέτες έδειξαν ότι το φάρμακο το οποίο δεν εναποτίθεται στα οστά, αποβάλλεται γρήγορα με τα ούρα. Δεν υπάρχουν ενδείξεις κορεσμού της πρόσληψης από τα οστά μετά από χρόνια έκθεση με ενδοφλέβιες συσσωρευτικές δόσεις αλενδρονάτης έως και 35 mg/kg σε ζώα. Παρόλο δεν υπάρχουν διαθέσιμες κλινικές πληροφορίες, είναι πιθανόν ότι, όπως και στα ζώα, η απομάκρυνση της αλενδρονάτης μέσω των νεφρών θα μειώνεται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Συνεπώς, σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία θα μπορούσε να αναμένεται κάπως μεγαλύτερη συσσώρευση της αλενδρονάτης στα οστά (βλέπε παράγραφο 4.2). **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια:** Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας και ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης. Μελέτες σε αρουραίους έχουν δείξει ότι η θεραπεία με αλενδρονάτη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης συσχετίσθηκε με δυστοκία στις μητέρες των ζώων κατά τη διάρκεια του τοκετού, η οποία σχετιζόταν με την υπασβεστιαιμία. Σε μελέτες, αρουραίοι στους οποίους χορηγήθηκαν υψηλές δόσεις παρουσίασαν αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ατελούς εμβρυϊκής οστεοποίησης. Η συσχέτιση στον άνθρωπο είναι άγνωστη. **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ: 6.1 Κατάλογος εκδόχων:** Νάτριο κιτρικό διόξινο – Κιτρικό οξύ άνυδρο – Νάτριο ανθρακικό όξινο – Νάτριο ανθρακικό άνυδρο – Βελτιωτικό γεύσης με γεύση φράουλα [Μαλτοδεξτρίνη (Αραβοσίτου), Αραβικό κόμμι, Προπυλενογλυκόλη (E 1520), βελτιωτικά γεύσης όμοια με τα φυσικά] – Ακεσουλφάμη καλιούχος – Σουκραλόζη. **6.2 Ασυμβατότητες:** Δεν εφαρμόζεται. **6.3 Διάρκεια ζωής:** 4 χρόνια. **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος:** Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί κάποια ιδιαίτερη συνθήκη διατήρησης όσον αφορά τη θερμοκρασία. Να φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία. **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη:** Τα αναβράζοντα δισκία παρέχονται σε ταινίες σύνθετου φύλλου (από χαρτί / πολυαιθυλένιο / αλουμίνιο / ιονομερή ψευδαργύρου), με 2 αναβράζοντα δισκία συσκευασμένα σε ατομικές μονάδες ανά ταινία. Συσκευασίες με 4, 12 ή 24 αναβράζοντα δισκία. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες. Συσκευασία που θα κυκλοφορεί στην ελληνική αγορά: Συσκευασία με 4 αναβράζοντα δισκία. **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός:** Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη. Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις. Η εμφάνιση του προϊόντος μετά τη διάλυση είναι διαυγές άχρωμο διάλυμα. **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** Galenica AE, Ελευθερίας 4, 145 64 Κηφισιά, Ελλάδα. **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** 34896/15-5-13. **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ:** 15-5-2013. 10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ: 23-2-2016

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και Αναφέρετε
ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για
ΟΛΑ τα φάρμακα
Συμπληρώνοντας την « ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ»

JFSF
JOURNAL OF **FRAILTY, SARCOPENIA & FALLS**

Available at:

www.jfsf.eu

Journal of Frailty, Sarcopenia and Falls is a peer-reviewed, open access journal published by Hylonome editions. The Journal focuses upon all the related aspects of Frailty, Sarcopenia and Falls prevention and management and the new advancements in the related treatments including complex issues and research.

JFSF provides a podium for authors to contribute their findings and help raise awareness among readers on all related aspects for the syndromes of Frailty, Sarcopenia and Falls.

JFSF provides easy access to high quality Manuscripts in all related aspects for the syndromes of Sarcopenia and Frailty and prevention of Falls and disorders adversely affect the function and overall effectiveness of the musculoskeletal system and interventions to promote rehabilitation.

We aim to provide immediate and unlimited access to highest quality clinical content via open access platform.

HYLONOME

Σκελετική Υγεία

Επίσημη Έκδοση του Ελληνικού Ιδρύματος Οστεοπόρωσης (ΕΛ.Ι.ΟΣ.)

Περιεχόμενα

Τόμος 16ος, Τεύχος 1ο, Ιανουάριος-Μάρτιος 2017

Οδηγίες προς τους συγγραφείς 2

Συγγενής πάθηση του ισχίου 4

Περιπροσθετικά κατάγματα μηριαίου 11

Διερεύνηση κατανομής λίπους σε παραπληγικούς ασθενείς 16

Διαταραχές σηματοδότησης Wnt στις καλοήθεις ινώδεις και οστικές βλάβες του κρανίου 22

Ιδιοκτήτης του περιοδικού "Σκελετική Υγεία" είναι το
Ελληνικό Ίδρυμα Οστεοπόρωσης (ΕΛ.Ι.ΟΣ.)
Αγ. Βαρβάρας 5, 145 61 Κηφισιά
Τηλ.: 210 6120382
Fax: 210 8015889
E-mail: info@heliost.gr
http://www.heliost.gr

Εκδότης - Διευθυντής Σύνταξης
Ιωάννης Παπαναστασίου
MD, PhD, Ορθοπαιδικός,
Γενικό Ογκολογικό Νοσοκομείο
Κηφισιάς «Άγιοι Ανάργυροι»
E-mail:
ioannis.papanastassiou@gmail.com

Υπεύθυνη ύλης - Επιμέλεια έκδοσης
Σταυρούλα Ρίζου
Βιολόγος, MSc
Επιστημονικός Σύμβουλος του ΕΛ.Ι.ΟΣ
E-mail: st.rizou@heliost.gr

Συντακτική ομάδα
Κων/νος Αθανασόπουλος
Αναστασία Δέδε
Ιωάννης Διονυσιώτης
Χρήστος Ζαφείρης
Άννα Κανδύλη
Ευανθία Κασσή
Αικατερίνη Κατσαλήρα
Γεώργιος Λάμπρου
Γεώργιος Λυρίτης
Βασίλειος Μήτσης
Νικόλαος Παπαϊωάννου
Κων/νος Σταθόπουλος
Ιωάννης Τριανταφυλλόπουλος
Γεώργιος Τροβάς

Για διαφημίσεις παρακαλούμε επικοινωνήστε με
κα. Σοφία Ψυχογιού
ΕΛ.Ι.ΟΣ., Τηλ. 210 6120382
Fax: 210 8015889
E-mail: info@heliost.gr

DTP - Παραγωγή
Υλονόμη
Λεωφ. Αγ. Βαρβάρας 30,
141 23 Λυκόβρυση
Τηλ. 210 2846530

Σκελετική Υγεία

Οδηγίες προς τους συγγραφείς

Το περιοδικό «Σκελετική Υγεία», επιστημονικό όργανο του Ελληνικού Ιδρύματος Οστεοπόρωσης (ΕΛ.Ι.ΟΣ), έχει ως κύριο σκοπό την ενημέρωση, την ιατρική εκπαίδευση και επιμόρφωση σε όλα τα σχετικά με το ΕΛ.Ι.ΟΣ επιστημονικά θέματα και κυρίως αυτά που αφορούν το μυοσκελετικό σύστημα και ειδικότερα τα Μεταβολικά Νοσήματα των Οστών. Το περιοδικό διατίθεται σε ηλεκτρονική μορφή στην επίσημη ιστοσελίδα του ΕΛ.Ι.ΟΣ (www.heliost.gr).

Το περιοδικό δημοσιεύει:
- Ανασκοπήσεις
- Ενδιαφέρουσες περιπτώσεις (Case Reports)
- Επίκαιρα θέματα - Ενημερωτικά άρθρα
- Πρωτότυπες εργασίες
- Εκπαιδευτικά άρθρα
- Σεμινάρια, στρογγύλες τράπεζες, συμπόσια
- Γράμματα προς τον Εκδότη.

Έκταση άρθρων: Οι ανασκοπήσεις δεν πρέπει να ξεπερνούν τις 7.500 λέξεις (25 δακτυλογραφημένες σελίδες συμπεριλαμβανομένης της βιβλιογραφίας χωρίς όμως το φωτογραφικό υλικό). Η διεύθυνση σύνταξης διατηρεί το δικαίωμα να δημοσιεύει άρθρα ανασκόπησης με μεγαλύτερη έκταση. Οι πρωτότυπες εργασίες δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 3.500 λέξεις. Οι ενδιαφέρουσες περιπτώσεις και τα επίκαιρα θέματα δεν πρέπει να ξεπερνούν τις 1.000 λέξεις και τα γράμματα προς τον Εκδότη τις 400 λέξεις.

Σύνταξη των κειμένων: Τα άρθρα πρέπει να είναι δακτυλογραφημένα με γραμματοσειρά Times New Roman μεγέθους 12, διάστιχο 1.5 και με περιθώρια τουλάχιστον 3.2 εκ περιμετρικά της σελίδας.

Δομή του άρθρου: Κάθε άρθρο προς δημοσίευση θα πρέπει να περιλαμβάνει: 1) τον τίτλο του άρθρου, 2) το πλήρες όνομα του(ων) συγγραφέα(ων), 3) το ίδρυμα από το οποίο προέρχεται η εργασία, 4) την Ελληνική περίληψη, 5) τις λέξεις κλειδιά, 6) το κείμενο, 7) τις βιβλιογραφικές παραπομπές στο τέλος του κειμένου, και 8) προαιρετικά πίνακες-σχεδιαγράμματα, εικόνες και τις αντίστοιχες λεζάντες τους. Όσον αφορά τις **Πρωτότυπες εργασίες**, το κείμενο θα πρέπει να έχει την εξής δομή: σύντομη *Εισαγωγή*, όπου αναφέρεται ο σκοπός της εργασίας, *Υλικά και Μέθοδοι*, *Αποτελέσματα*, *Συζήτηση*, όπου θα περιλαβάνονται και τα τελικά συμπεράσματα καθώς και *Περίληψη* στα ελληνικά.

Ελληνική περίληψη και όροι ευρετηρίου: Η περίληψη πρέπει να είναι ουσιαστική και περιεκτική και να μην υπερβαίνει τις 250-300 λέξεις. Θα πρέπει να υποβάλλεται στην ελληνική γλώσσα, χωρίς βιβλιογραφικές αναφορές, ή συντμήσεις λέξεων.

Ακολουθείται από 3 (τρεις) έως έξι (6) λέξεις κλειδιά κατά αλφαβητική σειρά, οι οποίες θα πρέπει να προκύπτουν από το περιεχόμενο του άρθρου και να διαχωρίζονται μεταξύ τους με κόμμα (,).

Βιβλιογραφικές παραπομπές: Η βιβλιογραφία και οι βιβλιογραφικές παραπομπές στο κείμενο θα τοποθετούνται με αριθμητική σειρά. Πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο οι απαραίτητες βιβλιογραφικές παραπομπές που θα αναφέρονται στο κείμενο. Όταν σε ένα σημείο του κειμένου χρειάζονται πολλές παραπομπές, τότε αναφέρονται με χρονολογική σειρά. Αναφέρονται κατά σειρά τα επώνυμα όλων των συγγραφέων ακολουθούμενα από τα αρχικά των ονομάτων τους χωρίς τελείες μέχρι έξι σε αριθμό (εάν οι συγγραφείς είναι περισσότεροι, ακολουθεί η ένδειξη ''et al.'' ενώ στα ελληνικά άρθρα γράφουμε «και συν.»), ο τίτλος της εργασίας, η συντομογραφία του περιοδικού, το έτος δημοσίευσης, ο αριθμός τόμου, το τεύχος μέσα σε παρένθεση, η πρώτη και η τελευταία σελίδα του άρθρου.
Drummond PD. Triggers of motion sickness in migraine sufferers. Headache. 2005;45(6):653-6.

Βιβλία και άλλες μονογραφίες: Αναφέρονται με τη σειρά τα επώνυμα των συγγραφέων και ακολουθούν τα αρχικά των ονομάτων τους, ο τίτλος του βιβλίου (ο αριθμός έκδοσης και ο τόμος), το όνομα του εκδοτικού οίκου, η έδρα του εκδοτικού οίκου και ο χρόνος έκδοσης.
π.χ.: Γαρδίκας ΚΔ. Ειδική Νοσολογία. 3η έκδοση. Εκδ., Παρισιάνος Αθήνα, 1981.

Κεφάλαια βιβλίων: Αναφέρονται τα επώνυμα των συγγραφέων και ακολουθούν τα αρχικά των ονομάτων τους, ο τίτλος του κεφαλαίου, η αναφορά του βιβλίου όπως ανωτέρω, αφού προηγηθεί η πρόθεση «στο» ή «in» και οι σελίδες του κεφαλαίου (πρώτη και τελευταία).

Βιβλιογραφία από ιστοσελίδες ή άλλη ηλεκτρονική πηγή: «Διαθέσιμο από:», η πλήρης ηλεκτρονική διεύθυνση υπογραμμισμένη και η ημερομηνία πρόσβασης.

Πίνακες - Σχήματα: Θα πρέπει να είναι αριθμημένοι με αραβικούς αριθμούς (1,2,3) και να αναφέρονται με τη σειρά παράθεσής τους και μέσα στο κείμενο (π.χ. Πίνακας ΧΧ, *εντός του κειμένου*). Πρέπει να συνοδεύονται από περιεκτική, σύντομη λεζάντα, ώστε για την κατανόησή τους να μην είναι απαραίτητη η αναφορά του αναγνώστη στο κείμενο. Σε περίπτωση χρησιμοποίησης υλικού (πινάκων, σχημάτων) που δεν ανήκει πνευματικά στο συγγραφέα, θα πρέπει να παρατίθεται η πηγή στις λεζάντες. Αν πρόκειται για γραπτή πηγή να περιλαμβάνεται πλήρως στη βιβλιογραφία στο τέλος του άρθρου. Συντμήσεις μέσα στους πίνακες, σχήματα κ.λπ. θα πρέπει να επεξηγούνται στο κάτω μέρος τους με τη μορφή υποσημείωσης.

Εικόνες - Φωτογραφίες: Θα πρέπει να είναι καλής ανάλυσης. Εάν χρησιμοποιηθούν εικόνες ασθενών θα πρέπει τα πρόσωπά τους να μην διακρίνονται, αλλιώς θα πρέπει να υποβληθεί στη Διεύθυνση Σύνταξης έγγραφη συγκατάθεση του ασθενούς για τη δημοσίευση των φωτογραφιών. Όταν το φωτογραφικό υλικό δεν ανήκει πνευματι-

κά στο συγγραφέα, θα πρέπει να παρατίθεται η πηγή στις λεζάντες. Αν πρόκειται για γραπτή πηγή να περιλαμβάνεται πλήρως στη βιβλιογραφία στο τέλος του άρθρου.

Άλλες οδηγίες μορφοποίησης:

Αποφύγετε τις συντομογραφίες, οπουδήποτε είναι δυνατόν. Οποιεσδήποτε συντμήσεις οι συγγραφείς σκοπεύουν να χρησιμοποιήσουν, θα πρέπει να καταγράφονται πλήρως και να ακολουθούνται από τα αρχικά γράμματα εντός παρενθέσεως, την πρώτη φορά που εμφανίζονται π.χ. Παγκόσμος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) και στη συνέχεια χρησιμοποιείται μόνο με το ακρωνύμιο ΠΟΥ. Αποφύγετε την υπερβολική χρήση πολλαπλών ακρωνυμίων.

Στο κείμενο, να αποφεύγεται η γραφή σε α' ενικό ή α' πληθυντικό πρόσωπο, καθώς και η χρήση προσωπικών αντωνυμιών, όπως «εγώ» ή «εμείς». Οι αναφορές να γίνονται σε τρίτο Πρόσωπο και παθητική φωνή. Π.χ. αντί να γράψουμε *«κάναμε αυτήν την έρευνα με σκοπό...»* ή *«προτείνουμε τα εξής μέτρα»* γράφουμε *«αυτή η έρευνα έγινε με σκοπό...»* ή *«προτείνονται τα εξής μέτρα»*.

Το κείμενο της εργασίας θα πρέπει να δομηθεί με τη μορφή κεφαλαιών, υποκεφαλαίων κ.λπ. Όπως, επίσης, θα πρέπει να είναι χωρισμένο σε παραγράφους. Η παραγραφοποίηση βοηθά στην κατάτμηση ενός κειμένου ώστε αυτό να γίνεται ευκολότερα αναγνώσιμο και περισσότερο κατανοητό. Καλό είναι να αποφεύγονται οι πολύ μεγάλες παράγραφοι, αλλά και οι πολύ μικρές (π.χ. παράγραφος με μια ή δύο προτάσεις).

Γλώσσα: Ως γλώσσα του περιοδικού θεωρείται η νεοελληνική. Ξένοι όροι πρέπει να αποφεύγονται, ιδίως όταν υπάρχουν αντίστοιχοι Ελληνικοί σε χρήση. Αν ο Ελληνικός όρος θεωρηθεί αδόκιμος μπορεί να χρησιμοποιηθεί και ο ξενικός σε παρένθεση.

Τα άρθρα που υποβάλλονται θα θεωρούνται για δημοσίευση με την προϋπόθεση ότι τα αποτελέσματα ή το ίδιο το κείμενο δεν έχουν δημοσιευθεί και δεν έχουν υποβληθεί για δημοσίευση σε άλλο περιοδικό. Ό,τι δημοσιεύεται στη «Σκελετική Υγεία» δεν μπορεί να αναδημοσιευθεί χωρίς τη γραπτή έγκριση της Διεύθυνσης Σύνταξης. Επίσης, η Διεύθυνση Σύνταξης διατηρεί το δικαίωμα μικρών τροποποιήσεων της μορφής και του περιεχομένου των άρθρων, ωστόσο, μεγάλες ή ουσιώδεις τροποποιήσεις, κυρίως αναφορικά με το περιεχόμενο, θα γίνονται μόνο με τη σύμφωνη γνώμη των συγγραφέων.

Τα προς δημοσίευση άρθρα θα πρέπει να αποστέλλονται ηλεκτρονικά ως αρχείο word (όχι ως pdf) στην Υπεύθυνη Ύλης, κα Σταυρούλα Ρίζου, στη διεύθυνση st.rizou@heliost.gr και να συμφωνούν με τις παραπάνω προδιαγραφές.

Συγγενής πάθηση του ισχίου

Δημήτριος Πάλλης
Ορθοπαιδικός Χειρουργός, Β΄ Ορθοπαιδική Κλινική Γ.Ν.Α. ΚΑΤ

Περίληψη

Η συγγενής πάθηση του ισχίου παλαιότερα ήταν γνωστή ως συγγενές εξάρθρημα του ισχίου αλλά πλέον περιγράφεται ως αναπτυξιακή δυσπλασία του ισχίου. Περιλαμβάνει ένα φάσμα παθήσεων από τη δυσπλασία της κοτύλης χωρίς παρεκτόπιση, την αστάθεια (υπεξάρθρημα ή εξάρθρημα) και μορφές διαταραχής της άρθρωσης συγγενούς αιτιολογίας. Το κατά πόσον η αστάθεια αποτελεί το αρχικό πρόβλημα, το οποίο κατόπιν προσβάλλει την ανάπτυξη της κοτύλης λόγω διαταραχής των φορτίων, ή αυτή αποτελεί το αποτέλεσμα σε μία πρωτοπαθή δυσπλασία της κοτύλης, δεν έχει αποσαφηνιστεί ακόμη. Η συγγενής πάθηση του ισχίου παρατηρείται συχνότερα στο αριστερό ισχίο (67%), στο γυναικείο φύλο (85%), στο θετικό οικογενειακό ιστορικό (>20%) και στην ισχιακή προβολή (30-50%). Το ιδανικό αν και δεν είναι πάντοτε εφικτό, είναι η διάγνωση της πάθησης να γίνει κατά τη γέννηση. Η θεραπεία βασίζεται στην επίτευξη και διατήρηση πρώϊμης ανάταξης με σκοπό την πρόληψη εκφύλισης της άρθρωσης.

