



ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**ΟΣΤΕΟΝΕΚΡΩΣΗ ΩΣ ΕΠΙΠΛΟΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΤΗΣ ΟΞΕΙΑΣ
ΛΕΜΦΟΒΛΑΣΤΙΚΗΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑΣ ΚΑΙ ΤΩΝ ΛΕΜΦΩΜΑΤΩΝ ΣΕ
ΠΑΙΔΙΑ, ΕΦΗΒΟΥΣ ΚΑΙ ΝΕΑΡΟΥΣ ΕΝΗΛΙΚΕΣ: 15ΕΤΗΣ ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΕΝΟΣ
ΚΕΝΤΡΟΥ**

**Μανδελένη Ευαγγελία, μεταπτυχιακή φοιτήτρια στο ΠΜΣ «Αιματολογία & Ογκολογία
παιδιών κι εφήβων» του Πανεπιστημίου Κρήτης, ειδικευόμενη Παθολογίας στο ΒΓΝΗ**

Τριμελής επιτροπή:

1. Στειακάκη Ευτυχία, καθηγήτρια Παιδιατρικής Αιματολογίας – Ογκολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Κρήτης (επιβλέπουσα)
2. Ραϊσάκη Μαρία, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής ακτινολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Κρήτης
3. Δημητρίου Ροζαλία, Επίκουρη Καθηγήτρια Ορθοπαιδικής, Ιατρική σχολή Πανεπιστημίου Κρήτης

Πρόλογος-Ευχαριστίες

Τις τελευταίες δεκαετίες η πρόοδος στη θεραπεία τόσο της οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας όσο και των λεμφωμάτων, έχει σαν αποτέλεσμα την επιβίωση όλο και περισσότερων παιδιών, εφήβων και νεαρών ενηλίκων, που έπασχαν από τα εν λόγω νοσήματα. Έτσι, η ιατρική κοινότητα ήρθε αντιμέτωπη με τις απώτερες επιπλοκές από τη θεραπεία. Μια από αυτές τις απώτερες επιπλοκές είναι κι η οστεονέκρωση, στην οποία αναφέρεται η παρακάτω διπλωματική εργασία.

Πρόκειται ουσιαστικά για τη διενέργεια της πρώτης μου διπλωματικής εργασίας, στα πλαίσια του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών «Αιματολογία – Ογκολογία παιδιών & εφήβων», ένα πρόγραμμα το οποίο με ωφέλησε δίνοντας μου αρκετές γνώσεις γύρω από ένα αντικείμενο με ιδιαίτερο ενδιαφέρον, αλλά και ερεθίσματα για τη μελλοντική μου πορεία. Στα πλαίσια αυτής, θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα την κυρία Στειακάκη, υπεύθυνη του εν λόγω προγράμματος, όλους τους καθηγητές που συνέβαλλαν στην ολοκλήρωση αυτού του προγράμματος. Επιπλέον, ιδιαίτερα θα ήθελα να ευχαριστήσω τα μέλη της τριμελούς επιτροπής της συγκεκριμένης διπλωματικής εργασίας για την πολύτιμη στήριξη που μου προσέφεραν, καθώς και τον κύριο Πελαγιάδη, επιμελητή της κλινικής «Αιματολογίας & Ογκολογίας παιδιών», κι υπεύθυνο για κάποια μαθήματα στο εν λόγω πρόγραμμα για την αμέριστη βοήθεια που μου πρόσφερε καθ' όλη τη διάρκεια της διεξαγωγής της διπλωματικής μου εργασίας.

Περιεχόμενα

Περίληψη – Λέξεις Κλειδιά	Σελίδα 4-7
Συνοπτομογραφίες	Σελίδα 8
Εισαγωγή	Σελίδες 9- 23
Σκοπός	Σελίδα 24
Μεθοδολογία	Σελίδα 24
Αποτελέσματα	Σελίδες 25 – 30
Συζήτηση	Σελίδες 31 – 35
Συμπέρασμα	Σελίδα 36
Acknowledgements	Σελίδα 37
Βιβλιογραφία	Σελίδα 38 – 39

Περίληψη – Λέξεις Κλειδιά

Λέξεις κλειδιά: Οστεονέκρωση – Απώτερες Επιπλοκές – ΟΛΛ – Λέμφωμα – Νεοπλασία

Εισαγωγή

Καθώς όλο και περισσότεροι ασθενείς με Οξεία Λεμφοβλαστική Λευχαιμία (ΟΛΛ) και λέμφωμα επιβιώνουν, έχει αυξηθεί το ενδιαφέρον για τις πιθανές απώτερες επιπλοκές της θεραπείας.

