

**Σχήμα 3.2.** Μηχανοστατική λειτουργία οστεοκυττάρων. 1. Η εφαρμογή μηχανικής πίεσης στα οστά διεγείρει την απελευθέρωση νιτρικού οξειδίου (NO), προσταγλανδινών (PGE) και άλλων μικρών μορίων όπως ATP, είτε άμεσα μέσω μεταβολών στην ενδοκυττάρια συγκέντρωση του ασβεστίου, είτε έμμεσα μέσω επαγωγής της γονιδιακής έκφρασης. 2. Λειτουργικοί ημιδίαυλοι λειτουργούν ως δίοδοι εξόδου των ενδοκυττάρων προσταγλανδινών που στη συνέχεια ενεργοποιούν τους υποδοχείς τους (EP2). 3. Οι ιντεγκρίνες α5β1 αλληλεπιδρούν με ένα σηματοδοτικό σύμπλεγμα μορίων που αποτελείται από ινίδια ακτίνης, μικροσωληνίσκους και τη σχετιζόμενη με τις ιντεγκρίνες κινάση (Integrin-Linked Kinase, ILK) ενεργοποιώντας την κινάση Akt. 4. Ενεργοποίηση της σηματοδοτικής οδού της MAPK κινάσης από το διαμεμβρανικό υποδοχέα τύπου α της οιστραδιόλης οδηγεί στην ενεργοποίηση της ενδοκυττάριας οδού της ERK κινάσης. 5. Ενεργοποίηση της οδού Wnt αναστέλλει τη δραστηριότητα της GSK3β κινάσης, προάγει τη μετακίνηση της β-κατενίνης στον πυρήνα και μεταβάλλει την έκφραση των γονιδίων στόχων (*DKK-1*, *SOST*). 6. Η πρωτεΐνη πολυκυστίνη -1 (PKD -1) αυξάνει την έκφραση των προσταγλανδινών (PGE2) και του ενζύμου κυκλοοξυγενάσης 2 (COX-2) καθώς και το λόγο RANKL/OPG (COX-2, cyclooxygenase -2; PKD-1, Polycystin-1; SOST, sclerostin; DKK-1, Dickkopf-related protein 1) [1].

χορήγηση παραθορμόνης σε ποντίκια αυξάνει την απαντητικότητα του οστού στο μηχανικό φορτίο *in vivo*, ενώ αντίθετα στην παραθυρεοειδεκτομή παρατηρείται απώλεια της οστικής ανταπόκρισης σε μηχανικά ερεθίσματα. Επίσης, η ενεργοποίηση του PTHR υποδοχέα στα οστεοκύτταρα αυξάνει τη στράτευση των οστεοπρογονικών κυττάρων, αυξάνει την έκφραση της κονεξίνης Cx43 και προάγει τη δημιουργία χασματοσυνδέσεων στα οστεοκύτταρα όπως και στους οστεοβλάστες. Η ενεργοποίηση των υποδοχέων της 1,25(OH)<sub>2</sub> βιταμίνης D3 (**Vitamin D Receptor, VDR**) που επίσης έχουν βρεθεί στα οστεοκύτταρα με ανοσοϊστοχημικές μελέτες και με *in situ* υβριδισμό, φαίνεται να έχει παρόμοια δράση [4]. Οι υποδοχείς **οιστρογόνων ERα**, που όπως είναι γνωστό ρυθμίζουν τον ουδό της απάντησης του οστού στο μηχανικό στρες, έχουν βρεθεί σε μεγαλύτερη αναλογία στα οστεοκύτταρα απ’ότι στους πληθυσμούς των οστεοβλαστών ή των πρόδρομων

οστεοπρογονικών κυττάρων. Παράλληλα έχουν βρεθεί **υποδοχείς ανδρογόνων, υποδοχείς γλυκοκορτικοειδών τύπου α και υποδοχείς προσταγλανδινών**, που φαίνεται ότι έχουν σημαντικό ρόλο στην αντίληψη και μετάδοση των μηχανικών ερεθισμάτων [1,4].

### 3.6 Μηχανοστατική λειτουργία – Μηχανοεπαγωγή

Στα κύτταρα του οστίτη ιστού με δυνατότητα αντίληψης των μηχανικών ερεθισμάτων του εξωτερικού περιβάλλοντος, επεξεργασίας τους και μετατροπής τους σε βιοχημικά σήματα περιλαμβάνονται τα επενδυματικά κύτταρα, οι οστεοβλάστες και τα οστεοκύτταρα. Ωστόσο, λόγω της ευρείας κατανομής τους σε όλη την έκταση του σκελετού και του εκτεταμένου συνδετικού δικτύου που σχηματίζουν, τα οστεοκύτταρα θεωρούνται τα κύρια οστι-

κά κύτταρα που λειτουργούν ως μηχανοστάτης και ρυθμίζουν τη μετάδοση σημάτων για την επαγωγή της οστικής κατασκευής και απορρόφησης, ανάλογα με τις εκάστοτε ανάγκες. Η εφαρμογή μηχανικής πίεσης στο σκελετό έχει ως αποτέλεσμα τη διέγερση του οστεοκυτταρικού δικτύου και μελέτες σε κυτταρικές σειρές έχουν επιβεβαιώσει τη ροή του μεσοκυττάριου υγρού διαμέσου του βοθριοσωληνώδους οστικού δικτύου ως απάντηση στη μηχανική φόρτιση [13].

Τα οστεοκύτταρα είναι πιο ευαίσθητα στην απελευθέρωση προσταγλανδινών ως απάντηση σε μεταβολές της υδροστατικής πίεσης ή της τάσεως διαχωρισμού απ' ό,τι οι οστεοβλάστες. Επιπλέον, έχει αποδειχθεί ότι η ένταση της τάσης διαχωρισμού είναι πιο αποτελεσματική από την υδροστατική συμπίεση στη διέγερση της απάντησης των οστεοκυττάρων. Η ροή του υγρού διαμέσου των σωληναρίων που περιβάλλουν τα οστεοκύτταρα προκαλεί παραμόρφωση της κυτταρικής μεμβράνης και των βλεφαρίδων και επαγωγή της τάσεως διαχωρισμού κατά μήκος των δενδριτικών προσεκβολών. Η τάση διαχωρισμού στη συνέχεια διεγείρει τη διακυττάρια επικοινωνία μέσω των χασματοσυνδέσεων και αυξάνει την έκφραση της κονεξίνης CX43 μέσω της απελευθέρωσης προσταγλανδινών [10]. Εν συνεχεία, οι ημιδιάυλοι λειτουργούν ως δίοδοι εξόδου της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης των προσταγλανδινών. Οι προσταγλανδίνες με τη σειρά τους δρούν αυτοκρινικά μέσω των υποδοχέων τους EP2 (prostaglandin E2 receptor) στην επιφάνεια των οστεοκυττάρων και προκαλούν αύξηση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης του κυκλικού AMP (cAMP) (Σχήμα 3.2) [1].

Παρά τη μεγάλη πρόοδο που έχει σημειωθεί τα τελευταία χρόνια αναφορικά με τη λειτουργία των οστεοκυττάρων ως οστικού μηχανοστάτη δεν έχει ακόμα διευκρινισθεί αν υπάρχει ένας μόνο μηχανοϋποδοχέας στην επιφάνεια των οστεοκυττάρων ή πρόκειται για έναν συνδυασμό σηματοδοτικών μορίων και μία αλληλουχία γεγονότων που πρέπει να πυροδοτηθεί προκειμένου να ενεργοποιηθεί η μηχανοστατική λειτουργία και η μηχανοεπαγωγή.

### 3.7 Τα οστεοκύτταρα ως ρυθμιστές του κύκλου οστικής εναλλαγής

Τα πιο πρόσφατα δεδομένα καθιστούν τα οστεοκύτταρα ως τα κύτταρα-ενορχηστρωτές της οστικής εναλλαγής που ελέγχουν τόσο την οστική κατασκευή όσο και στην οστική απορρόφηση, ανάλογα με τις εκάστοτε ανάγκες της οστικής μεταβολικής μονάδας (Bone Metabolic Unit, BMU), στην οποία ανήκουν. Μελέτες από *in vivo* πειράματα με ιστο-ειδική έκφραση των κυτοκινών RANKL και οστεοπροτεγερίνης (Osteoprotegerin, OPG) έδειξαν ότι τα οστεοκύτταρα αποτελούν τις κύριες πη-

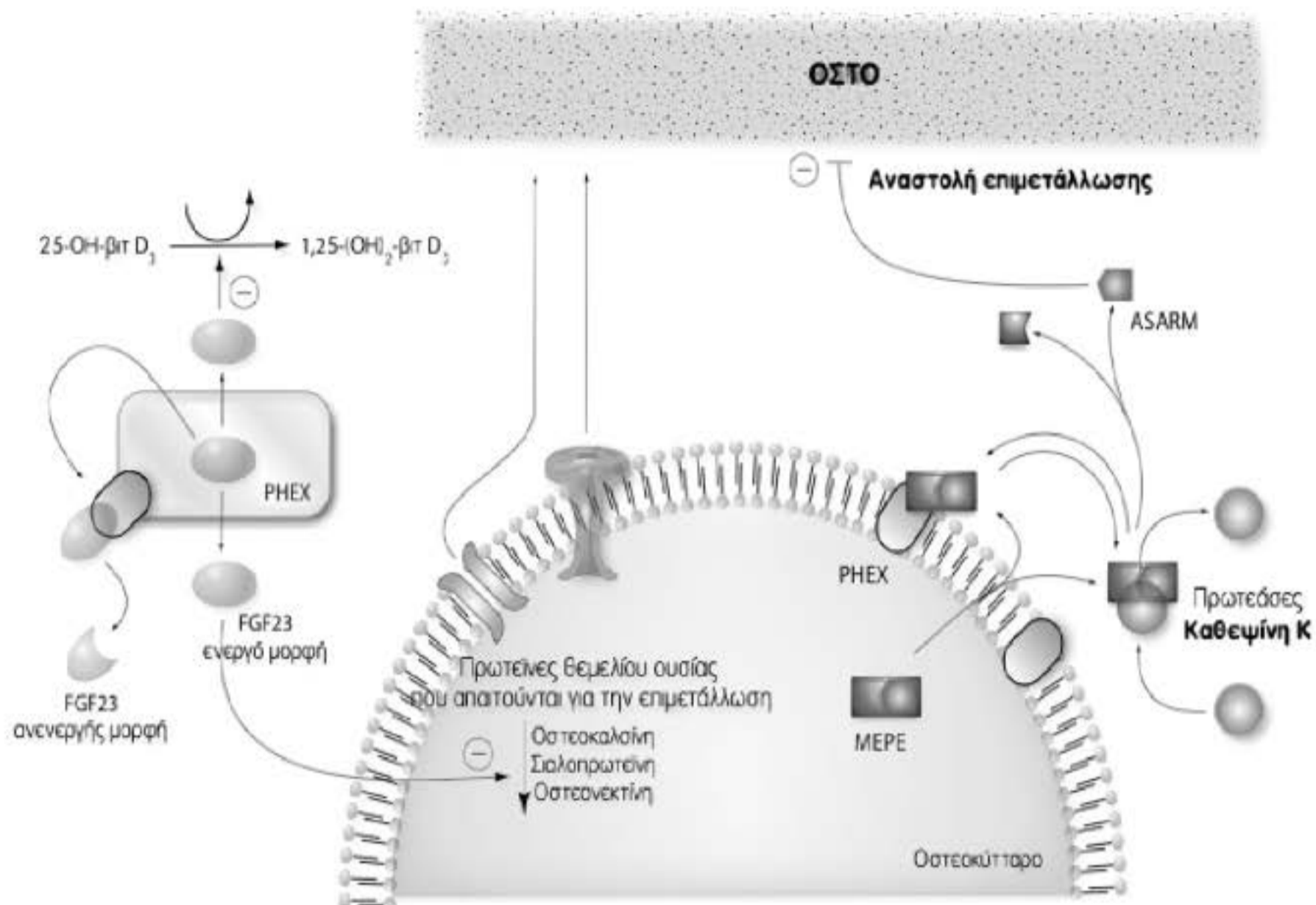
γές τους [14,15]. Ένας ακόμα μηχανισμός ρύθμισης της οστεοκλαστογένεσης από τα οστεοκύτταρα είναι μέσω του κυτταρικού θανάτου τους. Τα οστεοκύτταρα αποπίπτουν στις περιοχές των μικροκακώσεων και προσελκύουν τις οστεοκλάστες με τελικό αποτέλεσμα την απομάκρυνση τους. Η παρουσία 'ζωντανών' οστεοκυττάρων αποτελεί την κύρια και αναγκαία συνθήκη για την καταστολή της ενεργοποίησης των οστεοκλαστών και τη διατήρηση της οστικής μάζας [16].

Επίσης, μέσω της παραγωγής της σκληροστίνης ρυθμίζουν το σηματοδοτικό μονοπάτι Wnt στους οστεοβλάστες ελέγχοντας την οστεοβλαστογένεση και κατ'επέκταση την ομοιοστατική προσαρμογή του οστού στη μηχανική φόρτιση [17].