Λέξεις-κλειδιά
Αναπτυξιακή δυσπλασία ισχίου, Ταξινόμηση Graf, Κηδεμόνας Pavlik

Εισαγωγή

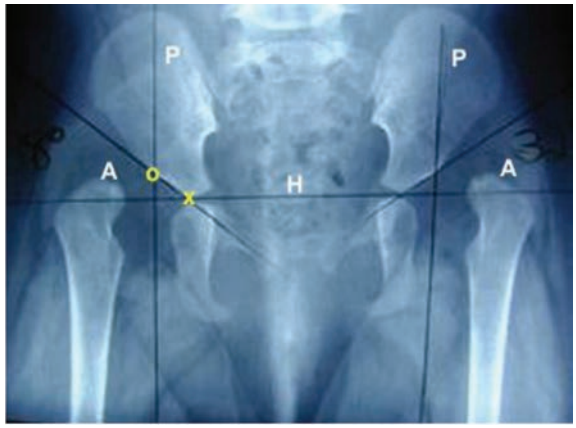
Η συγγενής πάθηση του ισχίου είναι σύγχρονος όρος, αφού παλαιότερα χρησιμοποιείτο ο όρος συγγενής ή αναπτυξιακή δυσπλασία του ισχίου και ακόμη πιο παλαιά ο όρος συγγενές εξάρθρημα του ισχίου. Περιλαμβάνει ένα φάσμα παθήσεων όπως η δυσπλασία της κοτύλης χωρίς παρεκτόπιση, αστάθεια (υπεξάρθρημα ή εξάρθρημα) και μορφές διαταραχής της άρθρωσης συγγενούς αιτιολογίας. Η απουσία του εξαρθρήματος του ισχίου δεν σημαίνει υγιές ισχίο και ο όρος συγγενές εξάρθρημα περιγράφει μόνο τις ακραίες παθολογικές καταστάσεις του νεογνικού ισχίου, όπου η μηριαία κεφαλή αμέσως μετά τη γέννηση είναι εξαρθρωμένη ή εξαρθρώνεται με χειρισμούς του εξεταστή. Το αν η αστάθεια αποτελεί το αρχικό πρόβλημα, το οποίο κατόπιν προσβάλλει την ανάπτυξη της κοτύλης λόγω διαταραχής των φορτίων ή αν η αστάθεια αποτελεί το αποτέλεσμα μιας πρωτοπαθούς δυσπλασίας της κοτύλης δεν είναι ακόμη γνωστό. Ωστόσο αυτό που είναι γενικά αποδεκτό είναι πως και οι δύο μηχανισμοί είναι εξίσου σημαντικοί. Έτσι όταν σήμερα αναφερόμαστε σε συγγενή πάθηση του ισχίου, αναφερόμαστε στην παθολογική ανάπτυξη του ισχίου, η οποία χρονικά μπορεί να εγκατασταθεί κατά την ενδομήτρια ζωή, την περιγεννητική, τη νεογνική περίοδο και εφ' όσον δεν αντιμετωπιστεί, επιδεινώνεται καθ' όλη τη διάρκεια ανάπτυξης του ισχίου στην παιδική ηλικία.

Αξιολόγηση ακτινολογικού ελέγχου διάρθρωσης του ισχίου

Η αξιολόγηση των απλών ακτινογραφιών είναι σχετικά δυσχερής, ενώ στο νεογνό μπορεί να είναι και παραπλανητικές. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι τόσο η κοτύλη, όσο και η κεφαλή του μηριαίου είναι χόνδρινες και δεν είναι ορατές στην απλή ακτινογραφία. Ο εξεταστής θα πρέπει να εκτιμήσει έμμεσα τη θέση της μηριαίας κεφαλής σε σχέση με την κοτύλη, παρατηρώντας τις σχετικές θέσεις της διάφυσης του μηριαίου και των ορατών ακτινολογικά τμημάτων του ισχίου. Ο σχεδιασμός διαφόρων γραμμών πάνω στην προσθιοπίσθια ακτινογραφία λεκάνης – ισχίων βοηθάει στη σωστή αξιολόγηση της διάρθρωσης του ισχίου (Εικόνα 1). Ωστόσο και πάλι, οι ακτινογραφίες προσφέρουν μόνο μία αδρή εκτίμηση της ανατομίας, ενώ υπάρχει και ο κίνδυνος να αλλοιωθούν από τη θέση του βρέφους στο ακτινολογικό τραπέζι.

Η γραμμή Shenton σε ένα φυσιολογικό ισχίο αρχίζει από το έσω όριο του αυχένα του μηριαίου και συνεχίζει προς το κάτω όριο του ηβικού κλάδου χωρίς διακοπή. Κάθε διακοπή της συνέχειας της γραμμής σημαίνει μία ανώμαλη θέση της κεφαλής του μηριαίου (Εικόνα 2). Η γραμμή Perkins η οποία είναι η κάθετη γραμμή που διέρχεται από το περιφερικότερο όριο της κοτύλης και η γραμμή Hilgenreiner η οποία είναι η οριζόντια γραμμή που διέρχεται από τον τριακτινωτό χόνδρο της κοτύλης, ορίζουν τέσσερα τεταρτημόρια όπου η επίφυση της μηριαίας κεφαλής θα πρέπει φυσιολογικά να βρίσκεται στο κάτω και έσω τεταρτημόριο.

Ο κοτυλιαίος δείκτης είναι η γωνία που σχηματίζεται από τη γραμμή Hilgenreiner και τη γραμμή από το κέντρο του τριακτινωτού χόνδρου προς το έξω όριο της κοτύλης. Η αξιοπιστία του κοτυλιαίου δείκτη είναι μεγαλύτερη όταν έχει εμφανιστεί ακτινολογικά ο πυρήνας οστέωσης και δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τις 25° σε άτομα ηλικίας άνω των 6 μηνών (υπενθυμίζεται ότι ο πυρήνας οστέωσης ακτινολογικά εμφανίζεται κατά τον 4-6° μήνα). Η οροφή της κοτύλης δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 35° με τα ισχία σε απαγωγή 45° και ο άξονας του μηριαίου θα πρέπει να διέρχεται από την κοτύλη (γραμμή Von Rosen). Η μέτρηση της γωνίας κέντρου κεφα-



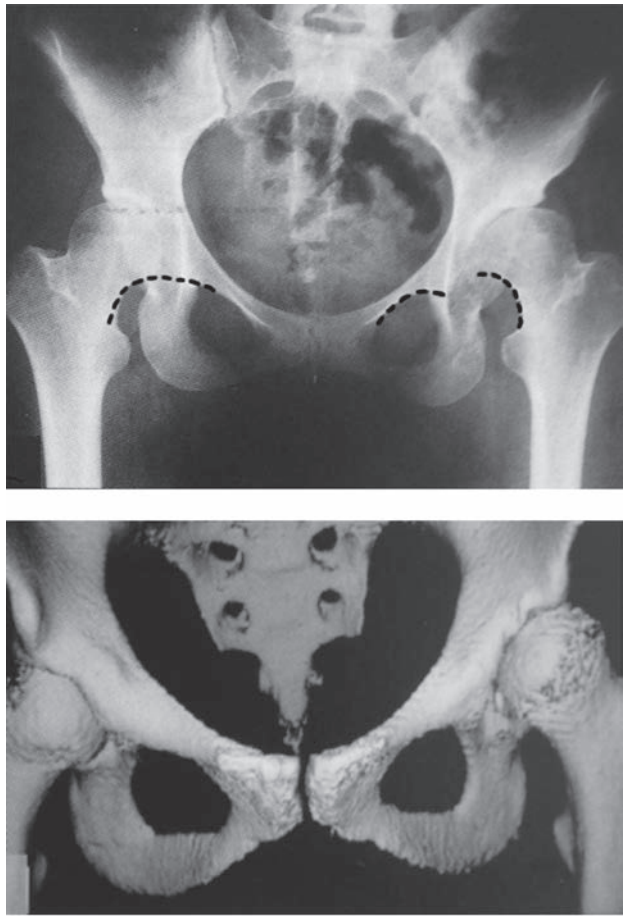
Εικόνα 1. Προσθιοπίσθια ακτινογραφία λεκάνης – ισχίων και ακτινολογικές γραμμές. Όπου Α: κοτυλιαίος δείκτης, Ρ: γραμμή Perkins, Η: γραμμή Hilgenreiner[1]. Οι 2 αυτές γραμμές ορίζουν 4 τεταρτημόρια- φυσιολογικά η επίφυση της μηριαίας κεφαλής θα πρέπει να βρίσκεται στο κάτω και έσω τεταρτημόριο.

λής μηριαίου – χείλους κοτύλης (γωνία Wiberg – CE), γίνεται χαράσσοντας τη γραμμή που διέρχεται μεταξύ των κέντρων των δύο μηριαίων κεφαλών και των κάθετων γραμμών προς αυτή, με τη γραμμή που διέρχεται από το κέντρο της κεφαλής μηριαίου με το άνω χείλος της κοτύλης. Η γωνία δεν θα πρέπει να είναι μικρότερη των 30° (Εικόνα 3).

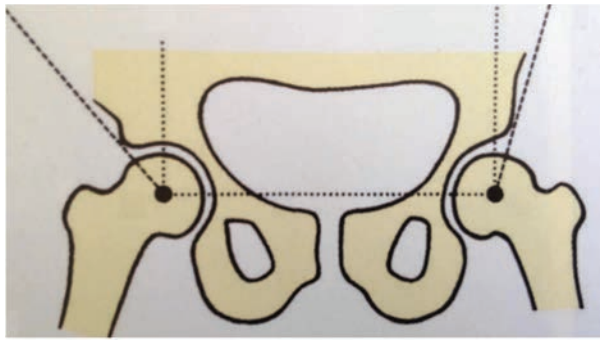
Η εκτίμηση της βαρύτητας της παραμόρφωσης του ισχίου στην απλή ακτινογραφία, υποβοηθείται με τη μέτρηση γωνιών που σχηματίζονται μεταξύ του άξονα της διάφυσης του μηριαίου, του αυχένα του μηριαίου και της άνω μηριαίας επίφυσης. Η αυχενομηριαία γωνία είναι η γωνία που σχηματίζεται μεταξύ του άξονα του μηριαίου αυχένα και του άξονα της διάφυσης του μηριαίου οστού. Η φυσιολογική αυχενομηριαία γωνία είναι 120-135°, ενώ όταν είναι κάτω από 120° το ισχίο χαρακτηρίζεται ως ραιβό (Coxa Vara) και όταν είναι πάνω από 135° χαρακτηρίζεται ως βλαισό (Coxa Valga). Η γωνία διάφυσης – κεφαλής είναι η γωνία που σχηματίζεται μεταξύ του άξονα της διάφυσης του μηριαίου οστού και της κάθετης στη γραμμή που φέρεται από τη βάση της άνω μηριαίας επίφυσης. Η επιφυσιακή γωνία Hilgenreiner είναι η γωνία μεταξύ της γραμμής Hilgenreiner και της γραμμής που φέρεται από τη βάση της άνω μηριαίας επίφυσης (Εικόνα 4).

Παράγοντες κινδύνου

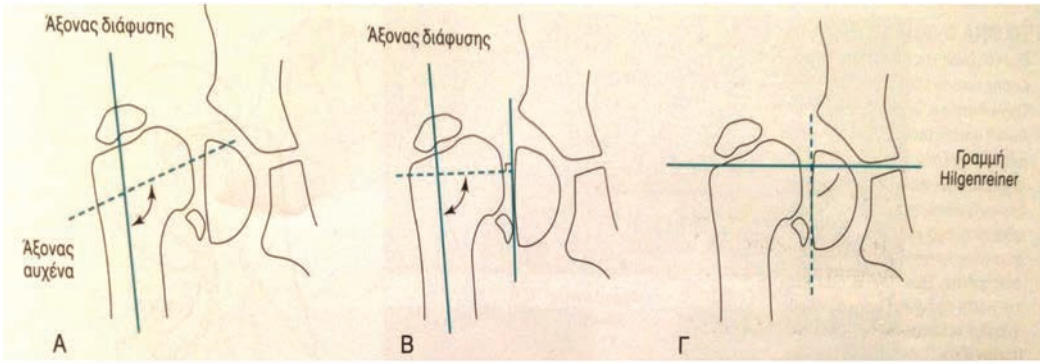
Παράγοντες κινδύνου είναι το θετικό οικογενειακό ιστορικό, ορμονικοί παράγοντες, η κακή θέση του εμβρύου μέσα στη μήτρα, η πρωτότοκος κύηση, το γυναικείο φύλο και λοιποί παράγοντες που επιδρούν μετά τη γέννηση και μπορεί να οδηγήσουν στην επιδείνωση της αρχικής νεογνικής αστάθειας και της διαταραχής της ανάπτυξης της κοτύλης. Η συγγενής πάθηση του ισχίου παρατηρείται συχνότερα στο αριστερό ισχίο (67%), στο γυναικείο φύλο (85%), στο θετικό οικογενειακό ιστορικό (>20%) και στην ισχιακή προβολή (30-50%)[2]. Ο μικρός ενδομήτριος χώρος εξηγεί τη συχνότητα της πάθησης σε πρωτότοκα βρέφη, ενώ η κακή θέση του εμβρύου (ειδικά



Εικόνα 2. Γραμμή Shenton και διακοπή αυτής όπως απεικονίζεται σε ακτινογραφία και τρισδιάστατη μαγνητική τομογραφία[1].



Εικόνα 3. Μέτρηση γωνίας Wiberg ή γωνίας κοτύλης – κέντρου κεφαλής της κοτύλης[1].



Εικόνα 4. Α. Αυχενομηριαία γωνία, Β. Γωνία διάφυσης μηριαίου – άνω μηριαίας επίφυσης, Γ. Επιφυσιακή γωνία Hilgenreiner[2].

Εικόνα 5. Το φάσκιωμα του βρέφους ως προδιαθεσικός παράγοντας εμφάνισης εξαρθρήματος ισχίου.

σε ισχιακή προβολή με τα κάτω άκρα του εμβρύου σε έκταση) βοηθά στη δημιουργία εξαρθρήματος. Η ταυτόχρονη έκταση ισχίου και γόνατος οδηγεί σε εξάρθρημα του ισχίου κατά τη φάση της αρχικής ανάπτυξης και για αυτό το λόγο το ονομαζόμενο φάσκιωμα του μωρού ενοχοποιήθηκε για την εμφάνιση εξαρθρήματος του ισχίου[3] (Εικόνα 5). Με τον ίδιο μηχανισμό έχει ενοχοποιηθεί το ολιγοϋδράμνιο, ενώ ορμονικοί παράγοντες όπως οι υψηλές συγκεντρώσεις μητρικών οιστρογόνων, προγεστερόνης και ρελαξίνης τις τελευταίες εβδομάδες της κύησης μπορεί να επιδεινώσουν τη συνδεσμική χαλαρότητα του νεογνού.

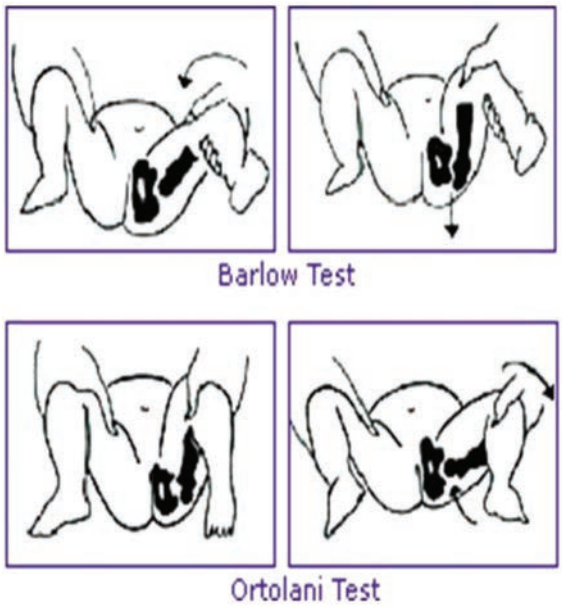
Κατά τη γέννηση το ισχίο παρόλο που είναι ασταθές είναι συνήθως φυσιολογικού σχήματος, αλλά ο θύλακος έχει υποστεί διάταση και χαλάρωση. Στη βρεφική ηλικία αναπτύσσεται ένα σύνολο αλλοιώσεων που οφείλονται κυρίως στην εμμένουσα αστάθεια και στην ανώμαλη φόρτιση της άρθρωσης του ισχίου. Η κεφαλή του μηριαίου εξαρθρώνεται προς τα πίσω, αλλά κατά την έκταση των ισχίων έρχεται πρώτα οπισθοπλάγια και μετά προς τα πάνω και έξω της κοτύλης. Η χόνδρινη μηριαία κεφαλή είναι φυσιολογική σε μέγεθος αλλά ο οστικός πυρήνας εμφανίζεται καθυστερημένα και η οστεοποίηση του καθυστερεί καθ' όλη τη διάρκεια της βρεφικής ηλικίας. Η χόνδρινη κοτύλη είναι ρηχή και εμφανίζει αύξηση της πρόσθιας συστροφής (anteversion). Ο θύλακος βρίσκεται υπό τάση και ο στρογγύλος σύνδεσμος είναι επιμηκυσμένος και υπερτροφικός. Ο επιχείλιος χόνδρος μπορεί να στραφεί εντός της κοτύλης από την εξαρθρωμένη μηριαία κεφαλή, εμποδίζοντας τις προσπάθειες κλειστής ανάταξης του εξαρθρωμένου ισχίου. Κατά την περίοδο φόρτισης οι αλλοιώσεις αυτές επιδεινώνονται και η πίεση της μηριαίας κεφαλής δημιουργεί μία νέα ψευδοκοτύλη πάνω από την ανατομική της θέση. Ο αρθρικός θύλακος συμπιέζεται από το λαγονοψοΐτη και παραμορφώνεται σαν κλεψύδρα, ενώ οι μύες βραχύνονται[1].

Διάγνωση

Το ιδανικό αν και δεν είναι πάντοτε εφικτό, είναι η διάγνωση της πάθησης να γίνει κατά τη γέννηση. Πρώϊμη διάγνωση μπορεί να γίνει με τις δοκιμασίες Ortolani (κάμψη και απαγωγή του ισχίου ανατάσσει ένα εξαρθρωμένο ισχίο) και Barlow (προσαγωγή και πίεση του μηρού εξαρθρώνει ένα ασταθές ισχίο), αν και απαιτείται επαρκή γνώση των χειρισμών για να μη μειωθεί η αξιοπιστία των κλινικών δοκιμασιών[4] (Εικόνα 6). Κυριότερο κλινικό πρώϊμο εύρημα είναι η μειωμένη απαγωγή του ισχίου καθώς η χαλαρότητα υποχωρεί και η δυσκαμψία γίνεται περισσότερο εμφανής. Ωστόσο απαιτείται υψηλός δείκτης εγρήγορσης σε περιπτώσεις αμφοτερόπλευρου εξαρθρήματος ισχίου όπου η απαγωγή του ισχίου είναι συμμετρικά μειωμένη.

Ένα άλλο κλινικό σημείο είναι το θετικό σημείο Galeazzi (κλινική εικόνα ανισοσκελίας με βράχυνση του μηρού στην πάσχουσα πλευρά). Το σημείο ελέγχεται με τα πόδια ενωμένα και τα γόνατα σε κάμψη (ένας συγγενής βραχύς μηρός είναι δυνατό να προκαλεί θετικό σημείο Galeazzi) (Εικόνα 7). Σε περιπτώσεις αμφοτερόπλευρου εξαρθρήματος του ισχίου μπορεί το σημείο Galeazzi να είναι ψευδώς αρνητικό[5]. Η απαγωγή των ισχίων κατά τη δοκιμασία δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 60°.