Ο πιο σημαντικός παράγοντας για την οστική υγεία στην ενήλικη ζωή είναι η φυσιολογική αύξηση στην παιδική ηλικία. Όμως, έχει φανεί ότι 10-25% των παιδιών με διάγνωση Οξείας Λεμφοβλαστικής Λευχαιμίας ή λεμφώματος, θα εμφανίσουν μείωση της οστικής πυκνότητας που ίσως επιμείνει για πάνω από 20 χρόνια. Η μείωση αυτή φαίνεται να είναι πολυπαραγοντική. Παρόλο που η οστεοπενία και η οστεονέκρωση φαίνεται να έχουν διαφορετικούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς, η τελευταία σχετίζεται με την επιταχυνόμενη μείωση της οστικής μάζας.

Η οστεονέκρωση μπορεί να έχει ευρεία κλινική προβολή, από ασυμπτωματική έως και κλινικά σημαντική, η οποία περιορίζει σημαντικά τη δραστηριότητα των παιδιών και χρήζει έως και χειρουργική αντιμετώπιση. Παράγοντες κινδύνου για οστεονέκρωση είναι η ηλικία >10 έτη, το θήλυ φύλο, οι υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών, η χορήγηση χημειοθεραπευτικών όπως ασπαραγινάσης, μεθοτρεξάτης, βινκριστίνης, η μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων, η υπερλιπιδαιμία, η καυκάσια φυλή και σε κάποιες μελέτες η χαμηλή αλβουμίνη και το αυξημένο BMI. Οι αρθρώσεις που επηρεάζονται συχνότερα είναι οι ώμοι (13-24%), το ισχίο (35-67%), το γόνατο (45-88%), η ποδοκνημική (13-44%), οι κλείδες (3-15%).

Για τη θεραπεία της οστεονέκρωσης μπορεί να αρκεί απλή παρακολούθηση ή συντηρητική αντιμετώπιση, αλλά ίσως χρειαστεί και χειρουργική αποκατάσταση της άρθρωσης. Στη συντηρητική αντιμετώπιση η σύσταση είναι η μερική δραστηριότητα, χωρίς άρση βάρους όπως το κολύμπι ή η ποδηλασία με επίβλεψη ειδικού φυσιοθεραπευτή. Έτσι υπάρχει βελτίωση στην οστεοσύνθεση και διέγερση για δημιουργία μυών, ενώ ταυτόχρονα περιορίζεται η άρση βάρους από τις αρθρώσεις.

Σκοπός Να μελετηθούν σε ασθενείς με ΟΛΛ και λέμφωμα οι επιπλοκές από τη θεραπεία όσον αφορά το μυοσκελετικό σύστημα κι ιδιαιτέρως η οστεονέκρωση

Μεθοδολογία Στη συγκεκριμένη αναδρομική μελέτη, αξιολογήθηκαν οι φάκελοι των ασθενών που θεραπεύτηκαν για ΟΛΛ ή λέμφωμα στην Κλινική Αιματολογίας - Ογκολογίας παιδιών του ΠαΓΝΗ από 1/1/2006 έως 31/12/2020. Πρόκειται για 130 συνολικά ασθενείς. Καταγράφηκαν τα δημογραφικά χαρακτηριστικά, τα συμπτώματα όταν αυτά υπήρχαν, η εντόπιση των βλαβών, τα απεικονιστικά ευρήματα, στοιχεία σχετικά με τη νόσο και τη θεραπεία και το BMI ή ΕΘ κάθε ασθενή.

Αποτελέσματα Από τους ασθενείς που μελετήθηκαν 7,69% εμφάνισαν σοβαρή επιπλοκή από το μυοσκελετικό σύστημα. 6,15% είχαν επιβεβαιωμένη οστεονέκρωση με μαγνητική τομογραφία, ενώ 4,61% είχαν συμπτωματική νόσο. Το ποσοστό ασυμπτωματικής οστεονέκρωσης δεν ήταν δυνατό να αξιολογηθεί λόγω μη διενέργειας τακτικού ελέγχου σε ασθενείς χωρίς συμπτωματολογία.