### 3.8 Ομοιοστασία του φωσφόρου

Ανενεργείς μεταλλαγές γονιδίων που εκφράζονται σε σημαντικό βαθμό στα οστεοκύτταρα όπως η πρωτεΐνη **Dentin Matrix Protein 1 (DMP-1)** και η **ενδοπεπτιδάση PHEX (Phosphate-regulating gene with Homologies to Endopeptidases on the X-chromosome)** καταλήγουν στην κληρονομούμενη με τον αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα υποφωσφαταιμική ραχίτιδα και στην υποφωσφαταιμική ραχίτιδα με X-φυλοσύνδετη κληρονομία, αντίστοιχα. Η πρωτεΐνη DMP-1 ανήκει στις μη κολλαγονικές πρωτεΐνες που απαρτίζουν τη θεμέλιο ουσία του οστίτη ιστού και εκφράζεται κατά μήκος των μικροσωληναρίων του δικτύου που σχηματίζουν τα οστεοκύτταρα. Πρόσφατες μελέτες υποδεικνύουν τον κριτικό ρόλο της DMP-1 πρωτεΐνης στην ωρίμανση των οστεοβλαστών και τον οδοντοβλαστών και στην επιμετάλλωση του οστεοειδούς, καθώς και τη συμμετοχή της στη ρύθμιση της αντίδρασης των οστεοβλαστών και των οστεοκυττάρων στη μηχανική φόρτιση του σκελετού. Από τα ανωτέρω δεδομένα προκύπτει ότι τα οστεοκύτταρα μπορούν να μεταβάλλουν το οστικό μικροπεριβάλλον τους ως απάντηση στα μηχανικά ερεθίσματα που δέχονται, τροποποιώντας την έκφραση ορισμένων πρωτεϊνών τους. Παράλληλα έχει αποδειχθεί από πειράματα με ποντίκια με ανεπάρκεια της DMP-1 ότι η απώλεια της πρωτεΐνης αυτής οδηγεί σε ελαττωματική ωρίμανση των οστεοκυττάρων, αύξηση του φωσφατουρικού παράγοντα FGF23 και τελικά σε παθολογικές μεταβολές στην οστική επιμετάλλωση.

**Ο αυξητικός παράγοντας των ινοβλαστών 23 (Fibroblast Growth Factor 23, FGF23)** παράγεται από τα οστεοκύτταρα και αναστέλλει τη νεφρική επαναρρόφηση του φωσφόρου αλλά και τη νεφρική παραγωγή του ενεργού μεταβολίτη της βιταμίνης D3. Αποτελεί τον κύριο φωσφατουρικό παράγοντα στο νεφρο-οστικό άξονα ρυθμίζοντας παράλληλα την αποβολή του φωσφόρου και την οστι-



**Σχήμα 3.3.** Ο ρόλος του FGF23 και του PHEX στον οστικό μεταβολισμό. Ο αυξητικός παράγοντας των ινοβλαστών 23 (FGF23) παράγεται από τα οστεοκύτταρα και αναστέλλει τη νεφρική παραγωγή του ενεργού μεταβολίτη της βιταμίνης D<sub>3</sub>. Η ενδοπεπτιδάση PHEX αποδομεί τον παράγοντα FGF23 και δεσμεύεται με την εξωκυττάρια φωσφογλυκοπρωτεΐνη του σκελετού (MEPE) ρυθμίζοντας την απελευθέρωση μικρών ανθεκτικών στις πρωτεάσες MEPE πεπτιδίων (πεπτιδία ASARM). Τα πεπτιδία αυτά είναι ισχυροί αναστολείς της οστικής επιμετάλλωσης (PHEX, Phosphate-regulating gene with Homologies to Endopeptidases on the X-chromosome; FGF23, Fibroblast Growth Factor-23; MEPE, Matrix Extracellular Phosphoglycoprotein; ASARM, Acidic Serine- and Aspartic acid-Rich Motif) [1].

κή επιμετάλλωση. Παθολογικά αυξημένες συγκεντρώσεις του κυκλοφορούντος FGF23 προκαλούν υποφωσφαταιμία και οστεομαλακία, ενώ πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις του οδηγούν σε υπερφωσφαταιμία, αυξημένες συγκεντρώσεις 1,25-διυδροξυβιταμίνης D και επασβεστώσεις μαλακών μορίων (Σχήμα 3.3) [1].

Σε πρόσφατες μελέτες, η **διαμεμβρανική πρωτεΐνη Klotho** που έχει δραστηριότητα β-γλυκουρονιδάσης αναφέρεται ως σημαντικός ρυθμιστής της δράσης του FGF23 παρότι η ίδια δε συμμετέχει σε ενεργοποίηση κάποιας ενδοκυττάριας σηματοδότησης. Φαίνεται ότι η συνδυασμένη δράση της Klotho με τμήμα του υποδοχέα FGF23 (IIIc) προκαλεί αναδιαμόρφωση του υποδοχέα προάγοντας την υψηλής συγγένειας σύνδεση του με τον FGF23 και καθορίζοντας έτσι τη ρύθμιση της οστικής επιμετάλλωσης [1,4].

Η **ενδοπεπτιδάση PHEX**, είναι μία μεμβρανική μεταλλοπρωτεΐνωση που δεσμεύεται με υψηλή ειδικότητα με την εξωκυττάρια φωσφογλυκοπρωτεΐνη του σκελετού MEPE (Matrix Extracellular Phosphoglycoprotein) και ρυθμίζει την απελευθέρωση μικρών ανθεκτικών στις πρωτεάσες πεπτιδίων, πεπτι-

δια ASARM (Acidic Serine- and Aspartic acid-Rich Motif), που εντοπίζονται στο C-καρβοξυτελικό άκρο των MEPE φωσφογλυκοπρωτεϊνών. Τα πεπτιδία αυτά είναι ισχυροί αναστολείς της οστικής επιμετάλλωσης (μινχιμπίνες), όπως είναι και η πρωτεΐνη DMP-1. Πειραματικά μοντέλα που φέρουν διαταραχή στην ομοιοστασία του φωσφόρου και υπομετάλλωση των οστών και οδόντων λόγω ανενεργούς μεταλλαγής της ενδοπεπτιδάσης PHEX (Hyp mice) παρουσιάζουν υπερέκφραση του φωσφατουρικού παράγοντα FGF23 λόγω ελαττωμένης πρωτεόλυσης του από την ενδοπεπτιδάση. Η ενδοπεπτιδάση PHEX όπως και το DMP-1 αυξάνουν διαδοχικά ως απάντηση στη μηχανική φόρτιση του σκελετού [1,4].

### 3.9 Απόπτωση οστεοκυττάρων

Έχει αποδειχθεί από μελέτες σε πειραματόζωα ότι η βιωσιμότητα των οστεοκυττάρων αποτελεί σημαντικό παράγοντα της οστικής αντοχής, ανεξάρτητα από την απώλεια της οστικής μάζας [18,19]. Ως εκ τούτου, η απόπτωση των οστεοκυττάρων σχετίζεται με παθολογικές καταστάσεις όπως η οστεοπόρωση και η οστεοαρθρίτιδα και

κλείει την ασθένεια από τη διαφορική διάγνωση.

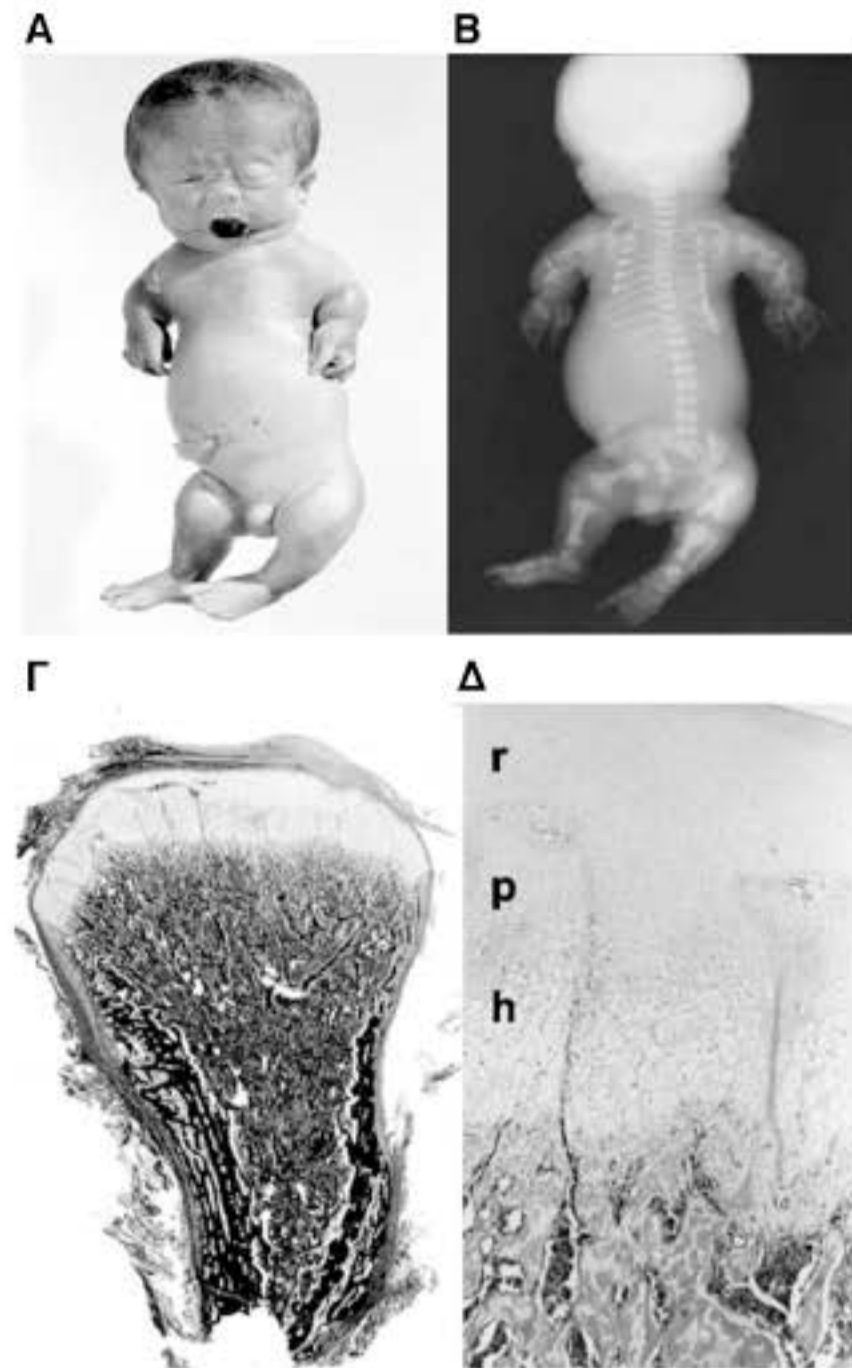
Λόγω της ατρησίας της χοάνης και των καταγμάτων των πλευρών, οι ασθενείς συχνά εμφανίζουν αναπνευστική ανεπάρκεια και χρειάζονται διασωλήνωση. Στα πρώτα χρόνια ανάπτυξης οι ασθενείς σταδιακά αποκλίνουν από φυσιολογικές καμπύλες ανάπτυξης, συχνά εμφανίζουν διαταραχές σίτισης, επαναλαμβανόμενα επεισόδια εμετού και αφυδάτωσης και παράλληλα εμφανίζονται με διευρυσμένες αρθρώσεις και έναν θώρακα σε σχήμα καμπάνας με διευρυσμένες πλευροχονδρικές αρθρώσεις.

Δεν υπάρχει θεραπεία για τη νόσο.

### Χονδροδυσπλασία του Blomstrand (αδρανοποιητική μεταλλαγή του PTHR1)

Η χονδροδυσπλασία του Blomstrand (BLC) χαρακτηρίζεται από μεταλλαγές στο γονίδιο που κωδικοποιεί τον κοινό υποδοχέα PTHR1 που σχετίζονται με απώλεια της λειτουργικότητάς του (αδρανοποιητικές μεταλλαγές). Ο πρώτος ασθενής με την νόσο αυτή περιγράφηκε από τον Blomstrand το 1985. Η συγκεκριμένη νόσος αποτελεί μια σπάνια διαταραχή, η οποία χαρακτηρίζεται από αυξημένη οστική ωρίμανση, επιταχυνόμενη διαφοροποίηση χονδροκυττάρων και από πρόωμη θνητότητα [24,25]. Τα νεογνά με BLC γεννιούνται πρόωρα και πεθαίνουν σύντομα μετά τη γέννηση. Παρουσιάζουν ένα δυσμορφικό σύνδρομο, το οποίο χαρακτηρίζεται από εξαιρετικά βραχέα κάτω άκρα (Εικ. 16.3). Οι ακτινολογικές μελέτες αποκαλύπτουν εκτεταμένη υπερπυκνότητα ολόκληρου του σκελετού και εξεσημασμένη οστεοποίηση. Η διάγνωση μπορεί να γίνει ήδη από την 12<sup>η</sup>-13<sup>η</sup> εβδομάδα της κύησης με υπερηχογράφημα. Τα οστά του κρανίου είναι υποπλαστικά ενώ η βάση του είναι στενή και μικρή. Υπάρχει χαμηλή πρόσφυση ώτων, ενώ ο θωρακικός κλωβός είναι υποπλαστικός και στενός με ταυτόχρονη ύπαρξη μικρών λεπτών πλευρών και υποπλαστικής σπονδυλικής στήλης. Αντιθέτως, οι κλείδες είναι σχετικά μακρές και συχνά ανώμαλα σχηματισμένες με τα άκρα να είναι εξαιρετικά βραχέα. Σε νεκροψίες, επίσης, τα εσωτερικά όργανα εμφανίζουν δομικές και ιστολογικές ανωμαλίες. Οι πνεύμονες είναι υποπλαστικοί και οι οφθαλμοί συχνά πάσχουν από καταρράκτη.