Όψιμα σημεία συγγενούς πάθησης του ισχίου είναι οι ασύμμετρες πτυχές των γλουτών, ενώ το σκέλος φαίνεται να είναι σε ελαφρά βράχυνση και έξω στροφή (Εικόνα 8). Μία παρατηρητική μητέρα μπορεί να εντοπίσει μία ασυμμετρία ή μία δυσκολία στην καθαριότητα του βρέφους λόγω μειωμένης απαγωγής του ισχίου. Η καθυστερημένη βάδιση δεν αποτελεί χαρακτηριστικό εύρημα αλλά παιδιά που δεν έχουν

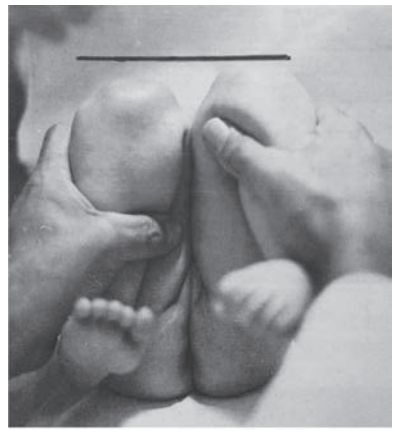


Εικόνα 6. Δοκιμασίες Barlow και Ortolani.

περπατήσει μέχρι το 18ο μήνα θα πρέπει να ελέγχονται προς αποκλεισμό εξαρθρήματος του ισχίου. Η χωλότητα και η βάδιση με σημείο Trendelenburg ή ένας νήσσειος βηματισμός, είναι κλινικά σημεία ενός εξαρθρήματος ισχίου που έχει διαλάθει της διάγνωσης.

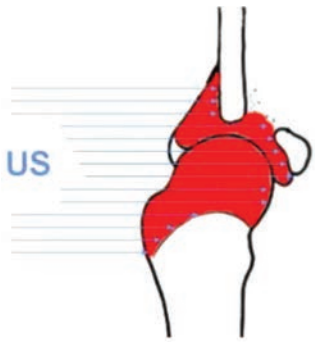
Η διάγνωση υποβοηθείται με την προσθιοπίσθια ακτινογραφία λεκάνης – ισχίων και τις προαναφερθείσες γραμμές που σχεδιάζονται πάνω σε αυτή. Ο εξεταστής θα πρέπει να εκτιμήσει έμμεσα τη θέση της κεφαλής σε σχέση με την κοτύλη, παρατηρώντας τις σχέσεις της διάφυσης του μηριαίου και των ορατά ακτινολογικών τμημάτων του ισχίου. Ωστόσο οι ακτινογραφίες προσφέρουν μία αδρή εκτίμηση της ανατομίας και δεν πρέπει να λησμονεί κανείς ότι η θέση του εμβρύου πάνω στο ακτινολογικό τραπέζι μπορεί να αλλοιώσει ακόμη περισσότερο την πραγματική εικόνα της άρθρωσης του ισχίου. Το υπερηχοτομογράφημα έχει αντικαταστήσει σε μεγάλο βαθμό σήμερα τον ακτινολογικό έλεγχο και στα χέρια ενός έμπειρου υπερηχοτομογραφιστή μπορεί να αποδώσει μία ακριβή εικόνα των ανατομικών σχέσεων του ακτινολογικά μη ορατού ισχίου[7]. Βασιζόμενη στη γνώση ότι το κεντρικό άκρο του νεογνικού μηριαίου οστού (μηριαία κεφαλή, αυχένας, μείζων τροχαντήρας) καθώς και μέρος της οροφής της κοτύλης αποτελούνται από υαλοειδή χόνδρο, ο οποίος ως μαλακός ιστός μπορεί να διαπεραστεί από υπερήχους και να δώσει αντανακλάσεις, οδήγησε μετά από επίπονη μελέτη σε αυτό που σήμερα γνωρίζουμε ως υπερηχογράφημα του νεογνικού ισχίου κατά Graf[8] (Εικόνα 9).

Η εύπλαστη νεογνική κοτύλη αποτελείται από οστέϊνη και χόνδρινη οροφή. Έχει διαπιστωθεί ότι περίπου



Εικόνα 7. Σημείο Galeazzi, φαινομενική βράχυνση του δεξιού μηρού, ενδεικτικό εξαρθρωμένου ισχίου[6].

Εικόνα 8. Η αριστερή δερματική πτυχή βρίσκεται ψηλότερα της δεξιάς, ενδεικτικό όψιμο σημείο εξαρθρωμένου ισχίου[6].



Εικόνα 9. Τμήματα του νεογνικού ισχίου που αποτελούνται από υαλοειδή χόνδρο, και μπορούν να μελετηθούν υπερηχογραφικά.

μέχρι την 6η εβδομάδα μετά τη γέννηση η κοτύλη ακολουθεί μια ταχεία γραμμική φυσιολογική πορεία ωρίμανσης. Μετά την 6η εβδομάδα ο ρυθμός εξέλιξης της μορφολογίας της κοτύλης επι-

βραδύνεται. Επομένως η 6η εβδομάδα αποτελεί την ιδανική στιγμή για τη διάγνωση και την έναρξη θεραπείας ενός παθολογικά αναπτυσσόμενου ισχίου[9]. Η υπερηχογραφική εξέταση του ισχίου είναι αξιόπιστη για τη διάγνωση παθολογίας του ισχίου όσο χρονικό διάστημα η εξεταζόμενη περιοχή έχει χόνδρινη υφή, ώστε να διαπερνάται από τους υπερήχους. Όταν εμφανιστεί ο πυρήνας οστέωσης της κεφαλής και η υπερηχογραφική σκιά του καλύπτει τον τριακτινωτό χόνδρο, τότε δεν είναι πλέον εφικτή η πραγματοποίηση των μετρήσεων κατά Graf και η κατάταξη του ισχίου στους τύπους I-IV. Ο πυρήνας οστέωσης της μηριαίας κεφαλής εμφανίζεται συνήθως τον 4ο μήνα της ζωής. Μετά την ηλικία αυτή συνήθως δεν έχει νόημα η υπερηχογραφική εξέταση του ισχίου[10].

Ταξινόμηση

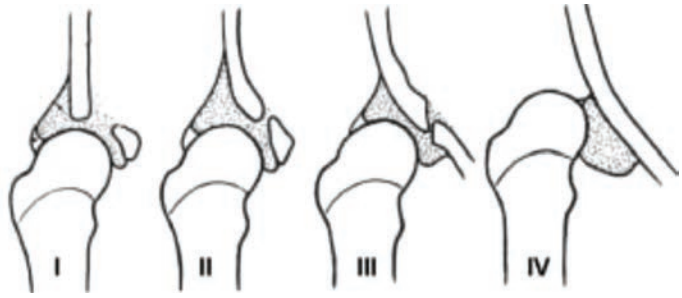
Βάσει της υπερηχογραφικής εικόνας το ισχίο θα ταξινομηθεί προσωρινά σε τέσσερις τύπους. Κάθε νεογνό έχει κατά τη γέννηση του κοτύλη με μία από τις μορφολογίες I-IV κατά Graf (Εικόνα 10). Ο τύπος I είναι η φυσιολογική κοτύλη. Εφόσον το νεογνό γεννηθεί με παθολογική κοτύλη (τύποι II, III, IV), η κοτύλη αυτή θα πρέπει (αυτόματα ή με θεραπευτικά μέσα) να εξελιχθεί προς την κατεύθυνση της φυσιολογικής κοτύλης, δηλαδή να γίνει τύπου I.

Η υπερηχογραφική εξέταση του ισχίου συνεχίζεται με τη μέτρηση των γωνιών της κοτύλης α και β κατά Graf (Εικόνα 11). Οι γωνίες αυτές σχηματίζονται μεταξύ των γραμμών που σχεδιάζονται πάνω στην υπερηχογραφική εικόνα. Οι γραμμές αυτές είναι η βασική γραμμή (base line) (παράλληλα με την υπερηχογραφική σκιά του λαγονίου οστού), η γραμμή της οστέϊνης οροφής της κοτύλης (acetabular roof line) (ξεκινά από το κάτω σκέλος του λαγόνιου οστού και εφάπτεται στην οστέϊνη οροφή της κοτύλης) και η γραμμή της χόνδρινης οροφής της κοτύλης (cartilage roof line).

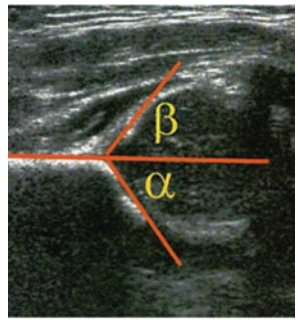
Η γωνία α σχηματίζεται μεταξύ της βασικής γραμμής και της γραμμής της οστέϊνης οροφής της κοτύλης και αντιπροσωπεύει την οστέϊνη οροφή της κοτύλης. Η γωνία β σχηματίζεται μεταξύ της βασικής γραμμής και της γραμμής της χόνδρινης οροφής και αντιπροσωπεύει την χόνδρινη οροφή. Σύμφωνα με τη μέτρηση των γωνιών αυτών ο Graf ταξινομεί τη νεογνική κοτύλη σε τέσσερις βασικούς τύπους, με διάφορες υποπεριπτώσεις. Στο μετωπιαίο επίπεδο η φυσιολογική γωνία α είναι μεγαλύτερη των 60ο και η μηριαία κεφαλή διαχωρίζεται από τη γραμμή που διέρχεται κάτω από το λαγόνιο οστό. Κάθε μικρότερη τιμή γωνίας α είναι παθολογική. Μικρότερη γωνία α, μέχρι κάποιου βαθμού (50ο) μπορεί να μην θεωρηθεί παθολογική εφόσον το νεογνό είναι μικρότερο των 3 μηνών (φυσιολογικά ανώριμο ισχίο). Μετά την ηλικία αυτή όμως θεωρείται παθολογική.

Θεραπεία

Η θεραπεία βασίζεται στην επίτευξη και διατήρηση πρώϊμης ανάταξης (επικέντρωση της μηριαίας κεφαλής) με σκοπό την πρόληψη εκφύλισης της άρθρωσης. Ο κηδεμόνας Pavlik έχει σχεδιαστεί για να διατηρεί το ισχίο των βρεφών (<6 μηνών) αναταγμένο σε κάμψη περίπου 100ο και ελαφρά απαγωγή (θέση Salter) (Εικόνα 12). Η θέση των ισχίων επιβεβαιώνεται με ακτινογραφικό έλεγχο και υπέρηχο ισχίων μετά την τοποθέτηση και ρύθμιση του νάρθηκα. Η θέση πρέπει να είναι μεταξύ της μεγαλύτερης προσαγωγής πριν το εξάρθρημα και της υπέρμετρης απαγωγής που



Εικόνα 10. Υπερηχογραφική ταξινόμηση του ισχίου κατά Graf.

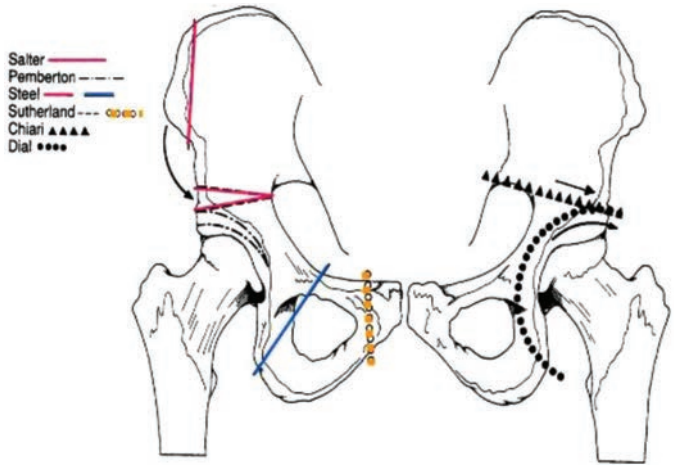


Εικόνα 11. Υπερηχογραφική εικόνα νεογνικού ισχίου και απεικόνιση των γωνιών α και β κατά Graf.

	Γωνία α	Γωνία Β	Περιγραφή διάρθρωσης ισχίου
I	>60ο	<55ο	ώριμο ισχίο
IIa	50ο-60ο	55ο-77ο	φυσιολογικά ανώριμο ισχίο (<3 μηνών)
IIb	50ο-60ο	55ο-77ο	καθυστερημένα ώριμο (>3 μηνών)
IIc	43ο-49ο	<77ο	σοβαρή δυσπλασία
III	<43ο ή μη μετρήσιμη	>77ο ή μη μετρήσιμη	εξαρθρωμένο
IV	μη μετρήσιμη	μη μετρήσιμη	εξαρθρωμένο

Πίνακας 1. Υπερηχογραφικοί τύποι ισχίου κατά Graf.

Εικόνα 12. Εφαρμογή κηδεμόνα Pavlik.



Εικόνα 13. Οι πιο δημοφιλείς οστεοτομίες για την αντιμετώπιση της συγγενούς πάθησης του ισχίου[2].

σχετίζεται με κίνδυνο οστεονέκρωσης. Η πίεση του οπισθίου ανιόντος κλάδου της έσω περισπώμενης μηριαίας αρτηρίας έχει ενοχοποιηθεί για την οστεονέκρωση της μηριαίας κεφαλής σε παιδιά με συγγενή πάθηση του ισχίου και θεραπεία με κηδεμόνες απαγωγής. Η υπέρμετρη κάμψη μπορεί να προκαλέσει παροδική πάρεση του μηριαίου νεύρου. Ο κηδεμόνας Pavlik εφαρμόζεται 23 ώρες τη μέρα για 6 βδομάδες και στη συνέχεια για άλλες 6-8 βδομάδες κατά τη διάρκεια της νύχτας[2]. Η αποτελεσματικότητα του κηδεμόνα Pavlik κυμαίνεται από 80-100%[11-14]. Βέβαια σε σοβαρές δυσπλασίες η μέθοδος από κάποιους συγγραφείς θεωρείται αναποτελεσματική με ποσοστά σε σταδίου IV να είναι ακόμη και 0%[15,16]. Η οστεονέκρωση μηριαίας κεφαλής μετά από θεραπεία με κηδεμόνες απαγωγής κυμαίνεται από 0-8%[15-18].

Κλειστή ανάταξη υπό γενική αναισθησία γίνεται σε παιδιά ηλικίας 6-18 μηνών και σε ασθενείς στους οποίους απέτυχε η θεραπεία με κηδεμόνες Pavlik. Σε αποτυχία της κλειστής ανάταξης και σε ασθενείς ηλικίας 6-18 μηνών γίνεται ανοικτή ανάταξη. Η ανοικτή ανάταξη εφαρμόζεται και σε ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης των 18 μηνών. Προτιμάται η πρόσθια προσπέλαση του ισχίου, ειδικότερα για ασθενείς άνω των 12 μηνών, αφού είναι μικρότερος ο κίνδυνος για την έσω περισπώμενη μηριαία αρτηρία. Ο μεγαλύτερος κίνδυνος στην ανοικτή ανάταξη είναι η οστεονέκρωση είτε λόγω άμεσης αγγειακής κάκωσης είτε λόγω πρόσκρουσης έναντι της διακοπής της κυκλοφορίας από οστεοτομίες[2].

Σε μικρά παιδιά και σε παιδιά σχολικής ηλικίας μπορεί να απαιτηθεί η διενέργεια οστεοτομίας λόγω υπολειμματικής εμμένουσας δυσπλασίας της κοτύλης. Οι οστεοτομίες γίνονται μόνο μετά από κλειστή ή ανοικτή ανάταξη που επιβεβαιώνεται με ακτινογραφία σε απαγωγή και έσω στροφή. Απαραίτητη προϋπόθεση είναι το ικανοποιητικό εύρος τροχιάς του ισχίου και η σφαιρικότητα της μηριαίας κεφαλής. Οι οστεοτομίες που κατά καιρούς έχουν εφαρμοστεί και έχουν απασχολήσει το ενδιαφέρον των μελετητών είναι η οστεοτομία Salter, η οστεοτομία Chiari, η κοτυλοπλαστική Dega, η κοτυλοπλαστική Pemberton, η οστεοτομία Ganz κ.ά. (Εικόνα 13). Η οστεοτομία Salter και η κοτυλοπλαστική Dega είναι οι πιο μελετημένες επεμβάσεις στη συγγενή πάθηση του ισχίου[19]. Οι οστεοτομίες στο άνω πέρας του μηριαίου είναι κυρίως έσω στροφής και ραιβότητας, που σκοπό έχουν την καλύτερη επικέντρωση της μηριαίας κεφαλής στην κοτύλη.

Επίλογος

Η συγγενής πάθηση του ισχίου αποτελεί νόσο που απαιτεί υψηλό δείκτη εγρήγορσης από τον ιατρό για την πρώϊμη διάγνωση και θεραπεία. Όσο νωρίτερα τεθεί η διάγνωση και ξεκινήσει η θεραπεία, τόσο μεγαλύτερη είναι η πιθανότητα για φυσιολογική ανάπτυξη της άρθρωσης του ισχίου. Η γνώση της αιτιοπαθογένειας της πάθησης, των κλινικών σημείων και των ευρημάτων παρακλινικών εξετάσεων αποτελούν σημεία κλειδιά για πρώϊμη διάγνωση και αντιμετώπιση.

Βιβλιογραφία

1. Σύγχρονη Ορθοπαιδική & Τραυματολογία, Apley's, Louis Solomon, David Warwick, Selvadurai Nayagam, Ιατρικές Εκδόσεις Παρισιανός, Αθήνα 2007.
2. Review Ορθοπαιδικής, M. Miller, Ιατρικές εκδόσεις Κωνσταντάρας, Αθήνα 2010.
3. Yamamuro T, Ishida K. Recent advances in the prevention, early diagnosis, and treatment of congenital dislocation of the hip in Japan. Clin Orthop Relat Res 1984;(184):34-40.
4. El-Shazly M, Trainor B, Kernohan WG, Turner I, Haugh PE, Johnston AF, Mollan RA. Reliability of the Barlow and Ortolani tests for neonatal. J Med Screen 1994;1(3):165-8.
5. Shahryar Noordin, Masood Umer, Kamran Hafeez, and Haq Nawaz. Developmental dysplasia of the hip Orthop Rev (Pavia) 2010;2(2):e19.
6. Συμεωνίδης Π. Ορθοπαιδική, Κακώσεις και παθήσεις του μυοσκελετικού συστήματος, Εκδόσεις επιστημονικών βιβλίων και περιοδικών, University Studio Press, Θεσσαλονική 1996.
7. Harcke HT, Kumar SJ. The role of ultrasound in the diagnosis and management of congenital dislocation and dysplasia of the hip. J Bone Joint Surg Am 1991;73(4):622-8.
8. Graf R. The diagnosis of congenital hip joint dislocation by the ultrasonic compound treatment. Arch Orthop Traumat 1980;97:117-133.
9. Verica Misanovic, Fedzat Jonuzi, Hajra Maksic-Kovacevic, Selma Rahmanovic. Ultrasound in Detection of Developmental Hip Dysplasia in Premature Born Children Acta Inform

Med 2015;23 (2):73-75.
10. Tschauner C, Klapsch W, Baumgartner A, Graf R. [Maturation curve of the ultrasonographic alpha angle according to Graf's untreated hip joint in the first year of life]. Z Orthop Ihre Grenzgeb 1994;132(6):502-4.
11. Malkawi H. Sonographic monitoring of the treatment of developmental disturbances of the hip by the Pavlik harness. Journal of Pediatric Orthopaedics Part B 1998;7(2):144-149.
12. Iwasaki K. Treatment of congenital dislocation of the hip by the Pavlik harness. Mechanism of reduction and usage. The Journal of Bone and Joint Surgery-American Volume 1983;65(6):760-767.
13. Atar D, Lehman WB, Tenenbaum Y, Grant AD. Pavlik harness versus Frejka splint in treatment of developmental dysplasia of the hip: Bicenter Study. Journal of Pediatric Orthopaedics 1993;13 (3):311-313.
14. Bialik V. Pavlik's method in developmental dysplasia of the hip. Acta Orthopaedica et Traumatologica Turcica 2007;41(supplement 1):19-24.
15. Atalar H, Sayli U, Yavuz OY, Uraş I, Dogruel H. Indicators of successful use of the Pavlik harness in infants with developmental dysplasia of the hip. International Orthopaedics 2007;31(2):145-150.
16. Suzuki S, Kashiwagi N, Kasahara Y, Seto Y, Futami T. Avascular necrosis and the Pavlik harness. The incidence of avascular necrosis in three types of congenital dislocation of the hip as classified by ultrasound. The Journal of Bone and Joint Surgery-British Volume 1996;78(4):631-635.
17. Grill F, Bensahel H, Canadell J, Dungl P, Matasovic T, Vizkelety T. The Pavlik harness in the treatment of congenital dislocating hip: report on a multicenter study of the European Paediatric Orthopaedic Society. Journal of Pediatric Orthopaedics 1988;8(1):1-8.
18. Eidelman M, Katzman A, Freiman S, Peled E, Bialik V. Treatment of true developmental dysplasia of the hip using Pavlik's method. Journal of Pediatric Orthopaedics Part B 2003;12(4):253-258.
19. Mohamed El-Sayed, Tarek Ahmed, Sameh Fathy, and Hosam Zyton. The effect of Dega acetabuloplasty and Salter innominate osteotomy on acetabular remodeling monitored by the acetabular index in walking DDH patients between 2 and 6 years of age: short- to middle-term follow-up. J Child Orthop 2012;6(6):471-477.

Περιπροσθετικά κατάγματα μηριαίου

Σπυρίδων Ι. Ζωίτσης
Ορθοπαιδικός Χειρουργός

Περίληψη

Περιπροσθετικά κατάγματα ονομάζονται τα κατάγματα που δημιουργούνται γύρω από το μηριαίο στέλεχος της αρθροπλαστικής. Πρόκειται για μία μοναδική πρόκληση οστεοσύνθεσης και είναι κατάγματα που πολλές φορές είναι δύσκολη η αντιμετώπισή τους, λόγω ύπαρξης της πρόθεσης και συχνής οστεοπόρωσης ή οστικών ελλειμμάτων, γι' αυτό είναι προβληματική η πώρωση και η σταθεροποίηση. Ο αριθμός των μηριαίων προθέσεων αυξάνεται λόγω: 1) αύξησης του μέσου όρου ηλικίας, 2) αύξησης των ενδείξεων THR, 3) αύξησης του αριθμού των ατόμων με THR πάνω από 20 έτη. Κάθε χρόνο στις ΗΠΑ πραγματοποιούνται πάνω από 123.000 THR και πάνω από 150.00 TKR, ενώ πάνω από 300.000 κατάγματα μηριαίου αντιμετωπίζονται χειρουργικά, είτε με εσωτερική οστεοσύνθεση ή αρθροπλαστική. Καθώς αυξάνεται ο αριθμός των μηριαίων προθέσεων είναι αναμενόμενο να αυξηθεί και ο αριθμός των μηριαίων καταγμάτων. Η πιο συχνή αιτία περιπροσθετικών καταγμάτων είναι η άσκηση χαμηλής βίας όπως πτώση από όρθια ή καθιστική θέση. Μια συχνή αιτία πρόκλησης περιπροσθετικού κατάγματος είναι η ύπαρξη χαλάρωσης η οποία όταν χρονίσει προκαλεί οστεόλυση και δημιουργία περιοχής για κάταγμα με μικρή βία. Η δυσκολία στην αντιμετώπιση αυτών των καταγμάτων είναι η ύπαρξη ακρυλικού τσιμέντου μέσα στον αυλό του μηριαίου και η παρουσία του υλικού της πρόθεσης που εμποδίζουν την εφαρμογή ενδομυελικής ήλωσης και στην περίπτωση χρήσης κοχλιών την διαπέραση των κοχλιών και την καθήλωση της πλάκας σταθερά ώστε να επιτύχουμε σταθερή οστεοσύνθεση.

Λέξεις-κλειδιά
Αρθροπλαστική ισχίου, Οστεοπόρωση, Περιπροσθετικό κάταγμα

Εισαγωγή

Τα περιπροσθετικά κατάγματα του μηριαίου οστού, μετά από ολική αρθροπλαστική του ισχίου είναι μία σπάνια επιπλοκή, με αυξανόμενη συχνότητα τα τελευταία χρόνια. Το γεγονός ότι η ολική αρθροπλαστική του ισχίου είναι μία εξαιρετικά επιτυχημένη χειρουργική επέμβαση έχει αυξήσει τόσο τον αριθμό των ολικών αρθροπλαστικών που πραγματοποιούνται ετησίως όσο και τον αριθμό των ατόμων που φέρουν ολική αρθροπλαστική για πολλές δεκαετίες.

Παράλληλα, η διεύρυνση των ενδείξεων της ολικής αρθροπλαστικής του ισχίου, τόσο σε μικρότερες ηλικίες οι οποίες εκτίθενται σε τραύμα υψηλής ενέργειας (τροχαία), όσο και σε γηραιότερους ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο οστεόλυσης, λόγω κακής ποιότητας οστού, είναι αναπόφευκτο να μην οδηγήσει σε αύξηση των περιπροσθετικών καταγμάτων. Συνήθως τα κατάγματα γύρω από το μηριαίο στέλεχος εμφανίζονται: α) επί ολικών αρθροπλαστικών του ισχίου χωρίς τη χρήση τσιμέντου (0,1-3,2%), β) επί επεμβάσεων αναθεώρησης ολικής αρθροπλαστικής του ισχίου με χρήση τσιμέντου (3-12%). Η χρήση των δια πιέσεως εφαρμοζομένων μηριαίων στελεχών, χωρίς τσιμέντο (press fit), συνδυάζεται με επίπτωση των διεγχειρητικών καταγμάτων περίπου ίση προς 3-46%.

Τα κατάγματα αυτά αν και είναι σπάνια, παραμένουν προβληματικά κατά την αντιμετώπισή τους. Οι πρώτοι που έθεσαν τις αρχές στη θεραπεία των καταγμάτων αυτών ήταν οι Duncan και Marsi.

Τα περιπροσθετικά κατάγματα μπορούν να διαιρεθούν σε **διεγχειρητικά** και **μετεγχειρητικά**.

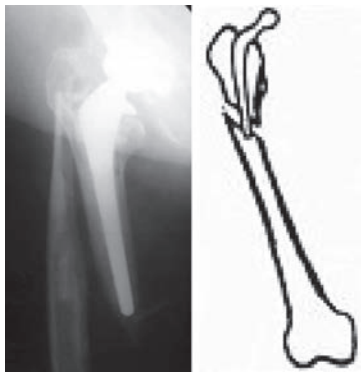
Τα *διεγχειρητικά* συμβαίνουν κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης ενώ τα *μετεγχειρητικά* ημέρες μέχρι και έτη από την ημέρα του χειρουργείου. Αναφορικά με το μέγεθος της βίας που απαιτείται για την εμφάνιση ενός περιπροσθετικού κατάγματος, διαιρούνται σε: α) αυτά το οποία εμφανίζονται αυτόματα χωρίς καθόλου βία ή τραύμα και ονομάζονται **άτυπα**, β) σε αυτά που εμφανίζονται μετά από άσκηση **χαμηλής βίας**, όπως πτώση από καθιστική ή όρθια θέση και αφορούν κυρίως ηλικιωμένα άτομα και γ) σε αυτά που εμφανίζονται μετά από άσκηση **υψηλής βίας** (τροχαία, πτώση εξ ύψους) και αφορούν κυρίως νεαρά άτομα.

Ταξινόμηση

Πολλές ταξινομήσεις περιπροσθετικών καταγμάτων έχουν περιγραφεί. Πολλές από αυτές είναι περιγραφικές και παρέχουν πληροφορίες γύρω από τη θέση του κατάγματος αλλά δεν έχουν ιδιαίτερη αξία στην απόφαση για το είδος της θεραπείας. Οι πιο κοινές ταξινομήσεις των περιπροσθετικών καταγμάτων είναι η **κατά Vancouver** και η **κατά AAOS**, ενώ η πιο κοινή ταξινόμηση των περιπροσθετικών καταγμάτων του κάτω πέρατος του μηριαίου οστού είναι η **κατά Neer**.

Η ταξινόμηση **Vancouver**, η οποία προτάθηκε από τους

Εικόνα 1. Περιπροσθετικό κάταγμα τύπου Α, σύμφωνα με την ταξινόμηση Vancouver.



Εικόνα 2. Περιπροσθετικό κάταγμα τύπου Β1, σύμφωνα με την ταξινόμηση Vancouver.

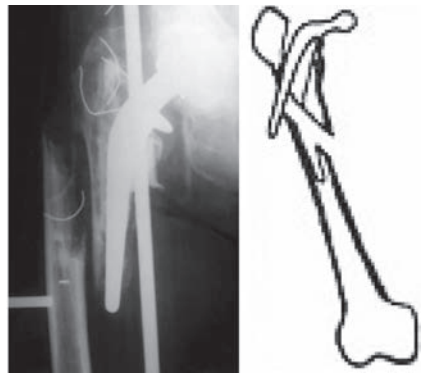
Duncan & Masri, λαμβάνει υπόψη τη θέση του κατάγματος, την κατάσταση του μηριαίου στελέχους και την ποιότητα του οστού, του κεντρικού τμήματος του μηριαίου. Πρακτικά αυτό σημαίνει, ότι η ταξινόμηση Vancouver, βοηθάει τον ορθοπαιδικό να διακρίνει ένα σταθερό από ένα ασταθές κάταγμα που απαιτεί οστεοσύνθεση, όπως επίσης και ένα σταθερό εμφύτευμα από ένα ασταθές, το οποίο απαιτεί επέμβαση αναθεώρησης.

Σύμφωνα με την ταξινόμηση Vancouver, τα κατάγματα χωρίζονται ως εξής:

Τύπος Α: Κάταγμα στο κεντρικό τμήμα του μηρού με παρεκτόπιση του μείζονος ή του ελάσσονος τροχαντήρος. Εδώ κατατάσσονται και τα διεγχειρητικά επιμήκη κατάγματα (Εικόνα 1).

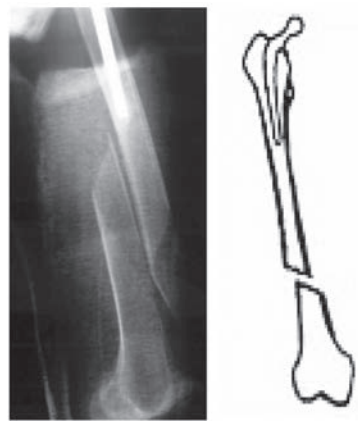
Τύπος Β:

- Β1, κάταγμα γύρω από ή αμέσως περιφερικά ενός σταθερού μηριαίου στελέχους (Εικόνα 2).
- Β2, κάταγμα γύρω από ή αμέσως περιφερικά ενός χαλαρού μηριαίου στελέχους, όπου όμως διατηρείται καλή ποιότητα οστού στο κεντρικό τμήμα του μηριαίου (Εικόνα 3).



Εικόνα 3. Περιπροσθετικό κάταγμα τύπου Β2, σύμφωνα με την ταξινόμηση Vancouver.

Εικόνα 4. Περιπροσθετικό κάταγμα τύπου Β3, σύμφωνα με την ταξινόμηση Vancouver.



Εικόνα 5. Περιπροσθετικό κάταγμα τύπου Γ, σύμφωνα με την ταξινόμηση Vancouver.

- Β3, κάταγμα γύρω από ή αμέσως περιφερικά ενός χαλαρού μηριαίου στελέχους, όπου δεν διατηρείται καλή ποιότητα οστού στο κεντρικό τμήμα του μηριαίου (Εικόνα 4).

Τύπος Γ: Κάταγμα περιφερικότερα του άπω άκρου του μηριαίου στελέχους (Εικόνα 5).

Διαγνωστική προσέγγιση

Μία λεπτομερής εξέταση του ασθενούς, πριν από την έναρξη της θεραπείας είναι απαραίτητη για να επιτευχθεί το μέγιστο θεραπευτικό αποτέλεσμα. Τα περισσότερα περιπροσθετικά κατάγματα συμβαίνουν μετά από άσκηση χαμηλής βίας, όπως π.χ. πτώση από όρθια ή καθιστική θέση. Ο χειρουργός θα πρέπει να αποσπάσει από τον ασθενή κατά τη λήψη του ιστορικού, πληροφορίες για σημεία και συμπτώματα τα οποία μαρτυρούν χαλάρωση του εμφυτεύματος πριν από τον τραυματισμό, όπως **πόνος γύρω από τον μηρό, έναρξη του πόνου συνήθως κατά την έγερση από καθιστή θέση ή στην αρχή της βάδισης**.

Νευροαγγειακή εκτίμηση του τραυματισμένου μέλους είναι απαραίτητη. Η φυσική εξέταση μπορεί να ανακαλύψει αδυναμία βάδισης, ευαισθησία κατά την ψηλάφηση στην περιοχή του κατάγματος καθώς επίσης μείωση του εύρους κίνησης στο πάσχον μέλος. Συνήθως τα πιο κοινά συμπτώματα είναι:

- Πόνος, γύρω από το ισχίο ή στο μηρό.
- Οίδημα και μώλωπες γύρω από το ισχίο ή τον μηρό.
- Αδυναμία φόρτισης του πάσχοντος σκέλους.
- Παρουσία παραμόρφωσης και ανισοσκελίας στο πάσχον σκέλος.

Το προεγχειρητικό πλάνο περιλαμβάνει ανεύρεση προηγούμενων μετεγχειρητικών ουλών, εξέταση των μαλακών μορίων, αναδρομή στα πρακτικά του χειρουργείου, ειδικότερα για το είδος του εμφυτεύματος, καθώς επίσης και για οποιοδήποτε διεγχειρητικό συμβάν. Ο εργαστηριακός έλεγχος είναι απαραίτητος αν υπάρχει υποψία φλεγμονής. Ο απεικονιστικός έλεγχος περιλαμβάνει υψηλής ποιότητας προσθιοπίσθιες και πλάγιες ακτινογραφίες του ισχίου και του μηριαίου οστού καθώς και προσθιοπίσθια ακτινογραφία της λεκάνης. Σκοπός είναι η εξακρίβωση του τύπου του κατάγματος καθώς και η σταθερότητα του εμφυτεύματος.

Τα κριτήρια σταθερότητας για τα εμφυτεύματα press fit έχουν περιγραφεί από τον Engh et al και περιλαμβάνουν παρουσία σημείων συγκόλλησης, έλλειψη ακτινοδιαυγαστικών γραμμών και απουσία στοιχείων μετανάστευσης του εμφυτεύματος. Τα κριτήρια για τις προθέσεις με χρήση ακριλικού τσιμέντου έχουν περιγραφεί από τον Harris et al. Σημεία χαλαρότητας του εμφυτεύματος είναι η ύπαρξη συνεχούς διαυγαστικής γραμμής στο ακρυλικό τσιμέντο γύρω από το εμφύτευμα καθώς και διάτρηση του μανδύα του τσιμέντου προτού να συμβεί ο τραυματισμός. Αποτυχία αποκάλυψης ενός αστα-θούς εμφυτεύματος θα οδηγήσει μάλλον σε αποτυχία της χειρουργικής επέμβασης αν προτιμηθεί οστεοσύνθεση αντί για αναθεώρηση της αρθροπλαστικής. Η σταθερότητα και η κατάσταση του εμφυτεύματος της κοτύλης θα πρέπει επίσης επιμελώς να εξετάζεται και να πραγματοποιείται αναθεώρησή της, αν απαιτείται.

Οι ακτινογραφίες υψηλής ευκρίνειας είναι συνήθως επαρκής αλλά δεν προσφέρουν τρισδιάστατη απεικόνιση. Η πολλαπλή σπειροειδής ανίχνευση με υπολογιστική τομογραφία MDCT διαδραματίζει σπουδαίο ρόλο στην εξέταση του εμφυτεύματος, του φλοιού του οστού καθώς και τον καθορισμό των ανατομικών τους σχέσεων.

Η ανίχνευση επιπλοκών του εμφυτεύματος, όπως (κακή τοποθέτηση-κάταγμα-ψευδάρθρωση-περιπροσθετικό κάταγμα, είναι υψηλότερη με MDCT παρά με συμβατικές ακτινογραφίες. Σε ασθενής με μεταλλικά εμφυτεύματα η MRI είναι λιγότερο αποτελεσματική λόγω των σχετιζομένων με το μεταλλικό εμφύτευμα artifacts.

Το σπινθηρογράφημα των οστών διαδραματίζει σπουδαίο ρόλο στην ανακάλυψη καταγμάτων, τα οποία δεν απεικονίζονται στις απλές ακτινογραφίες. Ωστόσο, πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι το σπινθηρογράφημα μπορεί να εμφανίζει αυξημένη πρόσληψη για πάνω από 2 έτη μετεγχειρητικά και με απουσία κατάγματος.

Οι γενικές αρχές που θα πρέπει να ακολουθηθούν περιλαμβάνουν επέμβαση αναθεώρησης σε χαλαρό εμφύτευμα-ακριβής ανάταξη-και ασφαλή οστεοσύνθεση. Η θεραπεία εξαρτάται από τον τύπο του κατάγματος, τη σταθερότητα της πρόθεσης, την ποιότητα του υπάρχοντος οστού, την γενική κατάσταση του ασθενούς και την εμπειρία του χειρουργού.

Προτεινόμενη χειρουργική αντιμετώπιση

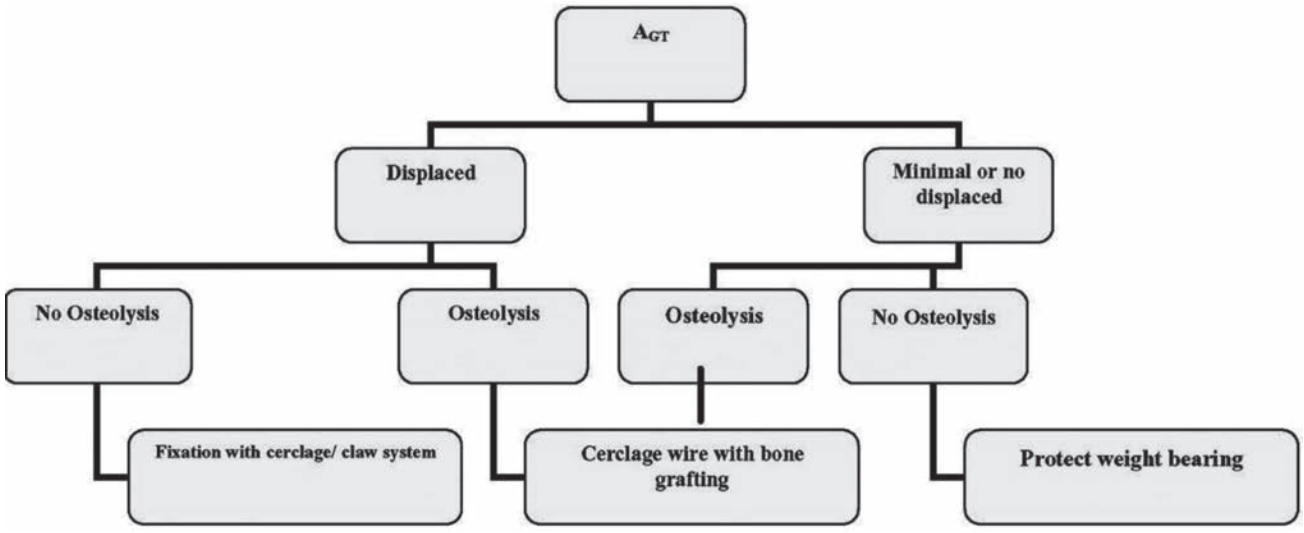
Τύπος Α

Αυτά τα κατάγματα σχετίζονται με οστεοπενία του κεντρικού τμήματος του μηριαίου και αφορούν τον μείζονα ή τον ελάσσονα τροχαντήρα. Τα κατάγματα (ΜΤ) συνήθως αντιμετωπίζονται συντηρητικά εκτός εάν επεκτείνονται προς τον έσω μηριαίο φλοιό οπότε διακυβεύεται η σταθερότητά τους. Σε αυτή τη περίπτωση αντιμετωπίζονται με τοποθέτηση σύρματος κυκλοτερώς.