Την περίπτωση δε των απεικονιστικών ευρημάτων, παρουσιάζονται οστεοπύκνωση ολόκληρου του σκελετού και εξεσημασμένα αυξημένη οστεοποίηση. Ο ενδοχονδρικός οστικός σχηματισμός είναι εξαιρετικά αυξημένος και συνδέεται με μεγάλη μείωση στην της ζώνης ηρεμίας της αυξητικής πλάκας των επιφύσεων, αποτρέποντας έτσι την ανάπτυξη των επιφυσιακών κέντρων οστεοποίησης. Οι ζώνες πολλαπλασιασμού των χονδροκυττάρων, ενώ η ζώνη που αποτελείται από τα υπερτροφικά χονδροκύτταρα είναι στενή και ακανόνιστη. Το φλοιώδες οστό είναι πολύ παχύ, το σπογγώδες



**Εικ. 16.3.** Φαινοτυπική παρουσίαση. Α. Εξωτερική εμφάνιση ενός εμβρύου που γεννήθηκε στη 32<sup>η</sup> εβδομάδα. Φαίνεται το κοντό ανάστημα και η μικρομελία. Β. Ακτινογραφία όλου του σώματος που δείχνει τη σκελετική ωρίμανση, μικρό σπλαγχνικό κρανίο, μικρές πλευρές, και οστεοποίηση των χόνδρων του λάρυγγα και της επιγονατίδας. Τα μακρά οστά είναι κοντά και οι μεταφύσεις διευρυσμένες. Τα οστά του καρμού και του ταρσού είναι επίσης οστεοποιημένα. Γ. Ιστολογική απεικόνιση της κεφαλής του μηριαίου που δείχνει μείωση της επιφυσιακής ζώνης. Δ. Μεγέθυνση της επιφυσιακής ζώνης που δείχνει μείωση της ζώνης «ηρεμίας» των χονδροκυττάρων. Παρατηρούνται τα ανώμαλα όρια μεταξύ της αυξητικής πλάκας και του σπογγώδους οστού [25].

οστό είναι τραχύ με περιορισμό του μυελώδους αυλού των διαφύσεων. Η οστική ανακατασκευή (οστικός σχηματισμός και οστική απορρόφηση) κατά άλλους ερευνητές είναι ανεπηρέαστη και κατά άλλους μειωμένη.

Με βάση μάλιστα τα απεικονιστικά ευρήματα το συγκεκριμένο σύνδρομο κατηγοριοποιείται σε τρία επίπεδα με τον τύπο I να είναι η πιο σοβαρή, "κλασική" μορφή, τον τύπο II να είναι η λιγότερο σοβαρή μορφή και την μορφή III να είναι εκείνη, που σχετίζεται με μεταλλαγή του PTHR1 που δεν επηρεάζει δραματικά τη λειτουργικότητα του υποδοχέα.

Οι μεταλλαγές στο γονίδιο, που κωδικοποιεί τον υποδοχέα PTHR1, αποτελούν "είδωλο αντικατοπτρι-

σμού” αυτών, που συμβαίνουν στη μεταφυσιακή δυσπλασία του Jansen.

Μέχρι στιγμής δεν έχουν αναπτυχθεί θεραπευτικές μέθοδοι.

### 16.2.3 PTHrP και καρδιαγγειακό σύστημα

Το PTHrP φαίνεται να παίζει ρόλο στη ρύθμιση και τη λειτουργία του καρδιαγγειακού συστήματος [26] (Εικ. 16.4).

Τόσο τα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων όσο και τα καρδιομυοκύτταρα αποτελούν στόχο του PTHrP αλλά και παράγουν PTHrP το οποίο φαίνεται ότι δρα αυτοκρινικά/παρακρινικά. Το PTHrP παράγεται από τα λεία μυϊκά κύτταρα σαν απάντηση στη μηχανική παραμόρφωση και λειτουργώντας μέσω αρνητικού παλίνδρομου μηχανισμού οδηγεί σε χάλαση του συσπασμένου μυός [27].

Κατά συνέπεια, η έκκριση του PTHrP επάγεται από αγγειοσυσπαστικούς παράγοντες και δρα σαν αγγειοδιασταλτικός παράγων. Διαγονιδιακά ποντίκια που υπερέκφραζαν το PTHrP στα λεία μυϊκά κύτταρα είχαν μειωμένη αρτηριακή πίεση. Επιπλέον, η αναστολή της δράσης του PTHrP από την Αγγειοστενίνη II στα αορτικά λεία μυϊκά κύτταρα σχετίζεται με την σοβαρή υπέρταση σε πειραματικά μοντέλα. Επιπλέον, το PTHrP επάγει θετική ινότροπη και χρονότροπη δράση στην καρδιά και είναι υπεύθυνο για τη διαστολή των στεφανιαίων αρτηριών. Η έκφραση του PTHrP αυξάνει μετά από αγγειοπλαστική, γεγονός που μπορεί να διεγείρει τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων και να συμμετέχει στον επανασηματισμό του μέσου χιτώνα. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι δράσεις που αφορούν στον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων διαμεσολαβούνται μέσω του πυρηνικού PTHrP.

Φαίνεται ότι το PTHrP εκφράζεται τόσο στα μυοκαρδιακά κύτταρα των κόλπων όσο και των κοιλιών, ενώ ενεργοποίηση του συστήματος PTHrP/PTH1R στο μυοκάρδιο παρατηρείται σε καταστάσεις ισχαιμίας αλλά και υπερτροφίας του μυοκαρδίου [28].

Μελέτες δείχνουν ότι η μείωση της παρουσίας του PTHrP στα καρδιακά μυϊκά κύτταρα σε έδαφος χρόνιας σοβαρής καρδιακής ανεπάρκειας μπορεί να χρησιμεύει ως δείκτης εξέλιξης της νόσου, ενώ η υπερέκφραση του συγκεκριμένου παράγοντα στα κύτταρα του μυοκαρδίου φαίνεται να συνδέεται και με τη μείωση της αρτηριακής πίεσης και την πρόληψη καρδιαγγειακών επεισοδίων [29].

### 16.2.4 PTHrP και δέρμα

Το δέρμα είναι από τα πρώτα τμήματα του ανθρώπινου οργανισμού στα οποία απομονώθηκε το PTHrP. Φαίνεται λοιπόν ότι το ερειστικό σύστημα εκφράζει το γονίδιο του πεπτιδίου και εκκρίνει βιοενεργό PTHrP. Το PTHrP είναι σημαντικό για τη διαφοροποίηση των κερατινοκυττάρων και την ανάπτυξη



Εικ. 16.4. Η αλληλεπίδραση μεταξύ του PTHrP και της παραθορμόνης στα κύτταρα του καρδιαγγειακού συστήματος [55].

της επιδερμίδας. Οι δράσεις του διαμεσολαβούνται μέσω των PTH1R υποδοχέων που εκφράζονται τόσο στα κύτταρα της επιδερμίδας όσο και στα κύτταρα του δέρματος, υποδηλώνοντας έτσι έναν παρακρινικό/αυτοκρινικό τρόπο δράσης του πεπτιδίου. Στον άνθρωπο έχειδειχθεί ότι το PTHrP αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό των ινοβλαστών του δέρματος, ενώ δεν έχει καμία δράση στην παραγωγή κολλαγόνου. Σε ζωικά πειραματικά μοντέλα φάνηκε πως παρ’ ότι τα κερατινοκύτταρα και οι ινοβλάστες του δέρματος αποτελούν στόχο του PTHrP, και εκφράζουν αμφότεροι PTH1R, οι δύο αυτοί γειτονικοί τύποι κυττάρων διαφέρουν ως προς τα ενδοκυττάρια μονοπάτια που ενεργοποιούν με την επίδραση των διαφόρων ισομορφών του PTHrP. Ενδιαφέρον αποτελεί το γεγονός ότι η βιταμίνη D φάνηκε να ρυθμίζει την έκφραση του PTHrP και του PTH1R κυτταροειδικά [31-32].

### 16.2.5 PTHrP και οδοντοφυΐα

Τα αναπτυσσόμενα δόντια περιβάλλονται από οστό και αναδύονται μέσα στη στοματική κοιλότητα, «τρυπώντας» την οροφή της οδοντικής κρύπτης (της κοιλότητας των αναπτυσσόμενων οδόντων). Αυτή η διαδικασία απαιτεί ένα χρωροχρονικό συντονισμό της δραστηριότητας των οστικών κυττάρων (οστεοβλαστών και οστεοκλαστών). Οι μεν οστεοκλάστες πρέπει να απορροφήσουν το οστό που βρίσκεται πάνω από την κορώνα (το μετέπειτα ορατό μέρος) του δοντιού για να μπορέσει να αναδυθεί στη στοματική κοιλότητα και οι οστεοβλάστες πρέπει να παράγουν οστό στη βάση του δοντιού, το οποίο οστό θα ωθήσει το δόντι έξω από την οδοντική κρύπτη. Η συμμετοχή του PTHrP στη διαδικασία της οδοντοφυΐας αναδεικνύεται από το γεγονός ότι τόσο ο PTHrP όσο και ο υποδοχέας του PTH1R εκφράζονται στο φατνιακό οστό και στις οδοντικές κρύπτες. Σε απουσία έκφρασης τους PTHrP, παρεμποδίζεται η οστεοκλαστογένεση στην οροφή της οδοντικής κτύπτης με αποτέλεσμα να μη γίνεται ανατολή των οδόντων [33].

### 16.2.6 PTHrP και πάγκρεας

Όλα τα κύτταρα των παγκρεατικών νησιδίων εκκρίνουν PTHrP. Ειδικότερα τα β-κύτταρα του παγκρέατος αποκρίνονται στην επίδραση του PTHrP ενεργοποιώντας το ενδοκυττάριο μονοπάτι της φωσφολιπάσης C και κινητοποιώντας το ενδοκυττάριο ασβέστιο. Υπερέκφραση του PTHrP στα β-κύτταρα του παγκρέατος οδήγησε σε αύξηση της μάζας των νησιδίων, υπερινσουλιναίμια και υπογλυκαιμία, λόγω αύξησης του πολλαπλασιασμού, αναστολής της απόπτωσης των β-κυττάρων αλλά και αύξησης της ινσουλινικής έκκρισης [34].

Σε καλλιέργειες ανθρώπινων παγκρεατικών β-κυττάρων, το PTHrP επάγει τον πολλαπλασιασμό τους και τη γλυκοζοεξαρτώμενη έκκριση ινсуλίνης δρώντας μέσω του PTHR1. Επιπλέον, μελέτη σε ζωικά πειραματικά μοντέλα έδειξε ότι η καθημερινή υποδόρια χορήγηση της PTHrP (1-36) οδήγησε σε πολλαπλασιασμό των β-κυττάρων και βελτίωσε την ανοχή στη γλυκόζη [35].

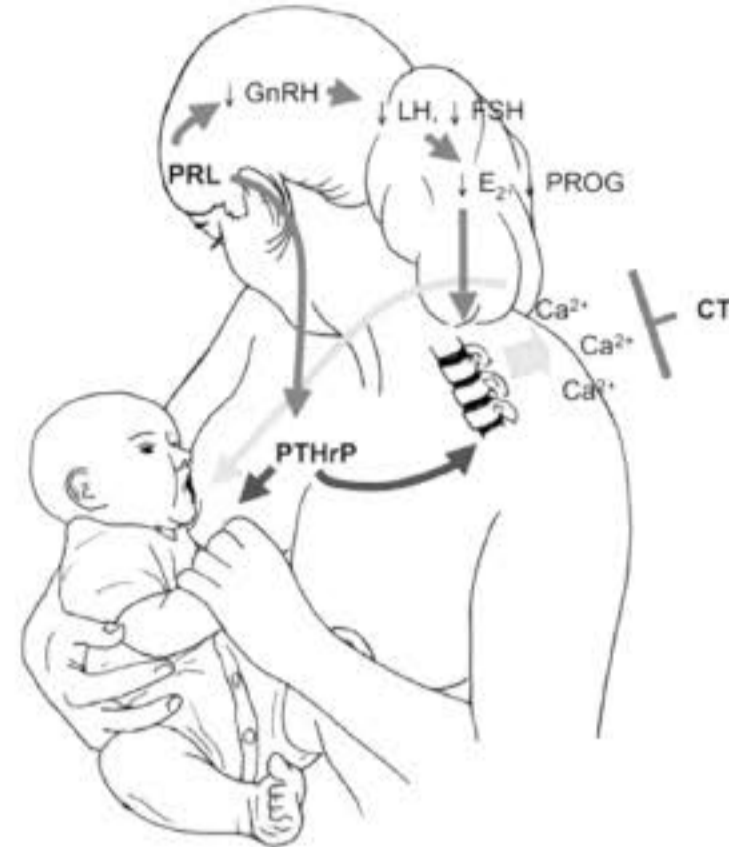
Αυτά τα αποτελέσματα γέννησαν ελπίδες για πιθανή μελλοντική θεραπευτική χρήση του PTHrP στην αντιμετώπιση του σακχαρώδους διαβήτη.

### 16.2.7 PTHrP και εμβρυοπλακουντιακή μονάδα

Κατά την εμβρυική ανάπτυξη του σκελετού απαιτούνται μεγάλες ποσότητες ασβεστίου και φωσφόρου. Σχεδόν όλο το ποσοστό του ασβεστίου, το 85% των οργανοφωσφορικών και το 70% του μαγνησίου μεταφέρονται από τη μητέρα στο έμβρυο μέσω του πλακούντα [36].

Ένας από τους σημαντικότερους παράγοντες για τη μεταφορά αυτή είναι ο PTHrP που παράγεται και εκκρίνεται από τον πλακούντα, ενώ η έκκρισή του ρυθμίζεται μέσω του υποδοχέα-αισθητήρα του ασβεστίου (Calcium-Sensing Receptor, CaSR). Μελέτες σε ποντίκια, στα οποία έγινε απαλοιφή του γονιδίου του PTHrP έδειξαν ότι το PTHrP προάγει τη μεταφορά του ασβεστίου από τη μητέρα στο έμβρυο και εξασφαλίζει φυσιολογική συγκέντρωση ασβεστίου στο έμβρυο (Εικ. 16.5). Ενδιαφέρον αποτελεί το γεγονός ότι για τη δράση αυτή υπεύθυνο είναι το μεσαίο τμήμα του μορίου PTHrP και όχι το αμινοτελικό, ενώ πιθανολογείται η ύπαρξη άλλων υποδοχέων- διαφορετικών από τον PTH1R- στον πλακούντα που συνδέουν ειδικά το μεσαίο τμήμα του PTHrP [37].