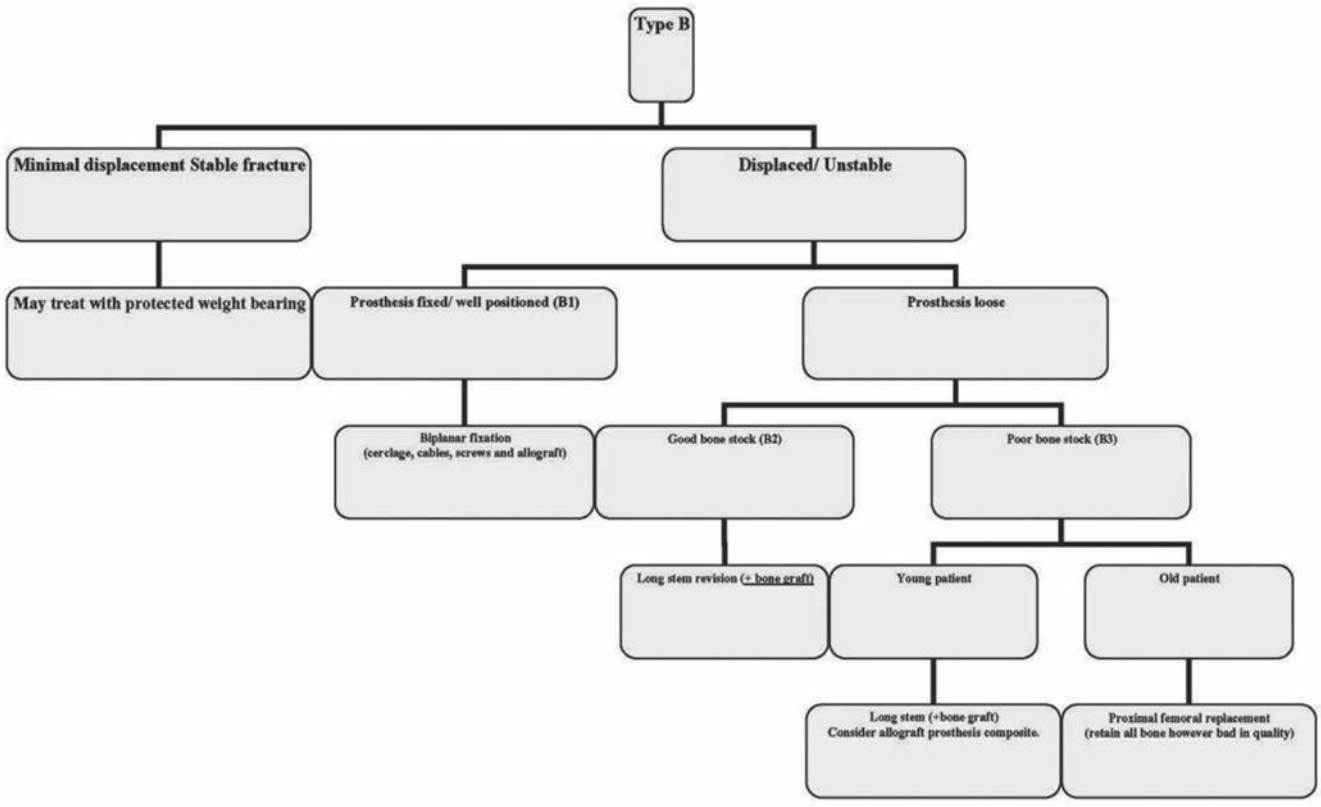
Τα κατάγματα του ΕΤ αντιμετωπίζονται συχνότερα χειρουργικά. Όταν είναι ελάχιστα ή καθόλου παρεκτοπισμένα και δεν υπάρχουν σημεία οστεόλυσης τότε αντιμετωπίζονται συντηρητικά με αποφυγή φόρτισης. Μία καλή μέθοδος είναι η τοποθέτηση σύρματος κυκλοτερώς σε συνδυασμό με τρίμμα οστικού μοσχεύματος γύρω από το κεντρικό τμήμα του μηριαίου. Τα επιμήκη διεγχειρητικά κατάγματα αντιμετωπίζονται με τοποθέτηση σύρματος κυκλοτερώς εάν γίνουν αντιληπτά κατά την επέμβαση ενώ αντιμετωπίζονται συντηρητικά με αποφυγή φόρτισης αν γίνουν αντιληπτά στις μετεγχειρητικές ακτινογραφίες (Εικόνα 6).

Τύπος Β

Β1: α: Λοξά και μακρά κατάγματα αντιμετωπίζονται με τοποθέτηση σύρματος κυκλοτερώς ή με παχύ σύρμα με τυλιγμένα άκρα (cables with crimp sleeves), β: μικρού μήκους λοξά ή εγκάρσια κατάγματα αντιμετωπίζονται με εσωτερική οστεοσύνθεση 2 επιπέδων στον πρόσθιο και τον πλάγιο φλοιό με τη χρήση οποιαδήποτε συνδυασμού πλακών και



Εικόνα 6. Αλγόριθμος για την θεραπεία περιπροσθετικών καταγμάτων κατά Vancouver Τύπος Α.
(Parvizi J, et al. J Bone Joint Surg Am 2004; 86:8-16).



Εικόνα 7. Αλγόριθμος για την θεραπεία περιπροσθετικών καταγμάτων κατά Vancouver Τύπος Β.
(Parvizi J et al. J Bone Joint Surg Am 2004; 86:8-16).

φλοιώδους μοσχεύματος που θα τοποθετηθεί στην καταγματική εστία.

B2: Εδώ απαιτείται αναθεώρηση της ολικής αρθροπλαστικής χρησιμοποιώντας μακρό στέλεχος μηριαίας πρόθεσης. Η χρήση ενός σε μεγάλη έκταση επικαλυμμένου στελέχους (coated) με καλή συγκράτηση στη διάφυση αποτελεί μία ενδεδειγμένη επιλογή. Αν η στροφική σταθερότητα και η αποκατάσταση του μήκους του σκέλους διακυβεύονται, τότε ένα μη επικαλυμμένο απλής κίνησης (modular) μηριαίο στέλεχος χωρίς τσιμέντο μπορεί να εφαρμοστεί.

B3: Εδώ απαιτείται αναθεώρηση της ολική αρθροπλαστικής του ισχίου, η διατήρηση του εναπομείναντος οστικού αποθέματος είναι ουσιώδης, ειδικά στους νεώτερους ασθενείς. Ένας συνδυασμός αλλομοσχευμάτων-πρόθεσης προτιμάται ειδικά επί νεωτέρων ασθενών. Στους ηλικιωμένους ή σε άτομα με χαμηλότερες λειτουργικές απαιτήσεις μπορούμε να εφαρμόσουμε τη μέθοδο της αντικατάστασης του κεντρικού τμήματος του μηριαίου (μεγαπρόθεση) (Εικόνα 7).

Τύπος Γ

Υπάρχουν αρκετές συσκευές οστεοσύνθεσης τέτοιων καταγμάτων. Οι πλάκες LISS (less invasive stabilization system) και οι πλάκες COMBO έχουν αποδειχθεί χρήσιμες. Περιστασιακά ενιαία μεγάλα τεμάχια αλλομοσχεύματος (strut allograft) μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να επιτευχθεί καλύτερη μηχανική υποστήριξη. Ο δυναμικός ήλος μηριαίων κονδύλων ή ο ανάστροφος ενδομυελικός ήλος αποτελούν εναλλακτικές λύσεις. Ο ενδομυελικός ήλος εφαρμόζεται σε κατάγματα της διάφυσης με επαρκές οστό περιφερικά, ώστε να επιτραπεί το κλείδωμα του ήλου στην περιφερική μηριαία μετάφυση. Η ανησυχία για την εφαρμογή του ήλου είναι η δημιουργία θέσης πολύ υψηλών φορτίσεων (stress risers) μεταξύ του κεντρικού άκρου του ήλου και του περιφερικού άκρου του στελέχους της μηριαίας πρόθεσης.

Πιθανές επιπλοκές – Αποτυχίες

α. Επανακάταγμα γύρω από περιοχή υψηλών φορτίων (stress riser)

β. Ψευδάρθρωση κυρίως σε κάταγμα Τύπου Γ, ειδικά όταν αντιμετωπίζεται μόνο με 1 πλάκα

γ. Εμβύθιση του στελέχους της μηριαίας πρόθεσης, λόγω έλλειψης επαρκούς περιφερικής σταθεροποίησης

Σε όλες τις παραπάνω περιπτώσεις απαιτείται αναθεώρηση ή επανεπέμβαση. Λόγω της αυξανόμενης συχνότητας των περιπροσθετικών καταγμάτων, απαιτείται συνεχής επαναπροσδιορισμός των κατευθυντηρίων αξόνων της θεραπείας τους. Η είσοδος νέων υλικών για αναθεωρήσεις στην αγορά, πιθανώς θα βοηθήσει στην αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση των περιπροσθετικών καταγμάτων του κεντρικού τμήματος του μηριαίου.

Συμπεράσματα

Οι θεραπευτικές επιλογές είναι:

- Αναθεώρηση ολικής αρθροπλαστικής με μακρο στέλεχος μηριαίας πρόθεσης.
- Τεμάχια φλοιώδους αλλομοσχεύματος.
- Πλάκες οστεοσύνθεσης με χρήση κοχλίων.
- Πλάκες οστεοσύνθεσης με χρήση σύρματος.
- Ενδομυελικοί ήλοι.

Παρατηρήσεις

- Εάν η πρόθεση είναι χαλαρή και η ποιότητα του οστού πτωχή - το εμφύτευμα θα πρέπει να αναθεωρηθεί και το κάταγμα να οστεοσυντεθεί.
- Εάν η πρόθεση είναι σταθερή και η ποιότητα του εναπομείναντος οστού είναι επαρκής για οστεοσύνθεση, το εμφύτευμα θα πρέπει να διατηρηθεί και το κάταγμα να οστεοσυντεθεί ακολουθώντας τις αρχές της οστεοσύνθεσης.

Βιβλιογραφία

1. Schwarzkopf R. Total Hip Arthroplasty Periprosthetic Femoral Fractures. A review of classification and current Treatment. 2013; 71(1):68-78.
2. Edward T. Su, Hargovind DeWal, Paul E. Di Cesare Periprosthetic Femoral Fractures Above Total Knee Replacements. J Am Acad Ortho Surg 2004; 12:12-20.
3. Scott P. Steinmann and Emilie V. Cheung Treatment of Periprosthetic Humerus Fractures Associated With Shoulder Arthroplasty. J Am Acad Ortho Surg 2008; 16:199-207.
4. Darin Davidson, Jeffrey Pike, Donald Garbuz, Clive P. Duncan, and Bassam A. Masri Intraoperative Periprosthetic Fractures During Total Hip Arthroplasty. Evaluation and Managemen. J Bone Joint Surg Am 2008; 90:2000-2012.
5. Neil P. Sheth, David I. Pedowitz, Jess H. Lonner. Periprosthetic Patellar Fractures. J Bone Joint Surg Am 2007; 89:2285-2296.
6. Rad Zdero, Richard Walker, James P. Waddell, and Emil H. Schemitsch Biomechanical Evaluation of Periprosthetic Femoral Fracture Fixation. J Bone Joint Surg Am 2008; 90:1068-1077.
7. Timothy Bhattacharyya, Denis Chang, James B. Meigs, Daniel M. Estok, II, and Henrik Malchau. Mortality After Periprosthetic Fracture of the Femur. J Bone Joint Surg Am 2007; 89:2658-2662.
8. William M. Ricci, Brett R. Bolhofner, Timothy Loftus, Christopher Cox, Scott Mitchell, Joseph Borrelli Jr. Indirect Reduction and Plate Fixation, without Grafting, for Periprosthetic Femoral Shaft Fractures About a Stable Intramedullary Implant. Surgical Technique. J Bone Joint Surg Am 2006; 88:275-282.
9. Gregg R. Klein, Javad Parvizi, Venkat Rapuri, Christopher F. Wolf, William J. Hozack, Peter F. Sharkey, and James J. Purtill, Proximal Femoral Replacement for the Treatment of Periprosthetic Fractures. J Bone Joint Surg Am 2005; 87:1777-1781.
10. Zarin JS, Zurakowski D, Burke DW. Claw Plate Fixation of the Greater Trochanter in Revision Total Hip Arthroplasty. Arthroplasty 2009; 24(2):272-80.
11. Brady OH, Garbuz DS, Masri BA, Duncan CP. The treatment of periprosthetic fractures of the femur using cortical onlay allograft struts. Orthop Clin North Am 1999; 30(2):249-257.
12. Garbuz DS, Masri BA, Duncan CP. Periprosthetic fractures of the femur: principles of prevention and management. Instr Course Lect 1998; 47:237-42.
13. Younger AS, Dunwoody I, Duncan CP. Periprosthetic hip and knee fractures: the scope of the problem. Instr Course Lect 1998; 47:251-6.
14. Incavo SJ, Beard DM, Pupparo F, Ries M, Wiedel J. One-stage revision of periprosthetic fractures around loose cemented total hip arthroplasty. Am J Orthop 1998; 27(1):35-41.
15. Dennis DA. Periprosthetic fractures following total knee arthroplasty. Instr Course Lect 2001; 50:379-89.
16. Schmidt AH, Kyle RF. Periprosthetic fractures of the femur. Orthop Clin North Am 2002; 33(1):143-52
17. Berry DJ. Management of periprosthetic fractures: the hip. J Arthroplasty 2002; 17(4 Suppl 1):11-3.
18. Masri Bassam, Meek RM. Dominic, Duncan Clive P. Periprosthetic Fractures Evaluation and Treatment. Clinical Orthopaedics & Related Research 2004; (420):80-95.

Διερεύνηση κατανομής λίπους σε παραπληγικούς ασθενείς

Μαριλένα Δομάζου[1], Αλεξία Μπαλανίκα[2], Ευαγγελία Χριστάκη[1], Αικατερίνη Καλαντώνη[3], Ελένη Λαζάρου[1], Έλενα Μούσα[1], Κων/νος Αθανασόπουλος[1], Πρόδρομος Κοσμίδης[1], Χρήστος Μπαλτάς[4]

[1] Εθνικό Κέντρο Αποκατάστασης
[2] Τμήμα Αξονικής Τομογραφίας, ΓΝ «Ασκληπιείο Βούλας»
[3] Κέντρο Υγείας Περιστερίου
[4] Τμήμα Ακτινοδιαγνωστικών Απεικονίσεων, ΓΝΑ «Γ. Γεννηματάς»

Περίληψη

Τις τελευταίες δεκαετίες διαπιστώνεται αύξηση της επίπτωσης της παχυσαρκίας στις προηγμένες κοινωνίες, με αποτέλεσμα η πολυπαραγοντική αυτή νόσος να λαμβάνει διαστάσεις επιδημίας σε παγκόσμιο επίπεδο. Η παχυσαρκία αποτελεί μείζον πρόβλημα υγείας και για τους παραπληγικούς ασθενείς, αφού σχετίζεται άμεσα με καρδιαγγειακά νοσήματα, τα οποία αποτελούν τη δεύτερη σε συχνότητα αιτία θανάτου των ασθενών αυτών. Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι η διαγνωστική προσέγγιση της παχυσαρκίας και η μελέτη της σύστασης σώματος στους παραπληγικούς ασθενείς, με στόχο την ενημέρωση και ευαισθητοποίηση όλων των ιατρικών ειδικοτήτων και του παραϊατρικού προσωπικού που εμπλέκονται στη διαχείριση των ασθενών αυτών.

Λέξεις-κλειδιά

Δείκτης μάζας σώματος, Λιπώδης ιστός, Μαγνητική Τομογραφία, Παραπληγία, Παχυσαρκία

Εισαγωγή

Οι ασθενείς που έχουν υποστεί κάκωση του νωτιαίου μυελού (ΚΝΜ) στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής υπολογίζονται σε 220.000 έως 300.000, σύμφωνα με τα στατιστικά στοιχεία που προκύπτουν από τη βάση δεδομένων των ασθενών αυτών στη χώρα, με ετήσια επίπτωση που ανέρχεται σε 12.000[1]. Περίπου 56% εξ' αυτών είναι τετραπληγικοί, στους οποίους η τραυματική βλάβη εντοπίζεται στην αυχενική μοίρα του νωτιαίου μυελού, ενώ οι υπόλοιπες περιπτώσεις αφορούν σε παραπληγικούς ασθενείς, στους οποίους αντίστοιχα η νευρολογική βλάβη εντοπίζεται στις υπόλοιπες κατώτερες μοίρες του νωτιαίου μυελού[1].

Η παραπληγία, ως συνέπεια της τραυματικής κάκωσης του νωτιαίου μυελού (ΚΝΜ), προκαλεί ξαφνική ακινητοποίηση, μειωμένη σωματική δραστηριότητα και διαταραχή της νεύρωσης των σκελετικών μυών, οι οποίοι ευρίσκονται κάτωθεν του επιπέδου της νευρολογικής βλάβης, με επακόλουθες σημαντικές μεταβολές στη σύσταση σώματος (Body Composition) και στο μεταβολικό προφίλ των παραπληγικών ασθενών, δηλαδή μείωση της οστικής και μυϊκής μάζας και ταυτόχρονη αύξηση του λιπώδους ιστού[2-4].

Ο λιπώδης ιστός αποτελεί ένα ειδικό τύπο συνδετικού ιστού του ανθρωπίνου σώματος και το χώρο αποθήκευσης ενέργειας, υπό τη μορφή των τριγλυκεριδίων[5]. Ο παραδοσιακός ορισμός του λιπώδους ιστού, ως παθητικό reservoir ενέργειας, έχει σαφώς ανατραπεί τα τελευταία χρόνια, με συνέπεια να θεωρείται δεδομένη και βιβλιογραφικά τεκμηριωμένη, η ταύτιση του ως το μεγαλύτερο ενδοκρινή αδένα του ανθρωπίνου σώματος[5]. Πιο συγκεκριμένα, οι ενδοκρινείς ιδιότητες του λιπώδους ιστού συνδέονται με την παραγωγή και έκκριση ποικίλων βιοδραστικών πεπτιδίων, τα οποία είναι γνωστά με τον όρο «λιποκίνες», όπως για παράδειγμα, η λεπτίνη και η λιπονεκτίνη, οι οποίες παρουσιάζουν αυτοκρινή/παρακρινή καθώς και ενδοκρινή δράση[5]. Οι εν λόγω πρωτεΐνες συμμετέχουν στο μεταβολισμό της γλυκόζης, στο μεταβολισμό των λιπιδίων, επηρεάζουν την ευαισθησία των ιστών στην ινσουλίνη, δρουν στη θερμογένεση, στη λειτουργία του ανοσοποιητικού και κυκλοφορικού συστήματος, στην αναπαραγωγική λειτουργία, στην αιμόσταση και τέλος στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης[5]. Λαμβάνοντας υπ' όψιν ότι ο λιπώδης ιστός αποτελεί το μεγαλύτερο ενδοκρινές όργανο στο ανθρώπινο σώμα είναι αυτονόητο ότι η παθολογική αύξηση ή μείωση της λιπώδους μάζας σε αυτό δύναται να διαταράξει την ομαλή λειτουργία του.

Η παχυσαρκία είναι μία πολυπαραγοντική νόσος, η οποία χαρακτηρίζεται από την υπερβολική συσσώρευση λίπους στο ανθρώπινο σώμα[6]. Ο συνδυασμός της παχυσαρκίας με την αυξημένη επίπτωση της διαταραχής ανοχής στη γλυκόζη, της ανθεκτικότητας στην ινσουλίνη και τις ανωμαλίες του λιπιδαιμικού προφίλ, έχει ως αποτέλεσμα χρόνιες παθήσεις, όπως η καρδιαγγειακή νόσος, η αρτηριακή υπέρταση και ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, να αποτελούν σημαντικό

παράγοντα νοσηρότητας και θνησιμότητας στους παχύσαρκους ασθενείς[6,7]. Η επίπτωση της παχυσαρκίας και γενικότερα της αύξησης του σωματικού βάρους, σε ασθενείς με ΚΝΜ, είναι σαφώς υψηλότερη σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό και ποικίλει μεταξύ 40% έως 66%[4]. Στους ασθενείς αυτούς παρατηρείται περίπου 13% αύξηση της λιπώδους μάζας σε σχέση με υγιείς εξετασθέντες ενήλικες , ενώ σε ποσοστό που ανέρχεται σε 14%, οι ασθενείς με ΚΝΜ αναφέρουν και προσδιορίζουν την αύξηση του σωματικού τους βάρους ως ένα από τα πέντε σημαντικότερα προβλήματα υγείας, τα οποία καλούνται να αντιμετωπίσουν[8].

Εκτός από τις χρόνιες παθήσεις, οι οποίες αναφέρθηκαν προηγουμένως, η παχυσαρκία σε παραπληγικούς ασθενείς συνδυάζεται με έλκη κατακλίσεως, λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος, άλγος και σπαστικότητα, παθήσεις και συμπτώματα, τα οποία αντιπροσωπεύουν συχνές επιπλοκές της τραυματικής ΚΝΜ[4].

Δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ)

Η παθολογική συσσώρευση λίπους στους παραπληγικούς ασθενείς δύναται να αξιολογηθεί με τον ΔΜΣ, που αποτελεί ένα απλό και εύκολο τρόπο εκτίμησης του σωματικού βάρους αφού απαιτείται μόνο η μέτρηση του ύψους και του βάρους του εξεταζόμενου για τον ακριβή υπολογισμό του[9]. Ο ΔΜΣ ορίζεται ως το βάρος του σώματος σε χιλιόγραμμα διαιρούμενο από το τετράγωνο του ύψους σε μέτρα[9,10]. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ)[11] τα κριτήρια ταξινόμησης του σωματικού βάρους με βάση το ΔΜΣ είναι:

- Φυσιολογικό βάρος: 18,5-24,9 Kg/m^2
- Υπέρβαρος: 25-29,9 Kg/m^2
- Παχύσαρκος:
  - Στάδιο I: 30-34,9 Kg/m^2
  - Στάδιο II: 35-39,9 Kg/m^2
  - Στάδιο III: >40 Kg/m^2 (σοβαρή παχυσαρκία)

Ο ΔΜΣ χρησιμοποιείται ευρέως στο γενικό πληθυσμό, όμως η χρήση του σε ορισμένες κατηγορίες εξεταζομένων τίθεται σε αμφισβήτηση, όπως για παράδειγμα στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες καθώς και στους ασθενείς με ΚΝΜ[12].

Ο ΔΜΣ υποεκτιμά την παχυσαρκία στους παραπληγικούς ασθενείς, αφού δεν δύναται να διαχωρίσει τη μάζα λίπους από τον άλιπο (fat-free) ιστό, δηλαδή τον οστίτη και μυικό[12]. Είναι δεδομένο ότι οι ασθενείς με χρόνια κάκωση νωτιαίου μυελού έχουν περισσότερο λιπώδη και λιγότερο άλιπο ιστό σε κάθε μονάδα ΔΜΣ, λόγω της μυϊκής ατροφίας και της οστικής απώλειας, σε σχέση με υγιείς ενήλικες, ίδιας ηλικίας, με συνέπεια ο ΔΜΣ να μη διαφέρει ιδιαίτερα ανάμεσα στις δύο κατηγορίες των εξεταζομένων[12]. Παράλληλα ενώ η μέτρηση του βάρους είναι εφικτή με το αναπηρικό αμαξίδιο στους παραπληγικούς ασθενείς, το ύψος αυτών, δεν δύναται να υπολογιστεί με ακρίβεια για τον υπολογισμό του ΔΜΣ[7].

Για τους προαναφερθέντες λόγους, η κατάταξη των παραπληγικών ασθενών σε κατηγορίες σε σχέση με τον ΔΜΣ πρέπει να αναθεωρηθεί και να συσχετιστεί καλύτερα με τις ιδιαιτερότητες των ασθενών αυτών. Μέχρι σήμερα δεν έχουν θεσπιστεί και αναγνωριστεί, τα όρια του ΔΜΣ στοχευμένα ειδικά, για τον παραπληγικό πληθυσμό, όμως η De Groot και οι συνεργάτες της προτείνουν ως τροποποιημένα όρια τα εξής[10]:

- Υπέρβαρος: >22 Kg/m^2
- Παχύσαρκος: >25 Kg/m^2

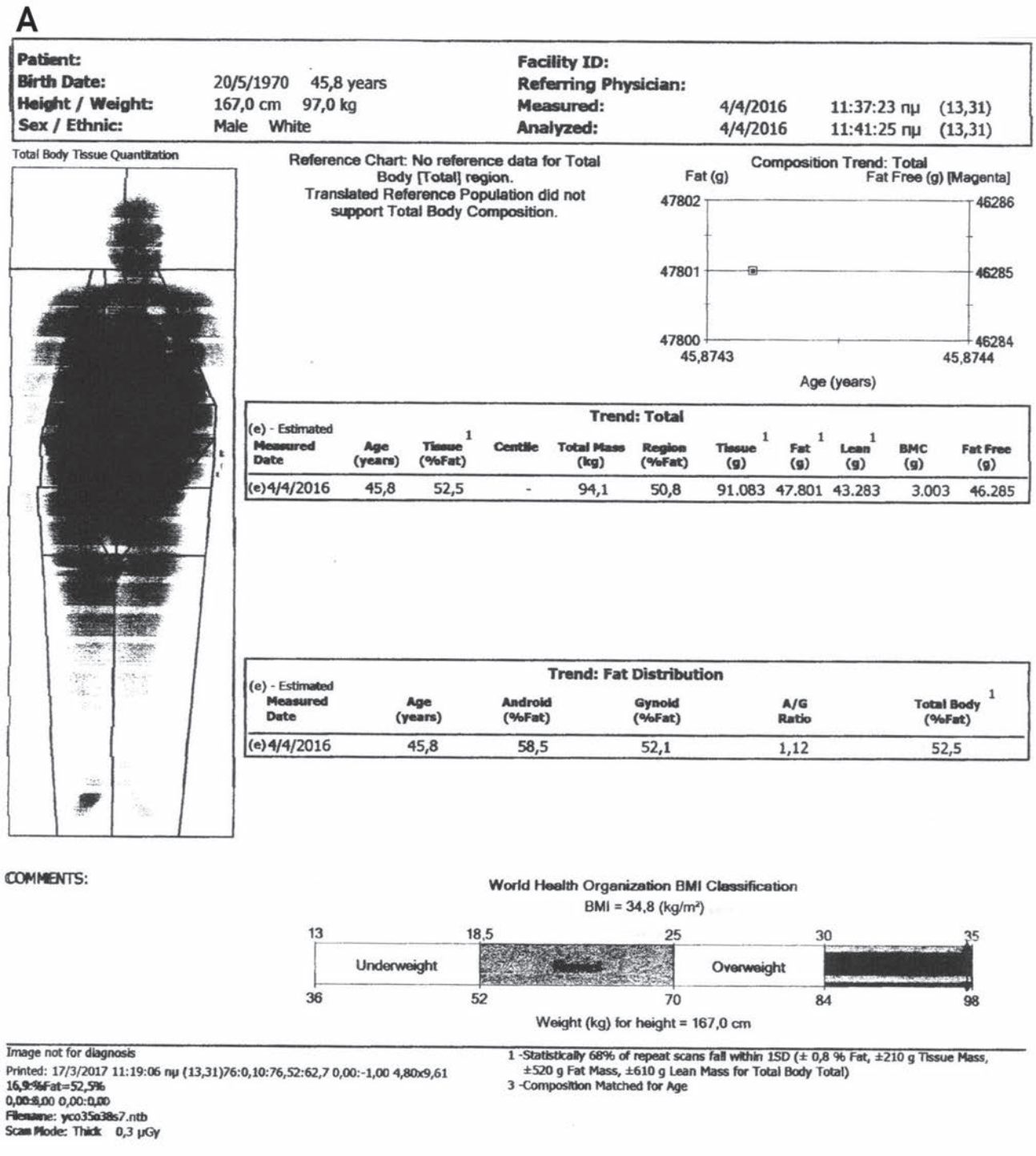
Πρόσφατα μελετήθηκαν 177 χρόνιοι παραπληγικοί ενήλικες ασθενείς μετρώντας το ΔΜΣ κατά τη διάρκεια της αποκατάστασης τους, σε ειδικά κέντρα, μετά από 3 μήνες από την ΚΝΜ και μετά από ένα, δύο έως και πέντε έτη μετά το εξιτήριο τους από τις κλινικές αποκατάστασης[10]. Χρησιμοποιώντας ως τιμές αναφοράς του ΔΜΣ αυτές του γενικού πληθυσμού, το ποσοστό των υπέρβαρων-παχύσαρκων ασθενών ανέρχεται σε ποσοστό 28% κατά την αρχική μέτρηση και αυξάνεται σε ποσοστό 54% μετά από 5 χρόνια, ενώ χρησιμοποιώντας τις τροποποιημένες τιμές αναφοράς, που είναι ειδικότερες για τους παραπληγικούς ασθενείς, τα ποσοστά παχυσαρκίας μεταβάλλονται, δηλαδή αυξάνονται σε 56% και 75% αντίστοιχα[10]. Αξίζει να τονιστεί ότι το μεγαλύτερο ποσοστό αύξησης του ΔΜΣ πραγματοποιείται κατά το πρώτο έτος μετά το πέρας του προγράμματος αποκατάστασης[10].

Κατανοώντας ότι ο ΔΜΣ αδυνατεί να χρησιμοποιηθεί στους παραπληγικούς ασθενείς και γενικότερα στους ασθενείς με ΚΝΜ, η αξιολόγηση των ασθενών όσο αφορά στο σωματικό τους βάρους δύναται να πραγματοποιηθεί με άλλες μεθόδους, οι κυριότερες εκ των οποίων είναι η ολόσωμη μέτρηση απορρόφησης ακτίνων Χ διπλής ενέργειας (DXA), και η ΜΤ, με την πρώτη να είναι η πιο εύχρηστη, με την ευρύτερη εφαρμογή σε σχέση με άλλες μεθόδους[7,13].

Μέθοδος DXA

Η μέθοδος DXA είναι μία μη επεμβατική ακτινολογική εξέταση, με σχετικά γρήγορο χρόνο σάρωσης και ελάχιστη δόση ακτινοβολίας (3-5μSV)[3]. Η εξέταση αυτή βασίζεται στην εκθετική εξασθένηση που προκύπτει από την απορρόφηση φωτονίων από τους ιστούς του σώματος που εκπέμπονται σε δύο ενεργειακά επίπεδα για τον αρχικό διαχωρισμό του σώματος σε δύο τμήματα: μαλακά μόρια και οστική μάζα[7]. Τα μαλακά μόρια μπορούν να διαχωριστούν επιπλέον σε λίπος και μάζα χωρίς λίπος[7].Η μέθοδος DXA επιτρέπει επίσης τον διαχωρισμό των μετρήσεων μυϊκής και λιπώδους μάζας κατά περιοχή του σώματος, δηλαδή στα άκρα και τον κορμό, με τη δυνατότητα συλλογής πρόσθετων πληροφοριών για την τοπική σύνθεση του σώματος[7] (Εικόνα 1Α, Β).

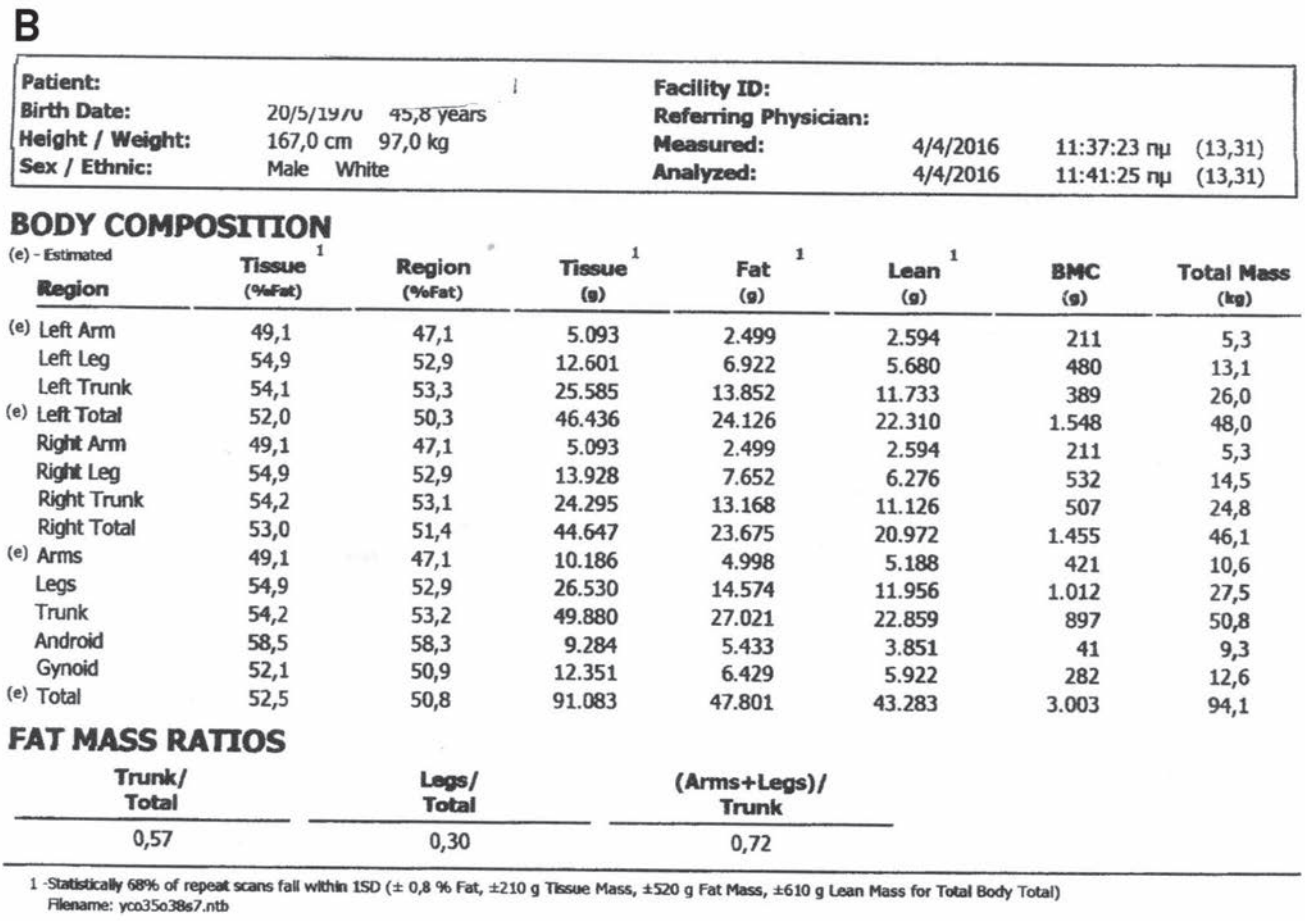
Πρόσφατη μελέτη 31 Ελλήνων χρόνιων παραπληγικών ασθενών με τη μέθοδο DXA για τον υπολογισμό της οστικής πυκνότητας, της άλιπης και λιπώδους μάζας, καθώς επίσης και την κατανομή αυτών στα διάφορα μέρη του σώματος, σε σύγκριση με ισάριθμους υγιείς εθελοντές, ίδιας ηλικίας και φύλου, κατέδειξε μείωση της ολικής μυϊκής μάζας και ταυτόχρονη αύξηση της λιπώδους στους παραπληγικούς ασθενείς σε σχέση με τους υγιείς εθελοντές[3]. Ειδικότερα βρέθηκε υψηλότερη συγκέντρωση λιπώδους ιστού στα κάτω άκρα των παραπληγικών ασθενών σε σχέση με τους υγιείς εθελοντές. Διαφορές δεν βρέθηκαν στα άνω άκρα των παραπληγι-



Εικόνα 1. Α. Μέθοδος DXA για την ανάλυση της σύστασης σώματος (Body Composition), σε παραπληγικό, παχύσαρκο άνδρα, ηλικίας 46 ετών.

κών και υγιών εθελοντών όσον αφορά στη μυϊκή και τη λιπώδη μάζα[3].

Η μελέτη 25 χρόνιων παραπληγικών ανδρών, αθλητών στην Ιαπωνία , με τη μέθοδο DXA με σκοπό την εκτίμηση της σύστασης σώματος κατέδειξε ότι το ολικό ποσοστό λίπους ήταν κατά 5% μικρότερο στους παραπληγικούς αθλητές σε σχέση με το γενικό παραπληγικό πληθυσμό και ότι η ηλικία, το ύψος της νευρολογικής βλάβης και η ένταση της εβδομαδιαίας προπόνησης επηρεάζουν σημαντικά το ολικό ποσοστό λίπους[14]. Πιο συγκεκριμένα, το ποσοστό λίπους ήταν αυξημένο στους ασθενείς άνω των 40 ετών σε σχέση με τους νεώτερους και



B

Patient:		Facility ID:	
Birth Date:	20/5/1970 45,8 years	Referring Physician:	
Height / Weight:	167,0 cm 97,0 kg	Measured:	4/4/2016 11:37:23 πμ (13,31)
Sex / Ethnic:	Male White	Analyzed:	4/4/2016 11:41:25 πμ (13,31)

BODY COMPOSITION

(e) - Estimated

Region	Tissue[1] (%Fat)	Region (%Fat)	Tissue[1] (g)	Fat[1] (g)	Lean[1] (g)	BMC (g)	Total Mass (kg)
(e) Left Arm	49,1	47,1	5.093	2.499	2.594	211	5,3
Left Leg	54,9	52,9	12.601	6.922	5.680	480	13,1
Left Trunk	54,1	53,3	25.585	13.852	11.733	389	26,0
(e) Left Total	52,0	50,3	46.436	24.126	22.310	1.548	48,0
Right Arm	49,1	47,1	5.093	2.499	2.594	211	5,3
Right Leg	54,9	52,9	13.928	7.652	6.276	532	14,5
Right Trunk	54,2	53,1	24.295	13.168	11.126	507	24,8
Right Total	53,0	51,4	44.647	23.675	20.972	1.455	46,1
(e) Arms	49,1	47,1	10.186	4.998	5.188	421	10,6
Legs	54,9	52,9	26.530	14.574	11.956	1.012	27,5
Trunk	54,2	53,2	49.880	27.021	22.859	897	50,8
Android	58,5	58,3	9.284	5.433	3.851	41	9,3
Gynoid	52,1	50,9	12.351	6.429	5.922	282	12,6
(e) Total	52,5	50,8	91.083	47.801	43.283	3.003	94,1

FAT MASS RATIOS

Trunk/ Total	Legs/ Total	(Arms+Legs)/ Trunk
0,57	0,30	0,72

1 -Statistically 68% of repeat scans fall within 1SD (± 0,8 % Fat, ±210 g Tissue Mass, ±520 g Fat Mass, ±610 g Lean Mass for Total Body Total)
Filename: yco35o38s7.ntb

Εικόνα 1. Β. Αρχικός διαχωρισμός του βάρους σώματος του, σε μαλακά μόρια και οστική μάζα, καθώς και επιπλέον διαχωρισμός των μαλακών μορίων, σε λίπος και μάζα χωρίς λίπος, σε όλο το σώμα και αναλυτικά κατά περιοχή του σώματος.

ειδικότερα η αύξηση αυτή αφορούσε στον κορμό και στα άνω άκρα, όχι όμως στα κάτω άκρα. Επίσης, υψηλότερο ποσοστό λίπους βρέθηκε στους παραπληγικούς ασθενείς με υψηλή ανατομικά βλάβη (επίπεδο Θ4 και υψηλότερα), σε σχέση με τους ασθενείς με χαμηλότερη ανατομικά βλάβη νωτιαίου μυελού. Οι παραπληγικοί αθλητές που ασκούνταν για περισσότερο από 7 ώρες εβδομαδιαίως είχαν χαμηλότερα ποσοστά λίπους, κυριότερα στον κορμό, σε σχέση με αυτούς με λιγότερη (<7ώρες) σωματική δραστηριότητα[14]. Ένας από τους κυριότερους περιορισμούς της μεθόδου DXA είναι η αδυναμία διαχωρισμού του λιπώδους ιστού σε υποδόριο και έκτοπο, ανατομικές πληροφορίες που συνδέονται στενά με τα μεταβολικά χαρακτηριστικά και το προφίλ των παραπληγικών ασθενών[15]. Ο λιπώδης ιστός στο ανθρώπινο σώμα εντοπίζεται κεντρικά ή περιφερικά στο υποδόριο στρώμα καθώς και σε έκτοπες θέσεις, όπως σπλαχνικά, ενδομυικά και εντός του μυελού των οστών[145].