Ο υποδοχέας PTH1R φαίνεται να είναι επίσης σημαντικός για τη μεταφορά του ασβεστίου από τη μητέρα στο έμβρυο μέσω πλακούντα αλλά με πρόσδεμα την PTH που παράγεται από το έμβryo. Συνεπώς, τόσο το PTHrP όσο και η PTH είναι σημαντικοί και ρυθμίζουν την ομοιοστασία του ασβεστίου στο έμβryo. Εκτός από τον πλακούντα το PTHrP φαίνεται να εκφράζεται και σε άλλους ιστούς όπως στο μυομήτριο ασκώντας διάφορες δράσεις.



**Εικ. 16.5.** Επίδραση του PTHrP στη γαλουχία και τη μεταφορά ασβεστίου από τη μητέρα στο νεογνό. Το PTHrP διεγείρει την οστική απορρόφηση στη μητέρα με συνέπεια το ελεύθερο ασβέστιο στη μητρική κυκλοφορία να αυξάνεται και να μεταφέρεται μέσω του γάλακτος στο νεογνό. Φυσικά, ρόλο ιδιαίτερα ενεργό στη διαδικασία αυτή έχει και η υπόφυση με την παραγωγή προλακτίνης και γενετικών ορμονών, που καθιστούν πρόσφορο το έδαφος για τη δράση του PTHrP στον σκελετό, μέσω της ευαισθητοποίησης των υποδοχέων PTHR1. Πιο συγκεκριμένα ο μαζικός αδένας αποτελεί τον βασικό παράγοντα σκελετικής απομεταλλοποίησης κατά τη διάρκεια της γαλουχίας. Ο θηλασμός και η προλακτίνη από κοινού αναστέλλουν το κέντρο ώσης της GnRH, το οποίο με την σειρά του καταστέλλει τις γοναδοτροπίνες (LH και FSH), οδηγώντας σε χαμηλά επίπεδα των γενετικών στεροειδών των ωοθηκών (οιστραδιόλη και προγεστερόνη). Η παραγωγή του PTHrP και η έκκριση του από τον μαστό ελέγχεται από διάφορους παράγοντες, όπως ο θηλασμός, η προλακτίνη και οι υποδοχείς-αισθητήρες του ασβεστίου. Το PTHrP εισέρχεται στην κυκλοφορία του αίματος και συνδυάζεται με τα συστηματικά χαμηλά επίπεδα οιστραδιόλης για να ρυθμίσει καθοριστικά σε θετική ανατροφοδοτική βάση την απορρόφηση του οστού. Αυξημένη οστική απορρόφηση απελευθερώνει και φωσφόρο στην κυκλοφορία του αίματος και εισέρχεται ενεργητικά στο μητρικό γάλα. Το PTHrP, επίσης, εισέρχεται στο μητρικό γάλα σε υψηλές συγκεντρώσεις, αλλά το κατά πόσον το PTHrP, που καταπίνεται από το νεογνό εμφανίζει επιδράσεις στην υγεία του μένει να μελετηθεί. Τέλος, η καλσιτονίνη ίσως αναστέλλει την σκελετική ευαισθησία στο PTHrP και τη χαμηλή οιστραδιόλη [40].

Στο μυομήτριο παράγεται σαν απάντηση στη μηχανική τάση που προκαλείται από το έμβryo και ρυθμίζει την αιματική ροή ενώ ταυτόχρονα μειώνει τον τόνο του μυομητρίου προφυλάσσοντας από συσπάσεις της μήτρας. Θεωρείται ότι πιθανώς παίζει σημαντικό ρόλο στην διατήρηση της χάλασης της μήτρας μέχρι τον τοκετό και μελλοντικά ίσως χρησιμεύσει ως μέσο καθυστέρησης ή και αντιμετώπισης των πρόωρων τοκετών. Η μειωμένη παραγωγή του από την εμβρυοπλακουντιακή μονάδα και το

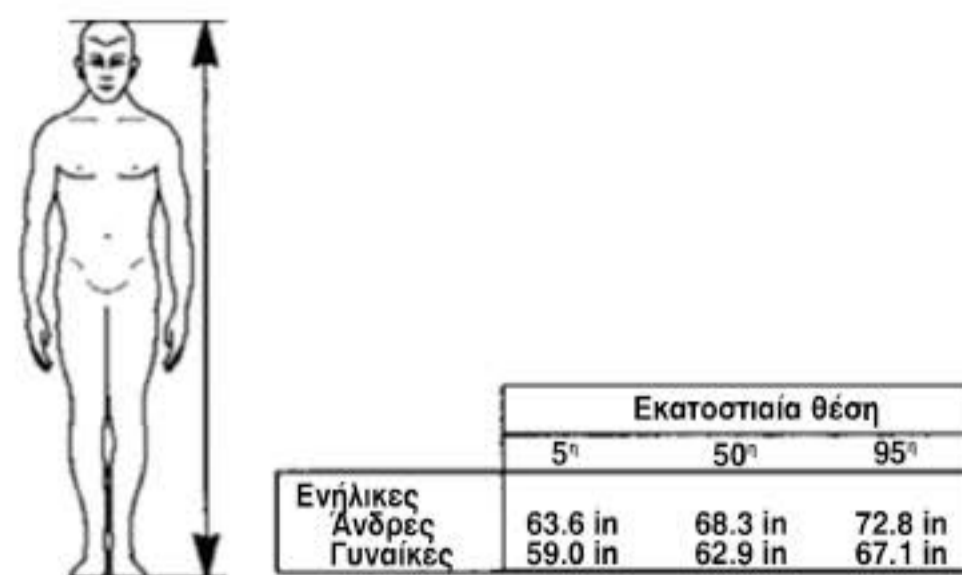
20. Πολλαπλή σκλήρυνση
21. **Κάπνισμα**
22. **Ρευματοειδής αρθρίτιδα**
23. **Λήψη κορτιζόνης**
24. Καρκίνος μαστού με αγωγή αναστολέων αρωματάσης
25. Λήψη αντιψυχωτικών ή αντικαταθλιπτικών φαρμάκων
26. **Αυξημένος κίνδυνος πτώσεων** (περισσότερες από 2 πτώσεις το χρόνο)
27. Εξωπυραμιδική συνδρομή.
28. **Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ)**

Αναλυτική περιγραφή της κλινικής σημασίας των προαναφερθέντων γίνεται σε άλλα κεφάλαια του βιβλίου αυτού. Την παρούσα στιγμή πρέπει να τονισθεί ότι η συνύπαρξη πολλών παραγόντων στον ίδιο ασθενή δεν αυξάνει απλά αθροιστικά τον κίνδυνο, αλλά τον πολλαπλασιάζει. Παρά τις πολλές προσπάθειες να εξαχθούν από επιδημιολογικές μελέτες συμπεράσματα για τον σχετικό κίνδυνο πρόκλησης οστεοπορωτικού κατάγματος στις παθήσεις, είναι παρακινδυνευμένο να καθορισθεί ο ατομικός κίνδυνος για ένα συγκεκριμένο ασθενή αφού εκτός από την εντόπιση ενός κινδύνου παίζουν ρόλο και άλλοι όπως η κλινική βαρύτητα, ο χρόνος που άρχισε ή επιδεινώθηκε μια συννοσηρότητα κ.ο.κ.

iv) Καταγράφονται όλες οι **παλαιές μετρήσεις οστικής πυκνότητας** καθώς επίσης και η πιθανή φαρμακευτική αγωγή που ακολουθήθηκε. Επίσης, περιγράφονται όλες οι **παρενέργειες φαρμάκων** που συνέβησαν. Στο σημείο αυτό ελέγχεται και το ιστορικό **συμμόρφωσης** των ασθενών σε φαρμακευτικές θεραπείες. Είναι λογικό ότι ένας ασθενής με πτωχή συμμόρφωση σε θεραπεία στο παρελθόν είναι πολύ δύσκολο να αλλάξει νοοτροπία και να ακολουθήσει ακριβώς την αγωγή που θα του συστηθεί, τουλάχιστον για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο του ενός έτους.

## 25.4 Κλινική εξέταση του οστεοπορωτικού ασθενούς

Η οστεοπόρωση, όπως και όλα σχεδόν τα νοσήματα του μυοσκελετικού συστήματος συνοδεύονται από παραμόρφωση του σώματος, αλλά και διάφορα συμπτώματα. Η εκτίμηση των διαταραχών αυτών κατά την κλινική εξέταση προσφέρει σημαντικά τόσο στην καλύτερη διάγνωση των νοσημάτων αυτών όσο και στον σχεδιασμό των θεραπευτικών προτεραιοτήτων. Η κλινική εξέταση του ασθενούς με μεταβολικό νόσημα των οστών και συγκεκριμένα του οστεοπορωτικού ασθενούς πρέπει να γίνεται με όσο το δυνατόν αντικειμενικές μεθόδους, πράγμα που θα τον βοηθήσει σε μελλοντικές κλινικές εξετάσεις στην παρακολούθηση της εξέλιξης του νοσήματος. Οι μέθοδοι αυτές χρησιμοποιούν κανόνα **ανθρωπομετρικές** τεχνικές.



Εικ. 25.11. Μέτρηση του ύψους όρθιου.

### 25.4.1 Καταμέτρηση σωματικού ύψους και βάρους

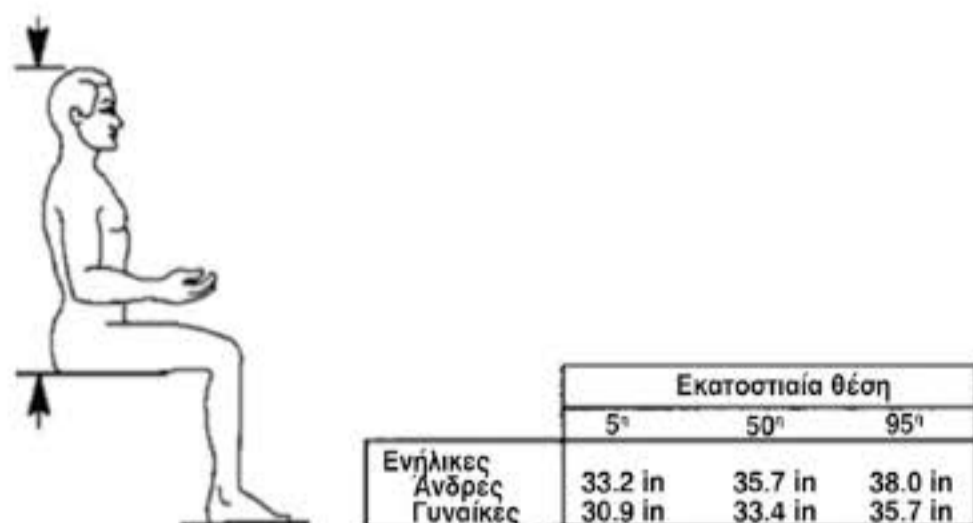
Η μέτρηση του σωματικού ύψους και βάρους πρέπει να γίνεται με ακρίβεια. Ο συνδυασμός τους μας δίνει τον **δείκτη μάζας σώματος** (Body Mass Index, BMI) που εξάγεται με το μαθηματικό τύπο:

$$BMI = \frac{\text{μάζα (Kg)}}{[\text{ύψος (m)}]^2}$$

Η μέτρηση του ύψους πρέπει να γίνεται στον ανυπόδητο ασθενή με ειδικό αναστημόμετρο και να υπολογίζεται σε χιλιοστά. Στην **Εικόνα 25.11** φαίνεται ο σωστός τρόπος της μέτρησης του ύψους όρθιου.

Η μέτρηση του ύψους όρθιου είναι ο βασικός δείκτης εκτίμησης πολλών παθολογικών καταστάσεων, π.χ. για τον έλεγχο της φυσιολογικής κατάστασης, έμμεσα για την παρακολούθηση της παχυσαρκίας και στην παρούσα περίπτωση για την απώλεια αναστήματος, πράγμα που μπορεί να συμβεί μετά από σπονδυλικά κατάγματα, βλάβες των μεσοσπονδύλιων δίσκων, στην κυφωσκολίωση κ.ο.κ. Η απώλεια ύψους μεγαλύτερη των 2.0 εκ. κατά τη διάρκεια 1-3 ετών θεωρείται θετικό εύρημα ύπαρξης οστεοπόρωσης ή σπονδυλικού κατάγματος [14].

Στη μέτρηση του ύψους του όρθιου εκτιμάται το μήκος του αθροίσματος του αξονικού και του περιφερικού σκελετού και συγκεκριμένα των κάτω άκρων. Επειδή οι μεταβολές του αξονικού σκελετού είναι κυρίως εκείνες που μεταβάλλονται σημαντικά στην οστεοπόρωση είναι χρήσιμο να εκτιμάται χωριστά το μήκος του αξονικού σκελετού, δηλαδή από την κορυφή του κεφαλιού μέχρι τον κόκκυγα το οποίο και ονομάζουμε **ύψος καθήμενου**. Στην **Εικόνα 25.12** φαίνεται ο τρόπος της μέτρησης. Επειδή δεν είναι εύκολο να ληφθούν ουσιαστικές πληροφορίες από τη μέτρηση του ύψους καθήμενου και μόνο, χρησιμοποιείται ο συνδυασμός και των δύο υψών λαμβάνοντας υπόψη το λόγο του ύψους όρθιου προς το ύψος καθήμενου. Όσο επιδεινώνεται η οστεοπόρωση μειώνεται ο παρανομαστής του κλάσματος (δηλαδή του ύψους καθήμενου) οπότε



Εικ. 25.12. Μέτρηση του ύψους καθήμενου.

μεγαλώνει ο αριθμός. Τιμές λόγου όρθιου προ καθήμενο μεγαλύτερες του 1.9 θεωρούνται παθολογικές και πιθανολογούν την ύπαρξη σπονδυλικών καταγμάτων ή άλλων σπονδυλικών παραμορφώσεων [14,15].

#### 25.4.2 Εκτίμηση των παραμορφώσεων της σπονδυλικής στήλης

Η κύφωση είναι η κύρια σπονδυλική παραμόρφωση που συνοδεύει την οστεοπόρωση. Για τη μέτρηση της κύφωσης χρησιμοποιούνται ειδικά όργανα, τα κυφόμετρα (Εικ. 25.13). Μετράται όλο το κυρτό της θωρακικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης από τον Θ4 μέχρι τον Θ12 σπόνδυλο. Τιμές μεγαλύτερες των 60° θεωρούνται διαγνωστικές κύφωσης, ενώ ενδιάμεσες τιμές από 50°-58° συνιστάται να υποβάλλονται σε προληπτική φυσικοθεραπεία. Επιδείνωση της κύφωσης περισσότερο από 3.7° θέτει υποψία νέου σπονδυλικού κατάγματος [16].

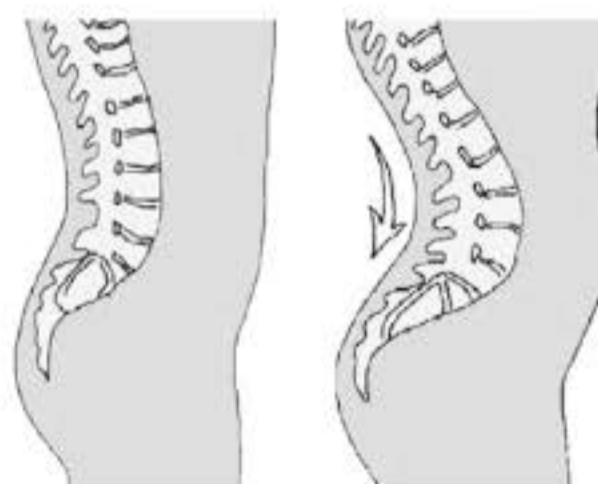
Αντίστοιχης σημασίας είναι και η αντισταθμιστική **λόρδωση** της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης (Εικ. 25.14). Η αυξημένη λόρδωση οδηγεί στη χαρακτηριστική προβολή της κοιλιάς στις κυφωτικές οστεοπορωτικές γυναίκες. Η μέτρηση της λόρδωσης υπολογίζεται σε μοίρες στις πλάγιες ακτινογραφίες όρθιου της ΟΜΣΣ.

#### 25.4.2.1 Έμμεσες μέθοδοι εκτίμησης των σπονδυλικών παραμορφώσεων

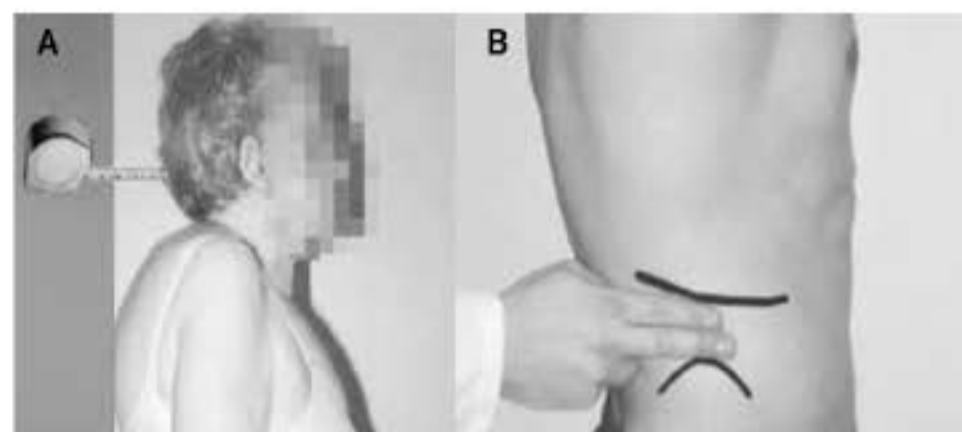
Σε περίπτωση αδυναμίας χρήσης ειδικού αναστημόμετρου ή/και κυφόμετρου συνιστάται να χρησιμοποιηθούν δύο απλοί μετρικοί δείκτες, η απόσταση τοίχου-ινίου και η απόσταση πλευρών-λεκάνης. Στην πρώτη περίπτωση, ο ασθενής τοποθετείται μπρος στον τοίχο με το κεφάλι σε όρθια στάση και μετράται η απόσταση του **φύματος του ινίου από τον τοίχο** (Εικ. 25.15Α). Απόσταση μεγαλύτερη των 6 εκ. θεωρείται παθολογική και θέτει υποψία κατάγματος σπονδύλου της θωρακικής μοίρας [17]. Στη δεύτερη περίπτωση μετράται η απόσταση της **κατώτερης πλευράς μέχρι τη λαγόνιο ακρολοφία** (Εικ. 25.15Β). Εάν η απόσταση είναι μικρότερη από 3.6 εκ



Εικ. 25.13. Μέτρηση της κύφωσης με κυφόμετρο.



Εικ. 25.14. Απεικόνιση της αυξημένης λόρδωσης που οδηγεί στη χαρακτηριστική προβολή της κοιλιάς στις κυφωτικές οστεοπορωτικές γυναίκες.



Εικ. 25.15. Α. Μέτρηση της απόστασης του φύματος του ινίου από τον τοίχο. Β. Μέτρηση της απόστασης της κατώτερης πλευράς μέχρι τη λαγόνιο ακρολοφία.

(περίπου ισοδύναμης του πάχους δύο δακτύλων) τίθεται η υποψία κατάγματος σπονδύλου της ΟΜΣΣ [18].

#### 25.4.3 Θωρακική έκπτυξη

Η μέτρηση της θωρακικής έκπτυξης έχει σημαντική λειτουργική σημασία στην εκτίμηση του οστεοπορωτικού αρρώστου, επειδή κατά κανόνα επηρεάζει στην κύφωση την καρδιοαναπνευστική λειτουργία. Η θωρακική έκπτυξη μετράται στο ύψος της ξιφοειδούς απόφυσης (Εικ. 25.16). Με την ανύψω-

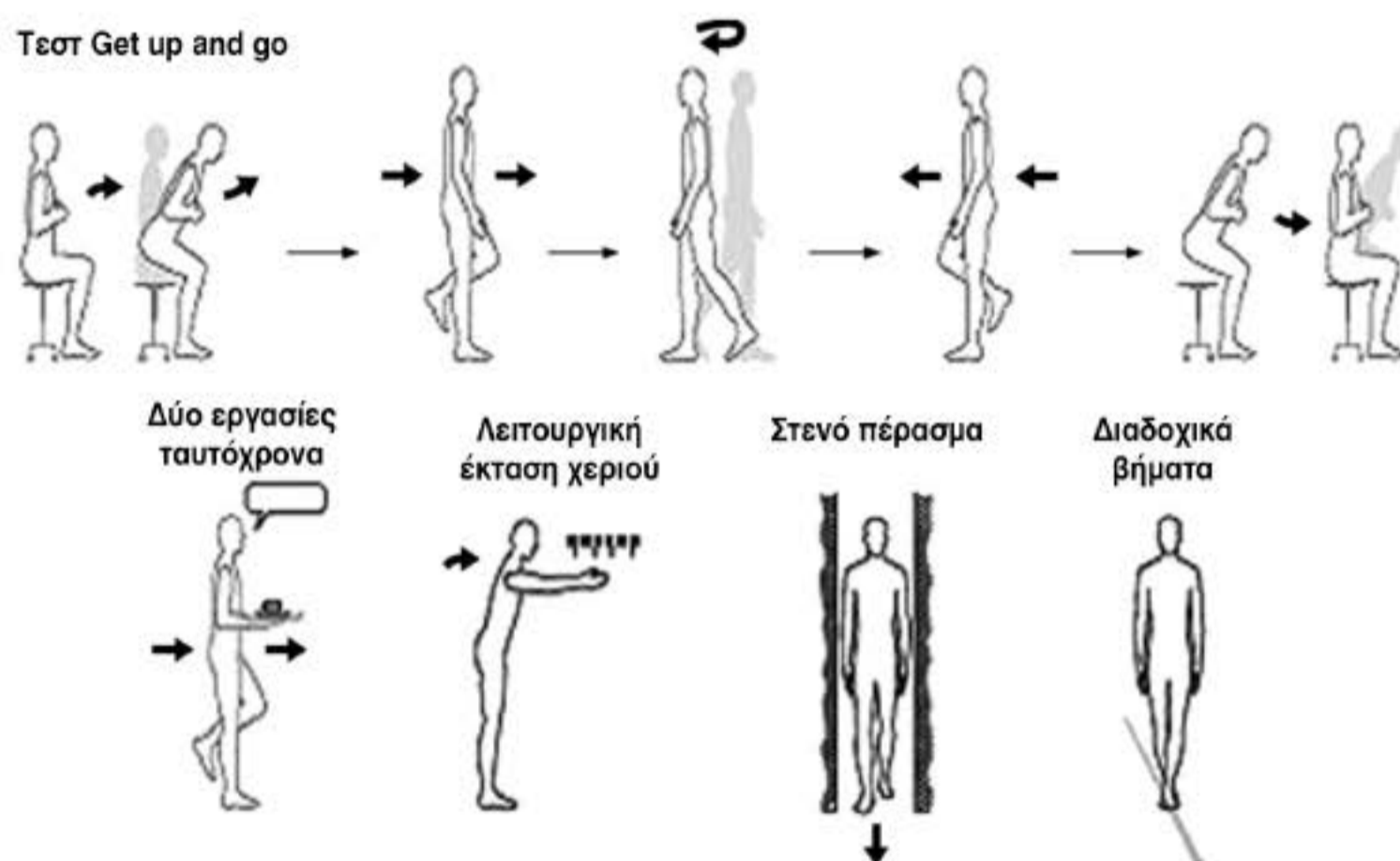




Εικ. 25.16. Η θωρακική έκπτυξη μετράται στο ύψος της ξιφοειδούς απόφυσης.



Εικ. 25.17. Έλεγχος της σύσφιξης της γροθιάς με ειδικό σφιγμομανόμετρο.



Εικ. 25.18. Έλεγχος της ισορροπίας και του κινδύνου πτώσεων μέσω μιας σειράς κλινικών δοκιμασιών.

ση των άνω άκρων καταργείται η ενέργεια του πλατύ ραχιαίου μύος και μετράται μόνο η έκπτυξη του θωρακικού κλωβού. Παθολογικό εύρημα είναι η διαφορά διαμέτρου εισπνοής-εκπνοής μικρότερη των 2.5 εκ.

## 25.5 Εκτίμηση της μυϊκής δύναμης

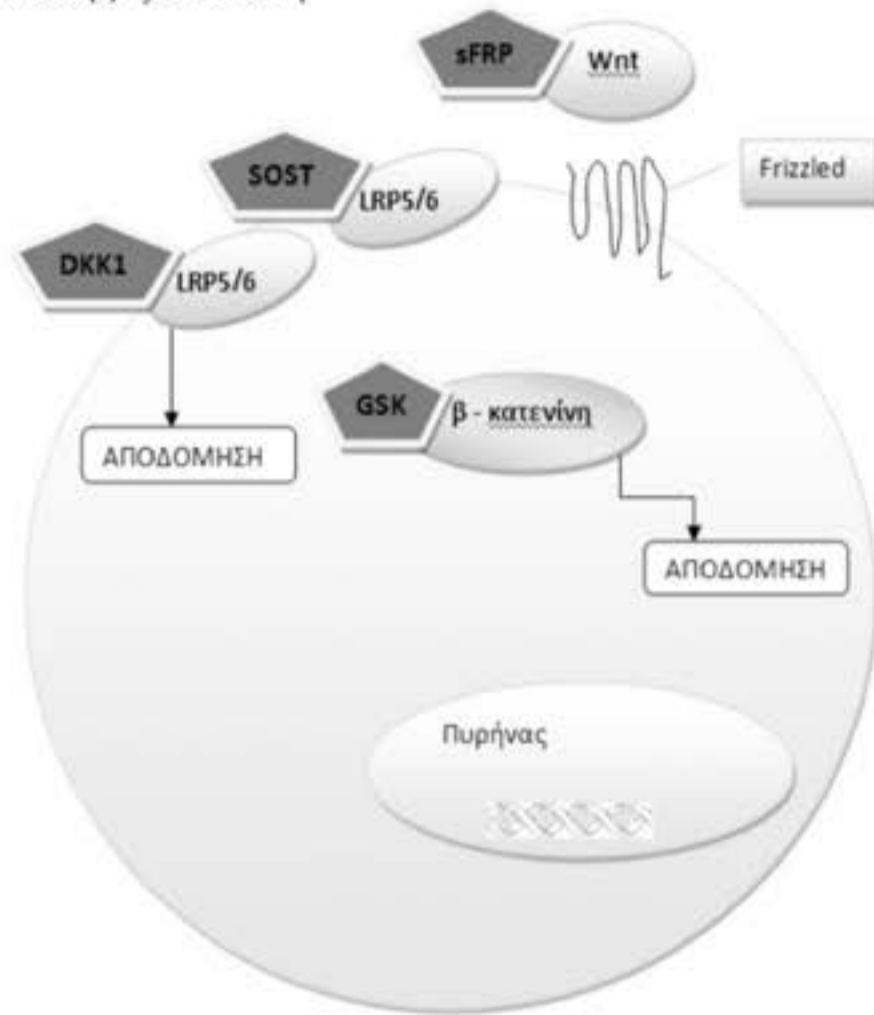
Η μυϊκή ισχύς είναι ο κύριος παράγοντας της σωστής κινητικής λειτουργίας στους ηλικιωμένους και ρυθμιστής στην ευστάθεια του σώματος και την αποφυγή των πτώσεων. Ο έλεγχος της μυϊκής δύναμης μπορεί να γίνει με πολλούς τρόπους, ο πρακτικότερος όμως είναι ο έλεγχος της **σύσφιξης της γροθιάς (grip strength)**. Χρησιμοποιούνται ειδικά σφιγμομανόμετρα (Εικ. 25.17). Ο ασθενής κάθεται σε κάθισμα με τον βραχίονα και τον αγκώνα σε ο-

θή γωνία [19]. Οι φυσιολογικές τιμές της δύναμης σύσφιξης γροθιάς αναφέρονται στον Πίνακα 25.1. Η μέτρηση της δύναμης σύσφιξης της γροθιάς έχει ιδιαίτερη χρησιμότητα σε αρρώστους με έλλειψη της βιταμίνης D, οπότε εκτιμάται και κλινικά η αποκατάσταση του ασθενούς.