Μαγνητική Τομογραφία (ΜΤ)

Η ΜΤ θεωρείται η ακτινολογική εξέταση εκλογής (gold standard) για την μελέτη της σύστασης σώματος, αφού δύναται να εντοπίσει, διαχωρίσει, και ποσοτικοποιήσει με μη επεμβατικό τρόπο τα προαναφερθέντα λιπώδη διαμερίσματα με κυριότερο στόχο τη διερεύνηση των επιδράσεων, καθενός εξ΄αυτών, στις χρόνιες καρδιομεταβολικές παθήσεις που συνδέονται με την παχυσαρκία[15,16]. Είναι βιβλιογραφικά τεκμηριωμένο ότι η νευρολογική βλάβη μετά την τραυματική ΚΝΜ προκαλεί μεταβολές στο πρότυπο κατανομής του λίπους στους παραπληγικούς ασθενείς, πληροφορία αρκετά σημαντική αφού έχει αποδεικτεί ότι το σπλαχνικό λίπος αποτελεί ανεξάρτητο προδιαθεσικό παράγοντα για την καρδιαγγειακή, την αγγειακή εγκεφαλική νόσο και την αντίσταση των ιστών στην ινσουλίνη[7,17].

Σε κάθε εγκάρσια τομή στην ΜΤ κοιλίας, χρησιμοποιώντας ακολουθίες T1W, προσανατολισμού, fast-spin echo, δύναται να μελετηθεί ο κεντρικός λιπώδης ιστός και να σχεδιαστεί με ένα κέρσορα η περιοχή που καταλαμβάνει ο υποδόριος λιπώδης ιστός που εντοπίζεται κάτωθεν της επιδερμίδας και έμπροσθεν των μυικών ομάδων του προσθίου κοιλιακού τοιχώματος και να υπολογιστεί η επιφάνεια σε τετραγωνι-

κά εκατοστά (cross sectional area)[16]. Παράλληλα σε κάθε εγκάρσια τομή της ΜΤ κοιλίας δύναται να υπολογιστεί το σπλαχνικό κοιλιακό λίπος, το οποίο οριοθετείται από το τοιχωματικό πέταλο του περιτονέου ή την εγκάρσια περιτονία, χωρίς να περικλείεται η σπονδυλική στήλη και οι παρασπονδυλικοί μύες[15]. Προσθέτοντας το σύνολο των cross sectional area, σε κάθε εγκάρσια τομή της κοιλίας, από την ξιφοειδή απόφυση του στέρνου έως τους μείζονες τροχαντήρες των μηριαίων οστών, περίπου 10 έως 14 συνολικά τομές, υπολογίζεται ο όγκος των προαναφερόμενων διαμερισμάτων λίπους, χρησιμοποιώντας το κατάλληλο λογισμικό[15,16].

Μελέτες με ΜΤ που διενεργήθηκαν σε ασθενείς με ΚΝΜ καταδεικνύουν την αύξηση κατά 58% του σπλαχνικού κοιλιακού λίπους, σε σχέση με υγιείς εθελοντές, ενώ δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά όσο αφορά στο σπλαχνικό λίπος μεταξύ τετραπληγικών και παραπληγικών ασθενών, δηλαδή με γνώμονα το ύψος της νευρολογικής βλάβης στο νωτιαίο μυελό[15,16].

Επίσης, στις μελέτες αυτές με ΜΤ καταγράφονται δύο φαινότυποι σύστασης σώματος των ασθενών με ΚΝΜ[16]. Πιο συγκεκριμένα, ο πρώτος φαινότυπος αντιστοιχεί στους ασθενείς που συγκεντρώνουν λίπος υποδορίως σε σχέση με το σπλαχνικό διαμέρισμα και ο δεύτερος φαινότυπος αφορά στο αντίθετο και είναι συνδεδεμένος με την ανάπτυξη ποικίλων μεταβολικών νοσημάτων[15]. Ο ακριβής παθογενετικός μηχανισμός των ανωτέρω διαδικασιών δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί, ωστόσο δέον όπως αναφερθεί, ότι σε μελέτες των Gorgey και συν, αναδεικνύεται ότι το φύλο και ενδεχομένως ορμονικές επιρροές, παίζει κυρίαρχο ρόλο στο διαχωρισμό των δύο φαινοτύπων, αφού στις γυναίκες με ΚΝΜ υπερτερεί το λίπος στο υποδόριο διαμέρισμα σε σχέση με το κοιλιακό, ενώ το αντίθετο παρατηρείται στους άνδρες ασθενείς με ΚΝΜ[15].

Ο περιφερικός λιπώδης ιστός συγκεντρώνεται στα άνω και κυριότερα στα κάτω άκρα, όπου υπολογίζεται ότι εντοπίζεται περίπου το 34-38% του συνόλου του λιπώδους ιστού στους ασθενείς με ΚΝΜ, λόγω της μη χρήσης αυτών, της μυικής ατροφίας και της δυσλειτουργίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος με αποτέλεσμα τη συγκέντρωση λίπους ενδομυικά πέριξ των μυών και ενδοστικά[15,17]. Με τη ΜΤ δύναται να απεικονιστεί και να διαχωριστεί ο λιπώδης ιστός, λόγω του υψηλού σήματος του, από τον ατροφικό μυικό ιστό με συνέπεια να διαπιστώνεται ότι η συγκέντρωση λίπους εντός των μυών αυξάνεται σημαντικά μετά την ΚΝΜ, και δύναται να συσχετιστεί με τη συγκέντρωση του σπλαχνικού λίπους, ευρήματα τα οποία παρουσιάζουν κοινό πρότυπο κατανομής καθώς και της συσχέτισής τους με την ανθεκτικότητα στην ινσουλίνη[15]. Αποτελεί όμως περιορισμό της ΜΤ, η αδυναμία ποσοτικοποίησης του περιφερικού λιπώδους ιστού, ιδιαίτερα στα κάτω άκρα, αν και διάφορες προσπάθειες έχουν πραγματοποιηθεί έως σήμερα[15]. Ωστόσο νεώτερες μελέτες με ΜΤ, καταδεικνύουν τη σαφή μείωση του λίπους που ευρίσκεται ενδομυικά, μετά την πρόκληση μυικής υπερτροφίας, από την χρήση ηλεκτρικού νευρομυικού ερεθισμού, στα παρετικά άκρα των παραπληγικών ασθενών[16].

Μία πρόσφατη μελέτη, η οποία διενεργήθηκε σε 23 κέντρα Αποκατάστασης, σε τέσσερα Ευρωπαικά κράτη (Ηνωμένο Βασίλειο, Βέλγιο, Ολλανδία και Ιρλανδία), επικεντρώθηκε στη διερεύνηση και εκτίμηση της συμπεριφοράς των ιατρών αποκατάστασης στα κέντρα αυτά, όσο αφορά στο θέμα του ελέγχου του σωματικού βάρους των ασθενών με ΚΝΜ[18].

Η πλειοψηφία των ερωτηθέντων ιατρών πιστοποιεί ότι η παχυσαρκία αποτελεί ένα σημαντικό πρόβλημα υγείας στους ασθενείς με ΚΝΜ, η οποία απαιτεί άμεση αντιμετώπιση, με συνέπεια οι ίδιοι να φροντίζουν να ευαισθητοποιούν, τους ασθενείς τους, για τον έλεγχο του βάρους τους, πολύ πριν εγκατασταθεί ενδεχομένως η παχυσαρκία[18]. Ενδιαφέρον προκαλεί το γεγονός ότι στα κέντρα Αποκατάστασης, που συμμετείχαν στην ενδιαφέρουσα αυτή έρευνα, ποικίλει σημαντικά ο αριθμός των διαιτολόγων που εργάζονταν σε αυτά, με μέσο όρο 48 ασθενείς ανά διαιτολόγο[18]. Επίσης, η πλειοψηφία των ιατρών (61%) παραδέχεται ότι ο ΔΜΣ δεν αποτελεί αξιόπιστο κριτήριο αξιολόγησης του βάρους σε ασθενείς με ΚΝΜ, με αποτέλεσμα να μην χρησιμοποιείται ευρέως ιδιαίτερα κατά την παρακολούθηση των ασθενών σε εξωτερική βάση[18]. Οι ιατροί παραδέχτηκαν την επιστημονική τους αδυναμία στην αντιμετώπιση της παχυσαρκίας, στον εξειδικευμένο αυτό πληθυσμό ασθενών, με κύρια αίτια την έλλειψη έως σήμερα, διεθνών, κοινά αποδεκτών, κατευθυντήριων γραμμών, τη μείωση του χρόνου της ιατρικής επίσκεψης, τη μειωμένη συμμόρφωση των παραπληγικών ασθενών και τέλος την απουσία εξειδικευμένων κέντρων, στις οποίες να παραπέμπεται ο παχύσαρκος ασθενής[18].

Συμπέρασμα

Η αύξηση του σωματικού βάρους αποτελεί ένα σημαντικό πρόβλημα υγείας, με δυσμενείς επιπτώσεις για τους παραπληγικούς ασθενείς, οδηγώντας σε ελάττωση του προσδόκιμου επιβίωσης και αυξημένης νοσηρότητας λόγω της συσχέτισής της με καρδιαγγειακά και μυοσκελετικά νοσήματα. Η πρόληψη καθώς και η έγκαιρη αντιμετώπιση των παχύσαρκων και υπέρβαρων ασθενών είναι αναγκαία και προϋποθέτει αφενός την ευαισθητοποίηση των ιατρών που διαχειρίζονται τους ασθενείς αυτούς, κυρίως στα κέντρα αποκατάστασης, και αφετέρου τη χρήση διαγνωστικών μεθόδων απλών ή σύνθετων, όπως ο ΔΜΣ, η μέθοδος DXA και η ΜΤ.

Βιβλιογραφία

1. Qin W, Bauman WA, Cardozo C. Bone and muscle loss, after spinal cord injury: organ interactions. Annals of the New York Academy of Sciences 2010;1211:66-84.
2. Den Berg-Emons RJ, Bussmann JB, Haisma JA, Sluis TA, Van Der Woude LH, Bergen MP, et al. A prospective study on physical activity levels after spinal cord injury during inpatient rehabilitation and the year after discharge. Arch Phys Med Rehabil 2008;89:2094-2101.
3. Dionyssiotis Y, Petropoulou K, Rapidi CA, Papagelopoulos P, Papaioannou N, Galanos A, Papadaki P, Lyritis GP. Body Composition in Paraplegic Men. Journal of Clinical Densitometry Assessement of Skeletal Health 2008;11(3):437-443.
4. Powell D, Affuso O, Chen Y. Weight change after spinal cord injury. J Spinal Cord Med 2016;29:1-8.

5. Kershaw EE, Flier JS. Adipose Tissue as an Endocrine Organ. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2004;89(6):2548-2556.
6. Φλωράκης Δ, Κατσίκης Η, Καρκανάκη Α, Χατζηδημητρίου Δ, Ζουρνατζή Β, Πανίδης Δ. Παχυσαρκία. Ορισμός, ταξινόμηση, αιτιολογία, παθοφυσιολογία. Ελλ. Μαιευτική και Γυναικολογία 2009;21(4):299-310.
7. Buchholz AC, Bugaresti JM. A Review of body mass index and waist circumference as markers of obesity and coronary heart disease risk in persons with chronic spinal cord injury. Spinal Cord 2005;(43):513-518.
8. Bloemen-Vrencken JH, Post MW, Hendriks JM, De Reus EC, DeWitte LP. Health problems of persons with spinal cord injury living in the Netherlands. Disabil Rehabil 2005; 27:1381-1389.
9. Gupta N, White KT, Sandford PR. Body mass index in spinal cord injury-a retrospective study. Spinal Cord 2006;44:92-94.
10. De Groot S, Post WM, Postma K, Sluis TA, Van der Woude LH. Prospective analysis of body mass index during and up to 5 years after discharge from inpatient spinal cord injury rehabilitation. J Rehabil Med 2010;42:922-928.
11. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of WHO Consultation. Geneva: World Health Organization 2000.
12. McDonald CM, Abresch-Meyer AL, Nelson MD, Widman LM. Body Mass Index and Body Composition Measures by Dual X-Ray Absorptiometry in Patients Aged 10 to 21 Years With Spinal Cord Injury. J Spinal Cord Med 2007;30(Suppl 1):S97-S104.
13. Σταθοπούλου Μ. Μέθοδοι εντοπισμού του υποσιτισμού-διατροφική αξιολόγηση. Σκελετική Υγεία 2005;4(1):22-24.
14. Inukai Y, Takahashi K, Wang D Kira S. Assessement of total and segmental Body Composition in spinal cord injured Athletes in Okayama prefecture of Japan. Acta Med Okayama 2006;60(2):99-106.
15. Gorgey AS, Wells KM, Austin TL. Adiposity and spinal cord injury. World J Orthop 2015; 6(8):567-576.
16. Gorgey A.S, Mather KJ, Poarch HJ, Gater DR. Influence of motor complete spinal cord injury on visceral and subcutaneous adipose tissue measured by multi-axial magnetic resonance imaging. The Journal of Spinal Cord Medicine 2011;34(1):99-109.
17. Wang H, Chen YE, Eitzman DT. Imaging Body Fat Techniques and Cardiometabolic Implications. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2014;34(10):2217-2223.
18. Wong S, Van Middendorp J, Belci M, Van Nes I, Roels E, Smith E, et al. Knowledge, attitudes and practices of medical staff towards obesity management in patients with spinal cord injuries: an International survey of four western European countries. Spinal Cord 2015;53:24-31.

Διαταραχές σηματοδότησης Wnt στις καλοήθεις ινώδεις και οστικές βλάβες του κρανίου

Αναστασία Σπανού
Οδοντίατρος

Περίληψη

Οι ινώδεις και οστικές βλάβες του κρανιοπροσωπικού συμπλέγματος αποτελούν μία ομάδα παθολογικών εξεργασιών με εντόπιση στις γνάθους, στα οστά του κρανίου και του προσώπου και χαρακτηρίζονται από αντικατάσταση του φυσιολογικού οστίτη ιστού από ινώδη συνδετικό ιστό μέσα στον οποίο εναποτίθεται άλλοτε άλλης ποσότητας ενασβεστιωμένης ουσίας. Η ταξινόμηση και κατ' επέκταση η διαφορική διάγνωση αυτών είναι δύσκολη καθώς κοινά κλινικά, ακτινογραφικά και ιστολογικά χαρακτηριστικά ανευρίσκονται σε αυτές. Οι αναφορές στη βιβλιογραφία σχετικά με τους μοριακούς μηχανισμούς πρόκλησης αυτών είναι εξαιρετικά περιορισμένες. Η σηματοδοτική οδός Wnt-β κατενίνης φαίνεται ότι ενέχεται στην αιτιοπαθογένεια αυτών των βλαβών και πιο συγκεκριμένα στη πρόκληση της ινώδους δυσπλασίας.

Λέξεις-κλειδιά
Ινοοστικές βλάβες του κρανιοπροσωπικού συμπλέγματος, Ινώδης δυσπλασία, Μονοπάτι Wnt-β κατενίνης

Σύμφωνα με τη ταξινόμηση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO)[1] οι ινώδεις και οστικές βλάβες του κρανιοπροσωπικού συμπλέγματος διακρίνονται σε τρεις κατηγορίες: 1) ινώδης δυσπλασία (fibrous dysplasia) η οποία περιλαμβάνει 3 μορφές: μονοοστική (monostotic), πολυοστική (polyostotic) και κρανιοπροσωπική (craniofacial), 2) οστικές δυσπλασίες (osseous dysplasias) όπου περιλαμβάνονται 4 υποκατηγορίες: περιακρορριζική (periapical osseous dysplasia), εντοπισμένη οστική δυσπλασία (focal osseous dysplasia) καθώς και δύο ακόμη μορφές η διάχυτη (florid osseous dysplasia) και το οικογενές γιγαντοκυτταρικό οστείνωμα (familial gigantiform cementoma) 3) μία μορφή νεοπλάσματος, το οστεοποιό ίνωμα (ossifying fibroma) με 2 υποκατηγορίες: το νεανικό δοκιδώδες ίνωμα (juvenile trabecular ossifying fibroma) και το νεανικό ψαμμωματώδες ίνωμα (juvenile psammomatoid ossifying fibroma).

Δεδομένου ότι οι βλάβες αυτές εμφανίζουν κοινά χαρακτηριστικά, η διάγνωση τους συνήθως βασίζεται στην συνεκτίμηση των κλινικών, εργαστηριακών, ιστοπαθολογικών και ακτινογραφικών χαρακτηριστικών της βλάβης. Ένα κύριο κλινικό γνώρισμα των ινοοστικών βλαβών του κρανιοπροσωπικού συμπλέγματος είναι το οίδημα των μαλακών μορίων του προσώπου και η διόγκωση των προσβεβλημένων οστών με επακόλουθο αισθητικές και λειτουργικές διαταραχές. Πόνος, τρισμός, παραισθησία μπορεί να συνυπάρχουν, αναλόγως της εντόπισης της βλάβης. Ωστόσο μπορεί να είναι ασυμπτωματικές και να αποκαλυφθούν τυχαία μετά από ακτινογραφική εξέταση. Η ακτινογραφική τους εικόνα εξαρτάται από το στάδιο εξέλιξης της νόσου. Στα πρώιμα στάδια η βλάβη απεικονίζεται ως μία σαφώς περιγεγραμμένη ακτινοδιαύγαση ενώ σε μεταγενέστερα στάδια εμφανίζονται ακτινοσκιερές περιοχέσεντός αυτής οι οποίες αντιστοιχούν στις εστίες ενασβεστίωσης που αναπτύσσονται[2].

Οι αναφορές στη βιβλιογραφία σχετικά με το ρόλο του μονοπατιού Wnt/β-κατενίνης στις διάφορες ινώδεις και οστικές βλάβες του κρανιοπροσωπικού συμπλέγματος είναι λίγες.

Η ινώδης δυσπλασία, μία εξ΄αυτών, περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1891 και ονομάστηκε γενικευμένη ινώδης οστείτιδα[3], ενώ το 1942 έλαβε το όνομα ινώδης δυσπλασία από τους Lichtenstein και Jaffe[4], οι οποίοι αναλόγως του αριθμού των προσβεβλημένων οστών την διέκριναν σε μονοοστική και πολυοστική μορφή. Πρόκειται για μία νόσο του σκελετικού συστήματος η οποία μπορεί να προσβάλλει τα μακρά οστά, τα οστά του κρανιοπροσωπικού συμπλέγματος και σπανίως τη σπονδυλική στήλη ενώ μπορεί να αναπτυχθεί σε οποιαδήποτε ηλικία αλλά κυρίως κατά τις πρώτες δύο δεκαετίες της ζωής. Αναπτύσσεται αργά και χαρακτηρίζεται από παραγωγή ινώδους συνδετικού ιστού εντός του μυελού των οστών ακολουθούμενη από εναπόθεση ενασβεστιωμένης ουσίας στο υπόστρωμα συνδετικού ιστού[5]. Κλινικά περιλαμβάνει τέσσερις τύπους και συγκεκριμένα διακρίνεται σε:

1. Μονοοστική μορφή η οποία αποτελεί το 70-80% όλων των περιπτώσεων της νόσου. Εντοπίζεται κατά φθίνουσα σειρά συχνότητας στις πλευρές (28%), στο μηριαίο (23%), στη κνήμη ή τα κρανιοπροσωπικά οστά (10-25%), στο βραχιόνιο και στους σπονδύλους. Στο κρανίο προσβάλλει κυρίως το μετωπιαίο, το σφηνοειδές, το ηθμοειδές,

την άνω και τη κάτω γνάθο, με την άνω γνάθο να προσβάλλεται συχνότερα από τη κάτω γνάθο. Η κλινική του εικόνα εξαρτάται από το σημείο εντόπισης της βλάβης. Επί προσβολής των οστών του σπλαγχνικού κρανίου παρατηρείται ανώδυνη ετερόπλευρη προοδευτική διόγκωση των οστών, η οποία οδηγεί σε ασυμμετρία του προσώπου, το οποίο αποτελεί συχνά το μοναδικό κλινικό σημείο της νόσου. Η διόγκωση καλύπτεται από φυσιολογικό βλεννογόνο αλλά σε περίπτωση τραύματος μπορεί να παρατηρηθεί έλκωση του υπερκείμενου βλεννογόνου[6].