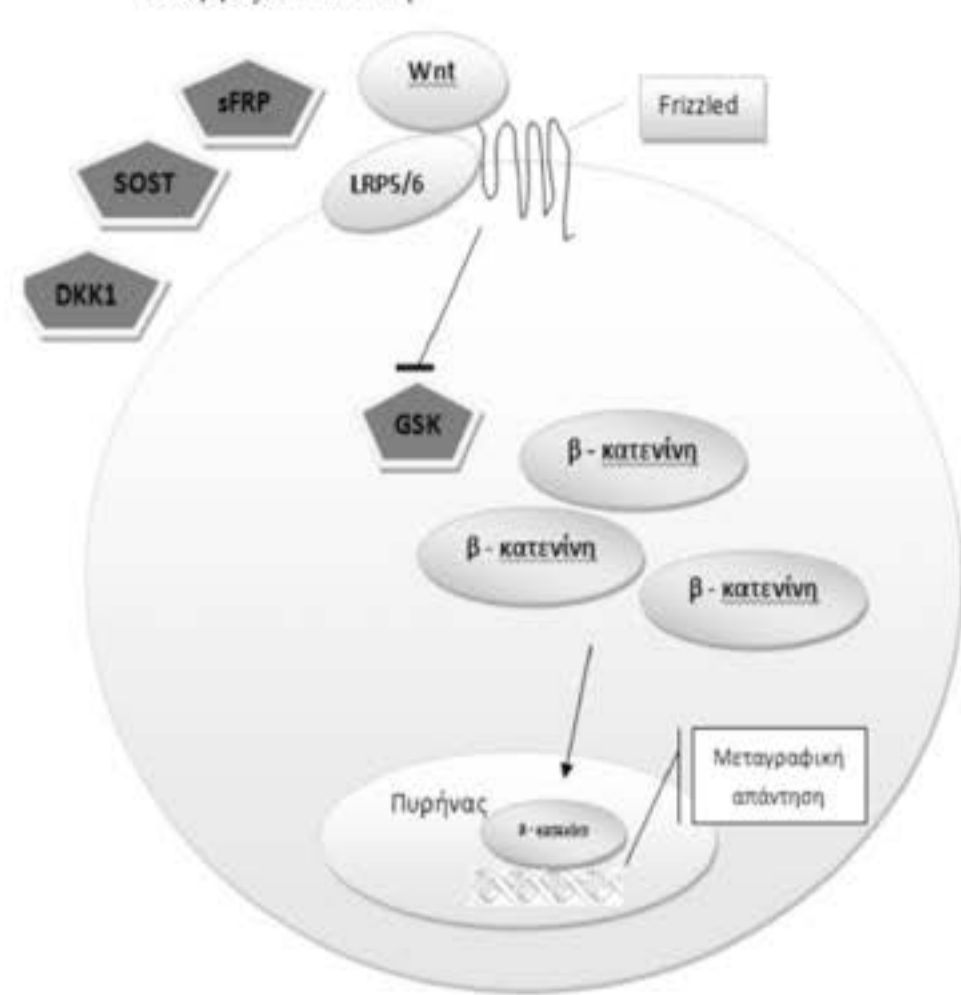
### 25.5.1 Έλεγχος της ισορροπίας και του κινδύνου πτώσεων

Στους ηλικιωμένους οστεοπορωτικούς ασθενείς απαιτείται η αξιολόγηση της κινητικής δραστηριότητας και του κινδύνου των πτώσεων. Η εξέταση αυτή, εκτός από τη διαγνωστική της αξία βοηθά τον κλινικό γιατρό στη σωστή θεραπευτική αγωγή στις δυσίατες αυτές παθήσεις των ηλικιωμένων. Στην Εικόνα 25.18 αναφέρονται σχηματικά μια μεγάλη σειρά κλινικών δοκιμασιών [20,21].

Ανενεργός κατάσταση



Ενεργός κατάσταση



**Εικ. 34.1.** Απλουστευμένη, σχηματική απεικόνιση του μονοπατιού Wnt/β-κατενίνης στον οστεοβλάστη. Στην **ανενεργό** κατάσταση, το Wnt δεσμεύεται από ένα διαλυτό ψευδο-υποδοχέα, τη sFRP (secreted frizzled-related protein), οι ενδογενείς αναστολείς του μονοπατιού Wnt/β-κατενίνης, σκληροστίνη (SOST) και dkk1 (dickkopf) δεσμεύουν τον LRP5/6 (low-density lipoprotein receptor-related protein) και η κυτταροπλασματική β-κατενίνη αποδομείται. Στην **ενεργό** κατάσταση, οι αναστολείς του μονοπατιού έχουν εξουδετερωθεί με αποτέλεσμα το σύμπλεγμα, που δημιουργείται μετά τη σύνδεση του συνδέτη Wnt στον διαμεμβρανικό υποδοχέα του, να αδρανοποιεί τη GSK-3β (Glucose synthase kinase), η β-κατενίνη να σταθεροποιείται στο κυτταρόπλασμα, να μετατίθεται στο πυρήνα, όπου δρώντας, μέσω TCF/LEF 1 (T cell-specific transcription factor/lymphoid enhancer-binding factor 1), ενεργοποιεί τη μεταφραστική απάντηση των γονιδίων – στόχων του Wnt [20].

από τα οστεοκύτταρα, δεσμεύεται απευθείας στους LRP5/6 και ανταγωνίζεται τη σύνδεση των τελευταίων στο σύμπλεγμα Wnt-Fzd, ενώ οι dkks δημιουργούν σύμπλοκο με του μεμβρανικούς υποδοχείς τους (πρωτεΐνες Kremens), που δεσμεύει τους LRP5/6 και τους εισάγει στο κυτταρόπλασμα προς αποδόμηση.

Τελικό αποτέλεσμα των δράσεων όλων των ενδογενών αναστολέων είναι η διαταραχή της σηματοδότησης του μονοπατιού Wnt/β-κατενίνης και η αναστολή της διαφοροποίησης και του πολλαπλασιασμού των οστεοβλαστών. Κατά συνέπεια, η δημιουργία αντισωμάτων έναντι των φυσικών αναστολέων του μονοπατιού Wnt/β-κατενίνης, η εξουδετέρωση δηλαδή των ενδογενών «φρένων» στο οστεοαναβολικό μονοπάτι, θεωρήθηκε πιθανό να προωθεί οστεοαναβολική απάντηση.

#### 34.1.2.1 Αντίσωμα έναντι της σκληροστίνης

Η **σκληροστέωση** και η νόσος **van Buchem** είναι δύο σπάνιες κληρονομούμενες παθήσεις του σκελετού, που προκαλούνται από μεταλλάξεις που αδρανοποιούν το γονίδιο *SOST* στο χρωμόσωμα 17 (q11.2) που ελέγχει την έκφραση της σκληροστίνης

(σκληροστέωση) ή ρυθμιστικών περιοχών του DNA που ελέγχουν τη μεταγραφή του γονιδίου *SOST* (Van Buchem). Η παρατήρηση ότι και οι δύο αυτές παθήσεις, όπου απουσιάζει η έκφραση της σκληροστίνης, συνδέονται με μάλλον φυσιολογικό – με την εξαίρεση των σκελετικών ανωμαλιών και νευρολογικής συμπτωματολογίας από συμπίεση – φαινότυπο υψηλής οστικής πυκνότητας αποτέλεσε ένα επιπλέον επιχειρήμα υπέρ της ασφάλειας και αποτελεσματικότητας της φαρμακευτικής εξουδετέρωσης της σκληροστίνης.

Επί του παρόντος, σε φάση κλινικών δοκιμών, μετά από ενθαρρυντικά προκλινικά δεδομένα, ευρίσκονται δύο μονοκλωνικά αντισώματα έναντι σκληροστίνης, τα μόρια **AMG 785** και AMG 167. Σε μελέτη φάσης I, τρίμηνης διάρκειας, η χορήγηση υποδόριας ένεσης AMG 785 έδειξε δόσοεξαρτώμενη αύξηση στην οστική πυκνότητα σπονδυλικής στήλης και ισχίου και σε δείκτες οστικού σχηματισμού (οστεοκαλσίνη, οστικό κλάσμα αλκαλικής φωσφατάσης PINP) σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, ενώ παράλληλα παρατηρήθηκε μείωση στα επίπεδα CTx (Collagen type I cross-linked C-telopeptide) ορού κατά 50% [12]. Τα παραπάνω αποτελέσματα θα μπορούσαν να ερμηνευτούν ως ένδειξη ταχείας

αποσύζευξης του οστικού σχηματισμού και απορρόφησης και παρατεταμένου «αναβολικού παράθουρου». Δύο μελέτες φάσης I έχουν ολοκληρωθεί, η μία (NCT01101061) με αντίστοιχο σχεδιασμό με την παραπάνω σε ιαπωνικό πληθυσμό και η έτερη (NCT00950950) με κύριες εκβάσεις παραμέτρους της ποιότητας του οστού, τα αποτελέσματα των οποίων αναμένονται. Επιπλέον, μελέτη φάσης II σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με χαμηλή οστική πυκνότητα, όπου μελετάται η επίδραση υποδόριας ένεσης AMG 785 σε δόσεις 70, 140 και 210 mg κάθε μήνα ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, δενοσουμάμπη (denosumab), αλενδρονάτη και τεριπαρατίδη είναι σε εξέλιξη (NCT00896532). Ωστόσο, το AMG 785 ευρίσκεται ήδη στο στάδιο κλινικών μελετών φάσης III [NCT01575834 (registration trial) και NCT01631214]. Στη πρώτη μελέτη (FRAME) με πληθυσμό – στόχο 6000 γυναίκες με μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση, χορηγείται υποδορίως AMG 785 ή εικονικό φάρμακο (placebo) για ένα έτος και στη συνέχεια δενοσουμάμπη (denosumab) «ανοικτής επισήμανσης» (open-label), έχοντας ως πρωτεύουσα έκβαση την επίπτωση των σπονδυλικών καταγμάτων. Στη δε δεύτερη, χορηγείται είτε AMG 785 και εικονικό φάρμακο αλενδρονάτη για ένα έτος, είτε εικονικό φάρμακο AMG 785 και ενεργή αλενδρονάτη για ένα έτος, ακολουθούμενα από αλενδρονάτη «ανοικτής επισήμανσης» για τουλάχιστο ένα έτος. Αμφότερες οι μελέτες φάσης III αναμένεται να έχουν ολοκληρωθεί το 2015. Όσον αφορά στο μόριο AMG 167, η ανάπτυξη βρίσκεται σε προγενέστερο στάδιο, με δύο μελέτες φάσης I (NCT00902356 και NCT01101048) να έχουν ολοκληρωθεί και να αναμένεται η δημοσίευσή τους.

#### 34.1.2.2 Αντίσωμα έναντι της πρωτεΐνης dickkopf-1 (dkk1)

Η πρωτεΐνη **dkk1**, η έκφραση της οποίας ελέγχεται από το γονίδιο *dkk1*, έχει βρεθεί ότι συσχετίζεται με την παρουσία οστεολυτικών μεταστάσεων σε ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα, ενώ τα επίπεδά της στον ορό έχει βρεθεί σημαντικά υψηλότερα σε ασθενείς με οστεοπόρωση. Η ανάπτυξη αντισώματος έναντι της *dkk1* για την αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης ευρίσκεται σε στάδιο κλινικής δοκιμής φάσης I. Σε αυτή την μελέτη, που έχει ολοκληρωθεί και αναμένονται τα αποτελέσματά της (NCT01293487), εκτιμήθηκε η ασφάλεια ενδοφλέβιας έγχυσης του μορίου RN564 σε γυναίκες με οστεοπενία και υγιείς άνδρες, ενώ οι μεταβολές στην οστική πυκνότητα σπονδυλικής στήλης, ισχίου και σε δείκτες οστικού μεταβολισμού συμπεριλήφθηκαν ως δευτερεύουσες εκβάσεις.

Η ανάπτυξη μορίων έναντι ενδογενών αναστολέων του μονοπατιού Wnt/β-κατενίνης σε άλλα σημεία της σηματοδοτικής αλληλουχίας (Εικ. 34.1) ευρίσκεται σε προκλινικό επίπεδο. Ενδεικτικά, έχει επιχειρηθεί αναστολή των sFRP-1 (WAY-316606)

και GSK-3β (LY603281), με την πρώτη να φαίνεται περισσότερο υποσχόμενη επί του παρόντος.

#### 34.1.3 Εναλλακτικές οδοί διέγερσης του οστικού σχηματισμού

##### Μέσω αναστολής της ακτιβίνης A

Η **ακτιβίνη A** είναι πρωτεΐνη της υπεροικογένειας των μετατρεπτικών αυξητικών παραγόντων (Transforming Growth Factor, TGF) που έχει ρυθμιστικό ρόλο στην έκκριση ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης από την υπόφυση και στην τελική ωρίμανση των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Παράλληλα, έχει έντονη έκφραση στο σκελετό, όπου θεωρήθηκε ότι έχει μικτή δράση αναστέλλοντας τη διαφοροποίηση των οστεοβλαστών και διεγείροντας την οστεοκλαστογένεση (**μικτή δράση**). Για το λόγο αυτό, η φαρμακευτική αναστολή της θεωρήθηκε πιθανός θεραπευτικός στόχος για την αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης και στη βάση προκλινικών δεδομένων, μελετήθηκε η επίδραση της εφάπαξ υποδόριας χορήγησης του μορίου ACE-011, που είναι μια διμερής πρωτεΐνη που προήρθε από τροποποίηση του υποχοδέα τύπου IIA της ακτιβίνης (ActRIIA) σε υγιείς μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Σε αυτήν την ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική δοκιμή φάσης I και διάρκειας τεσσάρων μηνών (n=48), καταγράφηκε ταχεία, δόσοεξαρτώμενη αύξηση του οστικού κλάσματος της αλκαλικής φωσφατάσης και δόσοεξαρτώμενη μείωση δεικτών οστικής απορρόφησης, χωρίς σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες [13].

#### 34.2 Στοχεύοντας την οστεοκλάση

##### 34.2.1 Μέσω εκλεκτικής αναστολής της καθεψίνης K των οστεοκλαστών

Η **καθεψίνη K** είναι μία πρωτεάση, με ειδική δραστηριότητα κολλαγενάσης, απαραίτητη για την αποδόμηση οργανικών στοιχείων του οστού από τις οστεοκλάστες. Στο όξινο μικροπεριβάλλον των βοθρίων οστικής απορρόφησης, η καθεψίνη K από τις οστεοκλάστες αποκόπτει το αμινοτελικό τελοπεπτίδιο του κολλαγόνου τύπου I (προς παραγωγή του NTx) και αποδομεί το καρβοξυτελικό τελοπεπτίδιο του κολλαγόνου τύπου I (προς παραγωγή του CTx). Φαρμακευτική αναστολή της πρωτεάσης αυτής στις οστεοκλάστες πιθανά τους στερεί λειτουργικά τη δυνατότητα οστικής απορρόφησης (σε αντίθεση με τα διφωσφονικά που κυρίως επιδρούν αρνητικά στη «βιωσιμότητα» της οστεοκλάστης), με αποτέλεσμα να διατηρείται πιθανά η αλληλεπίδραση οστεοβλαστών-οστεοκυττάρων-οστεοκλαστών (που παραμένουν ζωντανοί πλην μη λειτουργικοί στην απορρόφηση) και να δημιουργούνται προϋποθέσεις επιτυχούς αποσύζευξης οστικής απορρόφησης και σχηματισμού.

Από τα μόρια – αναστολείς της καθεψίνης K που αναπτύχθηκαν, αυτό που ευρίσκεται στην πιο φάση

Μόριο	Κατηγορία	Οδός χορήγησης / δοσολογία	Κύρια έκβαση	Αναφορά
<b>Κλινικές δοκιμές φάσης III</b>				
ODN	Odanacatib – αναστολείς της καθεψίνης K	Από του στόματος 50 mg / εβδομάδα	Σπονδυλικά και μη σπονδυλικά κατάγματα, κατάγματα ισχίου	NCT00529373
AMG 785	Μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι της σκληροστίνης	Υποδόρια ένεση 210 mg / μήνα	Σπονδυλικά κατάγματα	NCT01575834
<b>Κλινικές δοκιμές φάσης II</b>				
PTHrP (1-36)	Ανάλογο του PTHrP	Υποδόρια ένεση 400 ή 600 µg / ημέρα	Βιοχημικοί δείκτες οστικού μεταβολισμού στους τρεις μήνες	NCT00853723
<b>Κλινικές δοκιμές φάσης I</b>				
AMG 167	Μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι της σκληροστίνης	Υποδόρια ένεση / δύο εβδομάδες ή μήνα	Οστική πυκνότητα και βιοχημικοί δείκτες οστικού μεταβολισμού στο έτος*	NCT01101048
RN564	Μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του Dickkopf-1	Ενδοφλέβια έγχυση εφάπαξ	Οστική πυκνότητα και βιοχημικοί δείκτες οστικού μεταβολισμού στους τρεις μήνες	NCT01293487
PTH134	Τεριπαρατίδη με ενισχυτή απορρόφησης 5-CNAC	Από του στόματος 2.5 ή 5 mg / ημέρα	Βιοχημικοί δείκτες οστικού μεταβολισμού στους τρεις μήνες	NCT01224717
AK159	Τεριπαρατίδη χορηγούμενη με διαδερμικό επίθεμα	Διαδερμικό επίθεμα	Βιοχημικοί δείκτες οστικού μεταβολισμού στους δύο μήνες*	NCT01551602
*ως δευτερεύουσα έκβαση				

Πίν. 34.1. Οι κυριότερες κλινικές δοκιμές σε εξέλιξη που αφορούν νεότερες θεραπείες για την οστεοπόρωση (μία για κάθε μόριο).

κλινικών δοκιμών το **odacatanib** (ODN, MK-0822). Σε δύο μελέτες φάσης I σε 78 συνολικά μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, επιβεβαιώθηκε η ασφάλεια και η ανοχή της από του στόματος χορήγησης ODN, ενώ η μελέτη της φαρμακοκινητικής και φαρμακοδυναμικής του ανέδειξε προτιμότερη τη δοσολογία 50 mg σε εβδομαδιαία βάση. Η μελέτη φάσης II που ακολούθησε εκπονήθηκε σε τρία στάδια, με το πρώτο να αποτελεί διετούς διάρκειας, τυχαίοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή σε 399 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με χαμηλή οστική μάζα. Σε αυτήν, καταγράφηκε προοδευτική αύξηση στην οστική πυκνότητα της σπονδυλικής στήλης και του ισχίου, κατά 5,5% και 3,2% αντίστοιχα, στα δύο χρόνια. Παράλληλα, αναφέρθηκαν ενδείξεις αποσύζευξης του οστικού σχηματισμού και απορρόφησης, καθώς η μείωση στα επίπεδα των βιοχημικών δεικτών οστικού σχηματισμού ήταν σημαντικά μικρότερη από αυτή των δεικτών του οστικής απορρόφησης ενώ ιστομορφομετρικές μελέτες σε οστικές βιοψίες 32 ασθενών υπό ODN δεν επιβεβαίωσαν διαταραχή του ρυθμού οστικού σχηματισμού. Στο τέλος της διατίας, οι ασθενείς επανα-τυχαίοποιήθηκαν σε μελέτη επέκτασης για ένα επιπλέον έτος και στη συνέχεια για άλλα δύο που επιβεβαίωσαν τη συνεχή αύξηση της οστικής πυκνότη-

τας και την αναστρεψιμότητα της αναστολής και την ισορροπία στην επίπτωση ανεπιθύμητων παρενεργειών μεταξύ ODN και ψευδοφαρμάκου. Η υπο-ομάδα των γυναικών που έλαβε πέντε έτη συνεχούς αγωγής με ODN είχε συνολική αύξηση οστικής πυκνότητας 11,9% στη ΣΣ και 9,8% στον αυχένα μηριαίου από την έναρξη [14]. Σύντομα, βαίνει προς ολοκλήρωση η μεγάλη κλινική δοκιμή φάσεως III, όπου ελέγχεται η επίδραση της από του στόματος χορήγησης 50 mg εβδομαδιαίως, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, σε περίπου 17000 γυναίκες με μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση (NCT00529373) με κύριες εκβάσεις την εμφάνιση μορφομετρικών καταγμάτων σπονδυλικής στήλης και κλινικών καταγμάτων σπονδυλικής στήλης, ισχίου και μη σπονδυλικών.

Επιπλέον, ένας διαφορετικός αναστολέας καθεψίνης K, το μόριο ONO-5334, ευρίσκεται σε φάση II κλινικών δοκιμών. Η από του στόματος χορήγηση του αναστολέα αυτού σε τυχαίοποιημένη δοκιμή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο και αλενδρονάτη σε 285 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, έδειξε σημαντική αύξηση οστικής πυκνότητας σπονδυλικής στήλης και ισχίου, ικανοποιητικό προφίλ ασφάλειας και ανοχής καθώς και μικρότερη καταστολή των βιοχημικών δεικτών οστικού σχηματισμού σε σχέ-

σεις), αυτοσωμική υπολειπόμενη και οφείλεται σε ανεπάρκεια της β-συνθετάσης της κυσταθειονίνης. Το αποτέλεσμα είναι η συσσώρευση ενός ενδιάμεσου παραγώγου του μεταβολισμού της μεθειονίνης, δηλαδή της ομοκυστεΐνης, η οποία με τη σειρά της προδιαθέτει σε θρομβώσεις και διαταραχές των πρωτεϊνών του συνδετικού ιστού. Προσβάλλονται κυρίως τα μάτια (μετατόπιση φακού), το νευρικό σύστημα (πτώση νοητικού ηλίικου), τα αγγεία (θρομβώσεις) και ο σκελετός. Μολονότι θυμίζει το σύνδρομο Marfan, έχει σημαντικές διαφορές όπως π.χ. την παρουσία συγκάμψεων στις αρθρώσεις, την ήπια νοητική στέρωση και την παρουσία θρομβωτικών επεισοδίων. Παρατηρούνται σκαφοειδής ή πιθοειδής θώρακας, αραχνοδακτυλία, βλαιογονία, γενικευμένη οστεοπόρωση και κυφωσκολίωση. Η θεραπεία με πυριδοξίνη (βιταμίνη Β6) είναι αμφιλεγόμενη. Συνιστάται δίαιτα πτωχή σε μεθειονίνη και κυστίνη, καθώς και η χορήγηση βηταΐνης.

#### 49.3.4 Αλκαπτονουρία

Είναι εξαιρετικά σπάνια νόσος και προκαλείται από ανεπάρκεια της οξειδάσης του ομογεντισικού οξέος, η οποία οδηγεί σε συσσώρευση του συγκεκριμένου μεταβολίτη και παρεμπόδιση του μεταβολισμού της φαινυλαλανίνης και της τυροσίνης. Κύριο χαρακτηριστικό της νόσου είναι το μαύρο χρώμα των ούρων και ο αποχρωματισμός του συνδετικού ιστού (ωχρονοσία). Στα πλαίσια της νόσου αναφέρονται ασβεστοποίηση των μεσοσπονδύλιων δίσκων (παθολογική ακτινολογική εικόνα), συνοστέωση σπονδύλων, εκφύλιση των αρθρώσεων του ισχίου και των γονάτων [12]. Δεν υπάρχει ειδική θεραπεία, ωστόσο ακολουθείται δίαιτα με χαμηλό πρωτεϊνικό φορτίο και χορηγείται βιταμίνη C.

#### 49.3.5 Διαταραχές στη μεταφορά του χαλκού (νόσος Wilson, νόσος Menkes)

Τα εν λόγω γενετικά νοσήματα οφείλονται σε ανεπάρκεια της ATP-άσης που μεταφέρει το χαλκό στους ιστούς.

Η νόσος Wilson έχει συχνότητα 1/55.000 και οδηγεί σε συσσώρευση χαλκού στους ιστούς και ηπατική βλάβη. Κληρονομείται με τον αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο. Εμφανίζονται δακτύλιοι Kayser-Fleischer στους κερατοειδείς, ηπατίτιδα, κίρρωση, νεφρική σωληναριακή δυσλειτουργία, νεφρολιθίαση, νευρολογικές διαταραχές και υποπαραθυρεοειδισμός, οστεοπόρωση και χονδρασβέσωση. Επίσης, διαπιστώνεται οστεοαρθρίτιδα, υπερκινητικότητα αρθρώσεων, υπερφωσφατουρία και υπερασβεστιουρία. Η πενικιλλαμίνη συνήθως βελτιώνει την κλινική εικόνα.

Στη νόσο Menkes, που είναι φυλοσύνδετη υπολειπόμενη, η ανεπάρκεια του χαλκού οδηγεί σε αραιό, βοστριχωτό μαλλί και βαριά νευρολογική

διαταραχή. Οι σκελετικές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν χαμηλό ανάστημα, μικροκεφαλία, βορμιανά οστά, μεταφυσιακή δυσπλασία, οστεοπόρωση και χαλαρές αρθρώσεις. Τα επίπεδα χαλκού και σεουλοπλασμίνης είναι χαμηλά. Τα πάσχοντα αγόρια αποβιώνουν συνήθως πριν την ηλικία των 3 ετών.