2. Πολυοστική μορφή, η οποία προσβάλλει περισσότερα του ενός οστά, αποτελεί το 20-30% των ασθενών με ινώδη δυσπλασία. Η μέση ηλικία έναρξης των συμπτωμάτων είναι το 8ο έτος με τα 2/3 των ασθενών να εμφανίζουν συμπτώματα πριν την ηλικία των 10 ετών. Συχνά το αρχικό σύμπτωμα είναι πόνος στο προσβεβλημένο μέλος συνδεόμενος με χωλότητα ή και αυτόματο κάταγμα ενώ ειδικότερα επί προσβολής του μηριαίου οστού παρατηρήται παραμόρφωση «δίκην ποιμενικής ράβδου»[7,6]. Όταν εντοπίζεται στα οστά της βάσης του κρανίου μπορεί να προκαλέσει στένωση των τρημάτων και προσβολή των κρανιακών νεύρων με συνέπεια νευραλγίες, πιθανή κώφωση και ατροφία του οπτικού νεύρου. Σκολίωση παρατηρήται επί προσβολής της θωρακικής και οσφυικής μοίρας της πονδυλικής στήλης στο 40-50% των ασθενών. Η συχνότερη εξωσκελετική εκδήλωση η οποία παρατηρήται σε ποσοστό άνω του 50% είναι η υπέργχρωση του δέρματος, λόγω αύξησης της μελανίνης στα βασικά κύτταρα της επιδερμίδας

Μία ειδική περίπτωση πολυοστικής ινώδους δυσπλασίας η οποία απαντάται στο 3% των περιπτώσεων πολυοστικής ινώδους δυσπλασίας είναι το σύνδρομο Mc-Cune Albright[8]. Στη περίπτωση αυτή η πολυοστική ινώδης δυσπλασία συνδυάζεται με μελαγχρωματικές κηλίδες στο δέρμα και πιθανώς και στο βλεννογόνο του στόματος ενώ συνοδεύεται και από ενδοκρινικές διαταραχές όπως πρώιμη ήβη σε θήλεα άτομα αναφέρεται[9].

3. Κρανιοπροσωπική στην οποία προσβάλλονται περισσότερα του ενός οστά του κρανίου και κυρίως το μετωπιαίο, το σφηνοειδές, το ηθμοειδές και η άνω γνάθος χαρακτηρίζεται από ασυμμετρία του κρανίου, υπερτελορισμό, εξόφθαλμο και συχνά από σοβαρή παραμόρφωση του προσώπου παρόμοια με το λεόντειο προσωπείο. Ταυτόχρονα παρατηρούνται αισθητηριακές διαταραχές όπως διαταραχές όρασης έως και τύφλωση, εξασθένιση ή και απώλεια ακοής, διαταραχές όσφρησης καθώς και κεφαλαλγίες και νευραλγίες[8].
4. Χερουβισμός αποτελεί μία σπάνια καλοήθη ινοοστική βλάβη των γνάθων η οποία μεταβιβάζεται με τον αυτοσωμικό επικρατή τύπο κληρονομικότητας. Χαρακτηρίζεται από αμφοτερόπλευρη ανώδυνη διόγκωση στο σπλαγχνικό κρανίο και αποκάλυψη του σκληρού χιτώνα του οφθαλμού κάτω από την ίριδα ενώ συχνότερα προσβάλλεται η κάτω γνάθος σε σχέση με την άνω γνάθο. Η νόσος παρουσιάζει ποικίλη εκφραστικότητα, υποστρέφει στην ήβη ενώ παρατηρήται συχνότερα στα άρρενα άτομα[10,11].

Η ινώδης δυσπλασία οφείλεται σε ενεργοποιητική μεταλλαγή της α υποομάδας των G πρωτεϊνών (γονίδιο GNAS) των πρόδρομων μορφών των οστεοβλαστών. Η επακόλουθη διαταραχή της ενδοκυττάριας μετάδοσης σημάτων οδηγεί σε ελαττωματική οστεοβλαστική διαφοροποίηση, διαφοροποίηση σε ανώριμα μεσεγχυματικά κύτταρα και αδυναμία παραγωγής ώριμου οστίτη ιστού. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την ανάπτυξη ινώδους ιστού εντός του μυελού των οστών λόγω του αυξημένου πολλαπλασιασμού και της ελαττωμένης διαφοροποίησης των οτεοβλαστών καθώς και της φτωχής επιμετάλλωσης του οστού[12].

Πρόσφατα ερευνήθηκε η αλληλεπίδραση των Ga πρωτεϊνών με το σηματοδοτικό μονοπάτι Wnt/β-κατενίνης και η πιθανή συμμετοχή του στη πρόκληση της ινώδους δυσπλασίας[13]. Συγκεκριμένα τα αυξημένα επίπεδα β-κατενίνης στο προσβεβλημένο από ινώδη δυσπλασία οστίτη ιστό συγκριτικά με το φυσιολογικό οστό (control) έδειξαν αυξημένη ενεργοποίηση του εν λόγω σηματοδοτικού μονοπατιού στα προσβεβλημένα κύτταρα, λόγω της ενεργοποιητικής μετάλλαξης των Ga_s πρωτεϊνών που παρατηρείται σ΄αυτά, ενώ αντίθετα η απώλεια των Gas πρωτεϊνών οδήγησε σε μείωση της σηματοδότησης του και σε μειωμένο οστικό σχηματισμό. Οι ερευνητές κατέληξαν ότι η ενεργοποιητική μετάλλαξη των Ga πρωτεϊνών σε οστεοπρογονικά κύτταρα ενισχύει τη σηματοδότηση του μονοπατιού Wnt/β-κατενίνης, αναστέλλει την ωρίμανση των οστεοβλαστών και αυτή η αυξημένη ενεργοποίηση του μονοπατιού Wnt/β-κατενίνης σε πρόδρομους οστεοβλάστες, σε αντίθεση με ώριμους οστεοβλάστες, συμβάλλει στο φαινότυπο της ινώδους δυσπλασίας, με αποτέλεσμα η αναστολή του εν λόγω μονοπατιού να αποτελεί μία νέα πιθανή θεραπευτική προσέγγιση της ινώδους δυσπλασίας. Ωστόσο οι ενεργοποιημένες Ga πρωτεΐνες, αν και έχουν σημαντικό ρυθμιστικό ρόλο στο μονοπάτι Wnt/β-κατενίνης τουλάχιστον στο σκελετό, δεν αποτελούν απαραίτητα στοιχεία σηματοδότησης του, καθώς ασκούν διαφορετική επίδραση στα διάφορα κύτταρα αυξάνοντας ή ελαττώνοντας την ισχύ της σηματοδότησης του μονοπατιού Wnt/β-κατενίνης, αναλόγως του είδους της G πρωτεΐνης που ενεργοποιείται.

Σε μία άλλη μελέτη, οι ερευνητές ανέλυσαν ανοσοιστοχημικά 171 ινώδεις και οστικές βλάβες του κρανιοπροσωπικού συμπλέγματος προκειμένου να μελετήσουν τη συσσώρευση β-κατενίνης στο πυρήνα αυτών[14]. Αυτή ανιχνεύτηκε στο 20% του συνόλου των βλαβών με αποτέλεσμα να έχει περιορισμένη χρησιμότητα στη διαφοροδιάγνωση μεταξύ αυτών. Ωστόσο η μόνη εξαίρεση αφορούσε τις περιπτώσεις της ινώδους δυσπλασίας όπου παρατηρήθηκε απουσία χρώσης για τη β-κατενίνη, εύρημα μη αναμενόμενο σύμφωνα με τη μελέτη των Regard και συν (2012)[13], οι οποίοι έδειξαν αυξημένη ενεργοποίηση του μονοπατιού Wnt/β-κατενίνης στις εν λόγω βλάβες. Έτσι, η θετική χρώση για τη β-κατενίνη μπορεί να αποβεί χρήσιμη στη διαφορική διάγνωση ώστε να αποκλείσει τις περιπτώσεις της ινώδους δυσπλασίας. Επομένως η

παρουσία θετικής χρώσης για τη β-κατενίνη με παρόμοια συχνότητα στις διάφορες βλάβες, με εξαίρεση αυτές της ινώδους δυσπλασίας, εμπλέκει το μονοπάτι Wnt/β-κατενίνης στη παθογένεια αυτών. Όσον αφορά τον υποκείμενο μοριακό μηχανισμό που οδηγεί στη συσσώρευση της β-κατενίνης στο πυρήνα στις περιπτώσεις τις θετικές στη χρώση για τη β-κατενίνη δεν φαίνεται να ενέχονται μεταλλάξεις στα γονίδια CTNNB1, το οποίο κωδικοποιεί τη β-κατενίνη ή στο γονίδιο APC. Ωστόσο, μεταλλάξεις σε αυτά τα γονίδια οδηγούν στην απελευθέρωση της β-κατενίνης από το σύμπλοκο Axin, η οποία διαφεύγει της φωσφορυλίωσης και αποδόμησης της από αυτό, με αποτέλεσμα να συσσωρεύεται και να μεταναστεύει στο πυρήνα, όπου σχηματίζει σύμπλοκα με τους TCF/LEF ενεργοποιώντας την έκφραση γονιδίων στόχων του Wnt και αυτός ο μηχανισμός ευθύνεται για πολλούς τύπους ανθρωπίνων νεοπλασμάτων.

Καθώς το Wnt σηματοδοτικό μονοπάτι συμμετέχει στη διαφοροποίηση, το πολλαπλασιασμό, την ωρίμανση και τη δραστηριότητα διαφόρων κυττάρων κατέχοντας σημαντικό ρόλο σε ποικίλες βιολογικές διαδικασίες όπως η εμβρυογένεση, η οργανογένεση και η ογκογένεση καθώς και στη διατήρηση της ομοιοστασίας σε ιστούς ενηλίκων, οι μεταλλάξεις σε διάφορα στοιχεία του εν λόγω μονοπατιού και/ή σε πρωτεΐνες ρυθμιστές του προκαλούν ένα ευρύ φάσμα ασθενειών.

Το μονοπάτι Wnt/β-κατενίνης κατέχει ουσιαστικό ρόλο στον έλεγχο του οστικού σχηματισμού και στη ρύθμιση της οστικής μάζας[15,16]. Πιο συγκεκριμένα, στο σκελετό, η πρωτεΐνη LRP-5 (low-density lipoprotein receptor-related protein 5) είναι ένας συν-υποδοχέας των Wnt, βρίσκεται στη κυτταρική μεμβράνη του οστεοβλάστη μεταξύ δύο άλλων υποδοχέων, των Frizzled και Kremen. Οι υποδοχείς Frizzled και LRP-5 συνδέονται με τις πρωτεΐνες Wnt και έτσι αναστέλλεται η αποδόμηση της β-κατενίνης από το σύμπλοκο Axin, η οποία εν συνεχεία μεταναστεύει στο πυρήνα όπου ενεργοποιεί την έκφραση γονιδίων-στόχων με αποτέλεσμα τη διέγερση του οστικού σχηματισμού. Έτσι, αδρανοποιητική μετάλλαξη του γονιδίου LRP-5 προκαλεί το σύνδρομο osteoporosis-pseudoglioma, το οποίο χαρακτηρίζεται από σοβαρή οστεοπόρωση με έναρξη στη παιδική ηλικία, κατάγματα και διαταραχές οράσεως μέχρι και τύφλωση[17]. Αντίθετα, ενεργοποιητική μετάλλαξη του γονιδίου LRP-5 οδηγεί σε φαινότυπους που χαρακτηρίζονται από υψηλή οστική πυκνότητα (high bone mass phenotypes), λόγω αυξημένης ενεργοποίησης του μονοπατιού Wnt άρα και διέγερσης των οστεοβλαστών. Σε ασθενείς με τέτοιου είδους οστικές σκληρυντικές δυσπλασίες συνίσταται ανάλυση για ανεύρεση μεταλλάξεων του γονιδίου LRP5[18].

Μία άλλη πρωτεΐνη, με εξέχοντα ρόλο στη ρύθμιση της βιολογίας του οστού είναι η σκληροστίνη η οποία κωδικοποιείται από το γονίδιο SOST και ταυτοποιήθηκε κατά τη μελέτη ασθενών που έπασχαν από σκληροστέωση και νόσο Van Buchem[19,20]. Πρόκειται για μία γλυκοπρωτεΐνη η οποία συνδέεται στους υποδοχείς LRP 4, 5 και 6 με αποτέλεσμα να αναστέλλει τη σηματοδότηση του μονοπατιού Wnt/β-κατενίνης άρα το πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των οστεοβλαστών δηλαδή καταστέλλει τον οστικό σχηματισμό. Αποτελεί επομένως ένα ενδογενή αναστολέα του οστεοαναβολικού μονοπατιού. Στις δύο προαναφερθείσες σκελετικές παθήσεις, η απουσία έκφρασης της σκληροστίνης οδηγεί σε μία γενικευμένη οστεοσκλήρυνση και υπερόστωση του σκελετού, με κύριες εκδηλώσεις στο κρανίο (πάχυνση), ενώ η κάτω γνάθος, οι πλευρές και τα μακρά οστά μπορούν επίσης να προσβληθούν. Λόγω της στένωσης των κρανιακών τρημάτων διαμέσου των οποίων διέρχονται τα νεύρα μπορεί να παρατηρηθεί παράλυση του προσωπικού νεύρου, απώλεια ακοής καθώς και ατροφία των οπτικών νεύρων. Επίσης μετάλλαξη στο γονίδιο SOST προκαλεί τη κρανιοδιαφυσιακή δυσπλασία με υπερόστωση του κρανίου και των οστών του προσώπου, νευρολογικά συμπτώματα και προσβολή των διαφύσεων των μακρών οστών[21].

Άλλες παθήσεις οι οποίες σχετίζονται με διαταραχές στη σηματοδότηση Wnt αφορούν: 1) την κρανιοσυνοστέωση, όπου παρατηρείται πρόωρη σύγκλειση των ραφών του κρανίου λόγω επιταχυνόμενης ενδομεμβρανώδους οστεοποίησης λόγω έλλειψης της Axin2[22], 2) την νόσο Paget όπου ανιχνεύτηκαν αυξημένα επίπεδα της πρωτεΐνης Dickkopf-1 (Dkk-1) (αναστολέας του Wnt) στον ορό ασθενών με νόσο Paget[23], 3) την τετρα-αμελία (απώλεια και των 4 άκρων) λόγω μετάλλαξης στο γονίδιο WNT3[24], 4) το σύνδρομο Robinow, με κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες, κοντό ανάστημα και άκρα λόγω μετάλλαξης στο γονίδιο WNT5A[25], 5) άλλα σύνδρομα λόγω μετάλλαξης στο γονίδιο WNT7A, 6) την οδοντο-ονυχο-δερμική δυσπλασία, λόγω μετάλλαξης στο WNT10A[26], 7) διάφορους τύπους νεοπλασμάτων, ιδίως το καρκίνο του παχέος εντέρου[27].

Βιβλιογραφία

1. Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D, editors. WHO classification of tumours. Pathology and genetics of head and neck tumours. Lyon: ARC Press;2005.
2. Waldron CA και συν. Benign fibro-osseous lesions of the jaws: a clinical-radiologic-histologic review of sixty-five cases. Oral surgery, oral medicine, and oral pathology. 1973;35(2):190-201.
3. Von Recklinghausen FD: Die fibrose oder deformierende osteitis die osteomalacie. Festschrifts fur R Virchow. Berlin: Riemer. 1891.
4. Lichtenstein L, Jaffe HL: Fibrous dysplasia of bone. Arch Pathol 1942;33:777-816.
5. Riminucci M, Liu B, Corsi A, Shenker A, Spiegel M, Robey P. The histopathology of fibrous dysplasia of bone with activating mutations of the gsalpha gene; site specific patterns and recurrent histological hallmarks. J Pathol 1999;187:249-258.
6. Waldron CA. Fibro-osseous lesions of the jaws. J Oral Maxillofac Surg. 1985;43:249-262.
7. Daramola JO, Ajagbe HA, Obisesan AA, Lagundoye SB, Oluwasanmi JO: Fibrous dysplasia of the jaws in Nigerians. Oral Surg 1976;42:290-300.
8. Waldron CA . Bone pathology. In: Neville BW, Damm DD, Allan CM, Boouquot JE, editors. Oral and maxillofacial pathology. Philadelphia: WB Saunders Comp; 1995;460-91.
9. Zachariades N, Papanicolaou S, Xypolita A, Koundouris I. Albright syndrome. Int J Oral Surg 1984;13:53-58.
10. Betts NJ και συν. Multiple central giant cell lesions with a Noonan-like phenotype. Oral surgery, oral medicine, and oral pathology 1993;76(5):601-7.
11. Regezzi JA και συν. Oral pathology: clinical pathologic correlations: Elsevier Health Sciences 2012.
12. Weinstein LS. G(s)alpha mutations in fibrouw dysplasia and Mc-Cune Albright syndrome. J Bone Mineral Res 2006;21(Suppl.2):120-4.
13. Regard JB, Cherman N, Palmer D, Kuznetsov SA, Celi FS, Guettier JM και συν. Wnt/β-catenin signaling is differentially regulated by Ga proteins and contributes to fibrous

dysplasia. Proc Natl Acad Sci USA. 2012;108(50):20101-6.
14. Horvai Andrew E., Jordan Richard C. Fibro-Osseous Lesions of the Craniofacial Bones: β-catenin immunohistochemical analysis and CTNNB1 and APC mutation analysis. Head and Neck Pathol 2014.
15. Johnson Mark L, Harnish Kimberley, Nusse Roel, Van Hul Wim. Review. LRP5 and Wnt signaling: A union made for bone. Journal of Bone and Mineral Research 2004;19(11).
16. Wang Yiping, Li Yi-Ping και συν. Wnt and the Wnt signaling pathway in bone development and disease. Front Biosci 2014;19:379-407.
17. Gong Y και συν. LDL receptor-related protein 5 (LRP5) affects bone accrual and eye development. Cell 2001;107(4):513-23.
18. Little RD, Carulli JP, Del Mastro RG και συν. A mutation in the LDL receptor-related protein 5 gene results in the autosomal dominant high bone- mass trait. Am J Hum Genet 2002;70:11-9.
19. Balemans Wendy και συν. Increased bone density in sclerosteosis is due to the deficiency of a novel secreted protein (SOST). Human Molecular Genetics 2001;10(5):537-543.
20. Weivoda Megan M., Oursler Merry Jo. Developments in sclerostin biology: regulation of gene expression, mechanisms of action and physiological functions. Curr Osteoporos Rep 2014;12:107-114.
21. Kim SJ και συν. Identification of signal peptide domain SOST mutations in autosomal dominant craniodiaphyseal dysplasia. Hum Genet 2011; 129:497-502.
22. Liu Bo, Yu Hsiao-Man Ivy and Hsu Wei. Craniosynostosis caused by Axin2 deficiency is mediated through distinct functions of β-catenin in proliferation and differentiation. Dev Biol 2007;301(1):298-308.
23. Marshall Michael J και συν. Increased circulating Dickkopf-1 in Paget's disease of bone. Clinical Biochemistry 2009;42:965-969.
24. Niemman S και συν. Homozygous WNT3 mutation causes tetra-amelia in a large consanguineous family. Am J Hum Genet 2004;74:558-563.
25. Person AD και συν. WNT5A mutations in patients with autosomal dominant Robinow syndrome. Dev Dyn 2010;239(1):327-337.
26. Adaimi L και συν. Mutation in WNT10A is associated with an autosomal recessive ectodermal dysplasia: the odonto-onycho-dermal dysplasia. Am J Hum Genet 2007;81:821-8.
27. Giles RH, Van Es JH, Clevers H. Caught up in a Wnt storm: Wnt signaling in cancer. Biochimica et Biophysica Acta 2003;165(e):1-24.