### 49.4 Χονδροδυσπλασίες

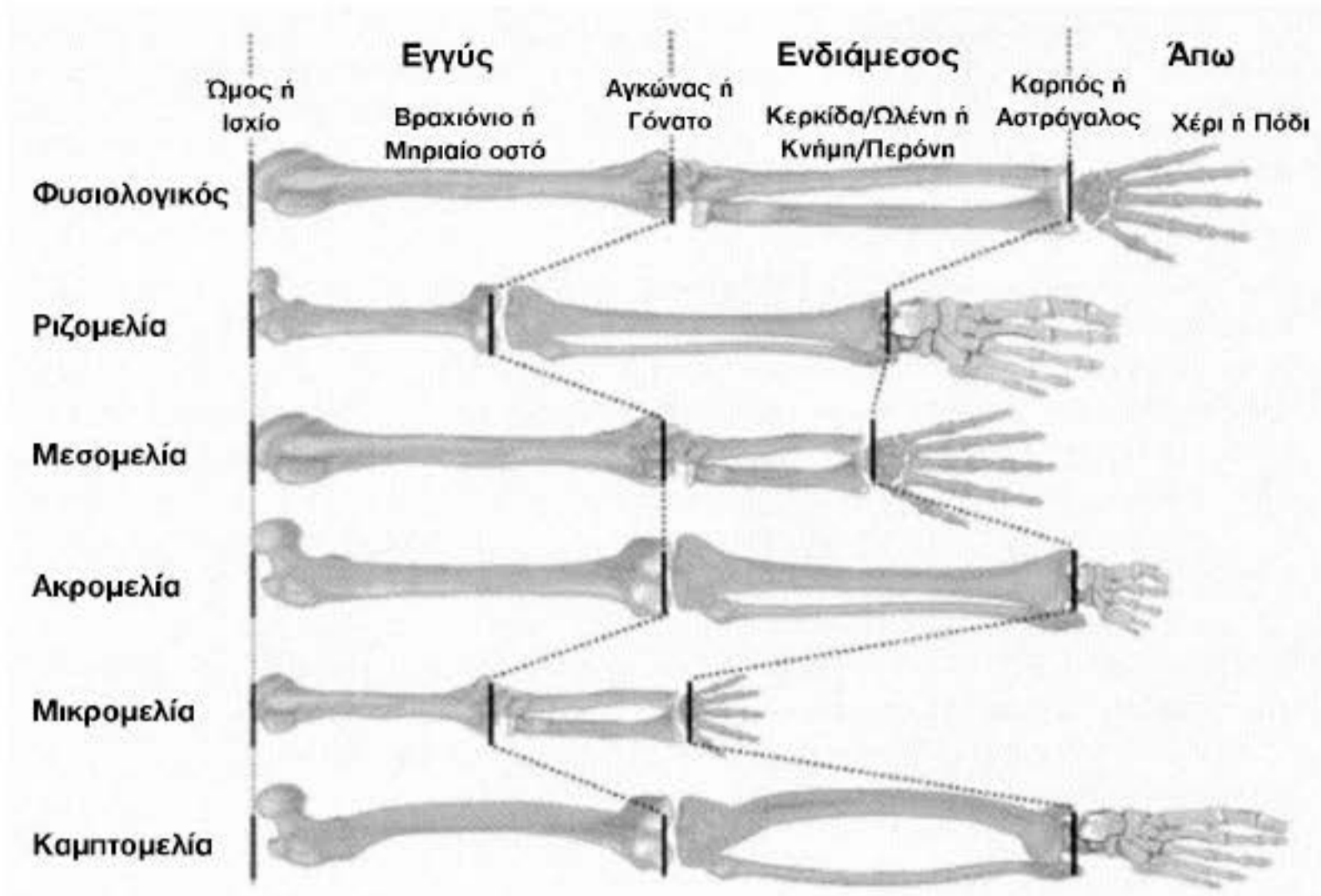
Πρόκειται για ομάδα γενετικών παθήσεων με μεγάλη ετερογένεια. Ανήκουν στις σκελετικές δυσπλασίες. Η ταξινόμηση του 2010 προβλέπει την ύπαρξη 456 σκελετικών δυσπλασιών που ανήκουν σε 40 επιμέρους κατηγορίες, με διαφορετική αιτιολογία, πρόγνωση και θεραπεία [13].

Στις χονδροδυσπλασίες παρατηρείται διαταραχή σχηματισμού του χόνδρου, με αποτέλεσμα χαμηλό ανάστημα με δυσαναλογία, λόγω ελαττωματικής κατά μήκος αύξησης του οστού. Συνήθως είναι γενικευμένες, με προϊούσα πορεία και οδηγούν σε ανώμαλο σχήμα και μέγεθος των άκρων, του κορμού ή/και του κρανίου. Μπορεί να προβάλλουν κυρίως με κοντά άκρα ή με κοντό κορμό. Η συνολική τους επίπτωση ανέρχεται σε 1/4.000-5.000 γεννήσεις, με παρόμοια συχνότητα σε αγόρια και κορίτσια. Ο παθογενετικός τους μηχανισμός αποτελεί αντικείμενο εκτεταμένης έρευνας, η δε ταξινόμησή τους είναι πολύπλοκη, αφού γίνεται με πολλά, διαφορετικά κριτήρια [14].

#### 49.4.1 Ταξινόμηση βάσει παθοφυσιολογικού/μοριακού μηχανισμού

- Ελαττωματικές πρωτεΐνες θεμέλιας ουσίας, π.χ. κολλαγόνο τύπου I, II, IX, X και XI (π.χ. μεταφυσιακή δυσπλασία Schmid), ματριλλίνη-3 (πολλαπλή επιφυσιακή δυσπλασία).
- Διαταραχές μεταβολικών οδών, π.χ. ενζύμων, ιοντικών διαύλων και φορέων ιόντων (π.χ. διαστροφική δυσπλασία).
- Διαταραχές αναδίπλωσης, μεταφοράς, αποδόμησης μακρομορίων, δυσλειτουργία λυσοσωμικών ενζύμων (π.χ. βλεννοπολυσακχαριδώσεις).
- Διαταραχές ορμονών, αυξητικών παραγόντων, υποδοχέων, π.χ. FGFR3 (αχονδροπλασία).
- Διαταραχές πρωτεϊνών του πυρήνα, της μετάφρασης RNA (π.χ. σύνδρομο Shwachman-Diamond) και κυτταροσκελετικών πρωτεϊνών (π.χ. φιλαμίνη Β, σύνδρομο Larsen).

Οι εκτεταμένες έρευνες έχουν οδηγήσει στο συμπέρασμα ότι διαφορετικές μεταλλαγές του ίδιου γονιδίου οδηγούν ενίοτε σε πολύ διαφορετικούς φαινότυπους π.χ. αχονδρογένεση τύπου II και σύνδρομο Stickler (γονίδιο COL2A1). Αντίστροφα, παρόμοιοι φαινότυποι προκύπτουν από μεταλλαγές σε διαφορετικά γονίδια, π.χ. η πολλαπλή μεταφυσιακή δυσπλασία μπορεί να αποδοθεί σε μεταλλαγές έξι διαφορετικών γονιδίων [15].



Εικ. 49.10. Ταξινόμηση των χονδροδυσπλασιών, ανάλογα το οστό που έχει προσβληθεί πιο βαριά [32].

#### 49.4.2 Ταξινόμηση βάσει γονιδιακής διαταραχής

– Μεταλλαγή γονιδίων που αφορούν την αυξητική πλάκα. Πιο συγκεκριμένα:

- Ζώνη ηρεμίας: π.χ. γονίδιο *SOX9* (καμπτομελική δυσπλασία)
- Ζώνη πολλαπλασιασμού: π.χ. γονίδιο *FGFR3* (αχονδροπλασία)
- Ζώνη υπερτροφίας: π.χ. γονίδιο *PTH1* (μεταφυσική δυσπλασία Jansen)
- Ζώνη τελικής διαφοροποίησης: π.χ. γονίδιο *RUNX2* (κλειδοκρανική δυσπλασία)

– Μεταλλαγή γονιδίων του κολλαγόνου τύπου II π.χ. σπονδυλο-επιφυσιακή δυσπλασία.

– Μεταλλαγή γονιδίων των πρωτεϊνών της θεμέλιας ουσίας π.χ. πολλαπλή επιφυσιακή δυσπλασία.

Η προσέγγιση των ασθενών με χονδροδυσπλασία απαιτεί τη συνεργασία ομάδας ειδικών. Λαμβάνεται πλήρες ιστορικό, που περιλαμβάνει και το γενεαλογικό δέντρο του ασθενούς. Στο ιστορικό κύησης, τα σημεία-κλειδιά είναι η παρουσία πολυ-υδραμνίου, εμβρυϊκού ύδρωπα ή ελαττωμένης κινητικότητας του εμβρύου. Η λήψη φαινοτυϊνης ή ουαρφαρίνης από την έγκυο πρέπει επίσης να καταγράφεται. Η σχολαστική κλινική εξέταση και ακτινολογική διερεύνηση είναι απαραίτητες για τη διάγνωση, ενώ η βιοψία οστού και χόνδρου προς μελέτη της μορφολογίας τους είναι εξίσου βοηθητική.

Στο σκέλος της κλινικής εξέτασης, καταγράφονται το βάρος, η περίμετρος κεφαλής και το ύψος

τόσο σε καθιστή, όσο και σε όρθια θέση, αφού η παρουσία δυσαναλογίας συνηγορεί υπέρ της χονδροδυσπλασίας. Επίσης, αναζητούνται δυσμορφικά στοιχεία και εξετάζονται όλα τα συστήματα (αισθητήρια όργανα, νευρολογική και καρδιολογική εξέταση).

#### 49.4.3 Ταξινόμηση βάσει κλινικής εικόνας (Εικόνα 10)

- Ριζομελία: βραχύ βραχιόνιο, μηριαίο, π.χ. αχονδροπλασία
- Μεσομελία: βραχεία κερκίδα, ωλένη, κνήμη, περόνη, π.χ. δυσπλασία Langer
- Ακρομελία: βραχεία μετακάρπια και φάλαγγες δακτύλων, π.χ. ακροδυσόστωση
- Ακρομεσομελία: συνδυασμός των παραπάνω, π.χ. ακρομεσομελική δυσπλασία
- Μικρομελία: βράχυνση ολόκληρου του άκρου, π.χ. αχονδρογένεση
- Βράχυνση κορμού: π.χ. νόσος Morquio, σπονδυλο-επι-μεταφυσιακή δυσπλασία

Ο ακτινολογικός έλεγχος μπορεί να περιλαμβάνει απεικόνιση σε διαφορετικές ηλικίες, αφού μερικές αλλοιώσεις είναι εμφανείς σε μεταγενέστερα στάδια της ανάπτυξης. Η προεφηβική απεικόνιση όλου του σκελετού επιτρέπει τη μελέτη της μορφολογίας των επιφύσεων και των μεταφύσεων και συγκρίνεται με φυσιολογικές ακτινογραφίες αντίστοιχης ηλικίας.



Εικ. 49.11. Ταξινόμηση των χονδροδυσπλασιών, ανάλογα με την ακτινολογική εικόνα των μακρών οστών και των σπονδύλων.

#### 49.4.4 Ταξινόμηση βάσει ακτινολογικής εικόνας (Εικόνα 11)

- Επιφυσιική δυσπλασία: μικρές, ανώμαλου περιγράμματος επιφύσεις (π.χ. πολλαπλή επιφυσιική δυσπλασία)
- Μεταφυσιική δυσπλασία: πλατιές, ασαφούς περιγράμματος μεταφύσεις (π.χ. χονδροδυσπλασίες Schmid, Jansen)
- Σπονδυλο-επιφυσιική δυσπλασία: διαταραχή επιφύσεων, πλατυσπονδυλία, ανώμαλο περίγραμμα σπονδύλων (π.χ. δυσπλασία Kniest)
- Σπονδυλο-μεταφυσιική δυσπλασία: συνδυασμός μεταφυσιικής δυσπλασίας και ανώμαλων σπονδύλων
- Σπονδυλο-επι-μεταφυσιική δυσπλασία: συνδυασμός όλων των παραπάνω διαταραχών

Η διαγνωστική προσπέλαση των χονδροδυσπλασιών συμπληρώνεται, ανάλογα με το βαθμό υποψίας, με βιοχημικό έλεγχο που περιλαμβάνει και μέτρηση λυσοσωμικών ενζύμων, γλυκοζαμινογλυκανών ούρων, ανοσολογικό έλεγχο (αριθμός ουδετεροφίλων, λειτουργία Τ-λεμφοκυττάρων), καθώς και με κυτταρογενετική ανάλυση. Υπάρχει δυνατότητα και προγεννητικής διάγνωσης για κάποιες από τις χονδροδυσπλασίες, η οποία ενδείκνυται όταν υπάρχει ήδη πάσχον παιδί στην οικογένεια ή το έμβρυο έχει κοντά, κυρτά ή ανώμαλα άκρα.

#### 49.4.5 Η ομάδα της αχονδροπλασίας

Γίνεται ιδιαίτερη αναφορά σε αυτήν την κατηγορία των χονδροδυσπλασιών, επειδή περιλαμβάνει τις συχνότερες μη θανατηφόρες (αχονδροπλασία, υποχονδροπλασία) και θανατηφόρες (θανατοφορική δυσπλασία) χονδροδυσπλασίες. Προκύπτουν από μεταλλάξεις στο γονίδιο του υποδοχέα του αυξητι-



Εικ. 49.12. Ολόσωμη ακτινολογική απεικόνιση βρέφους με θανατοφορική δυσπλασία: μεγάλο κρανίο, μικρός θώρακας, μεγάλου βαθμού βράχυνση και κύρτωση των άκρων, με μηριαία δίκην «ακουστικού τηλεφώνου» [33].

κού παράγοντα των ινοβλαστών 3 (Fibroblast growth factor receptor 3, FGFR3) που κωδικοποιούν διαμεμβρανικούς υποδοχείς της ζώνης πολλαπλασιασμού της αυξητικής πλάκας. Κληρονομούνται με τον αυτοσωμικό επικρατούντα τρόπο, ωστόσο συνήθως πρόκειται για μεταλλαγές *de novo*, δηλαδή οι γονείς είναι φυσιολογικοί. Στην περίπτωση αυτή, ο κίνδυνος επανεμφάνισης σε επόμενο παιδί είναι 1%.

Η θανατοφορική δυσπλασία είναι θανατηφόρος και έχει συχνότητα 1/35.000 γεννήσεις. Οι πρώτες ενδείξεις της νόσου εμφανίζονται προγεννητικά, με μακροκεφαλία, πολύ κοντά άκρα και πολυ-υδράμνιο. Περιγεννητικά, συνήθως πρόκειται για πρόωρα νεογνά με υποπλασία προσώπου, στενό θώρακα, βραχύ λαιμό, προπέτεια κοιλιάς και αναπνευστική ανεπάρκεια. Ανάλογα με την ακτινολογική της εικόνα διακρίνεται στους τύπους I και II. Ο «κλασικός» τύπος I περιλαμβάνει μεγάλο κρανίο, μικρές πλευρές, μικρούς/επίπεδους σπονδύλους, κοντά και κυρτά μηριαία οστά, σαν «ακουστικό τηλέφωνο» (Εικ. 49.12). Ο τύπος II είναι ηπιότερος, αφού τα μηριαία οστά είναι λιγότερο βραχέα και πιο ευθυγραμμισμένα [16].

Η αχονδροπλασία έχει συχνότητα 1/15.000 γεννήσεις και παρουσιάζει συσχέτιση με προχωρημένη ηλικία του πατέρα. Αποτελεί το συχνότερο αίτιο νατισμού με δυσαναλογία, αφού ο κορμός είναι μακρύτερος και στενός, ενώ τα άκρα είναι κοντά. Επίσης υπάρχει μακροκεφαλία, προέχον μέτωπο και υπο-