Η αναλογία φύλου για τις συμπτωματικές οστεονεκρώσεις ήταν 1:1. Όλα τα άτομα ήταν πάνω από 10 ετών, ενώ η πλειοψηφία (62,5%) ήταν πάνω από 16 ετών στη διάγνωση της κακοήθειας. Στη συγκεκριμένη μελέτη, δε φάνηκε συσχετισμός του αυξημένου σωματικού βάρους με τον κίνδυνο για οστεονέκρωση. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών, ενώ 80% όσων έκαναν σοβαρή επιπλοκή από το μυοσκελετικό έλαβαν ασπαραγινάση, 90% βινκριστίνη, ενώ 40% υψηλές δόσεις μεθοτρεξάτης. Από αυτούς που έκαναν συμπτωματική οστεονέκρωση, 83% εμφάνισαν συμπτώματα στη φάση διατήρησης της ύφεσης, ενώ 17% μετά το τέλος της θεραπείας. 75% των ασθενών είχαν οστεονέκρωση σε πάνω από μία άρθρωση, ενώ η συχνότερα επηρεαζόμενη άρθρωση στη συγκεκριμένη μελέτη ήταν αυτή του ισχίου. Τέλος, 25% των ασθενών χρειάστηκαν μόνο παρακολούθηση, 12,5% συντηρητική αντιμετώπιση, 37,5% χειρουργική αποκατάσταση ενώ στους υπόλοιπους δεν είναι ακόμα σίγουρη η τελική έκβαση.

Summary – Key Words

Key words: Osteonecrosis – Late Complications – ALL -Lymphoma – Malignancies

Introduction

As the number of cancer survivors diagnosed with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) and lymphoma is increased we come across late complications from the treatment received. An important complication from the musculoskeletal system seems to be treatment-related osteonecrosis

An important index of skeletal health in the adulthood is the normal development during childhood. About 10-25% of children with ALL or lymphoma will present a decrease in their bone mass density, which may persist for more than 20 years. This effect seems multifactorial. Although osteopenia and osteonecrosis are known to have different pathophysiological mechanisms, osteonecrosis appears to be associated with an accelerated bone loss.

Osteonecrosis may vary from asymptomatic to severe, which restricts the quality of life of the patients and may need surgical rehabilitation. Risk factors for osteonecrosis are: age >10 years, the female gender, high doses of corticosteroids, asparaginase, methotrexate, vincristine, hematopoietic stem cell transplantation and dyslipidaemia, Caucasian race and in some studies low albumin levels and high BMI are also associated. The joints which are affected more are: the shoulders (13-24%), the hip (35-67%), the knee (45-88%), the ankle (13-44%), the clavicles (3-15%)

Treatment of osteonecrosis varies to the degree of the disease, varying from wait-and-watch approach or conservative treatment to surgical rehabilitation of the joint. In conservative treatment the recommendation is that of partial activity, without weightlifting such as swimming or cycling under the supervision of a specialist physiotherapist. Thus, there is an improvement in osteosynthesis and stimulation for muscle building, while at the same time limiting weightlifting from the joints.

Purpose We wanted to study in patients with ALL and lymphoma the complications from the treatment regarding the musculoskeletal system and especially the osteonecrosis.

Methods In this study, the files of patients treated for ALL or lymphoma in the Department of Pediatric Hematology/Oncology of the University Hospital of Heraklion from 1/1/2006 to 31/12/2020 were evaluated, a total of 130 patients. Demographic characteristics, symptoms when they were present, location of lesions, imaging findings, data on disease and treatment, and BMI of each patient were recorded.

Results Of the patients studied, 7.69% showed at least one serious complication from the musculoskeletal system. 6.15% had osteonecrosis confirmed by MRI scan, while 4.61% had symptomatic osteonecrosis. Asymptomatic osteonecrosis could not be evaluated due to lack of regular scan in patients without symptoms. The sex ratio for symptomatic osteonecrosis was 1: 1. All subjects were above the age of 10 years old, while the majority (62.5%) were over 16 years old at the diagnosis of malignancy. In this study, being overweight did not prove to increase the risk of osteonecrosis. All patients were exposed to high doses of corticosteroids, while 80% of those with severe musculoskeletal complications received asparaginase, 90% vincristine, and 40% high doses of methotrexate. Of those who had symptomatic osteonecrosis, 83% developed symptoms during the maintenance phase and 17% after the end of treatment. 75% of patients had osteonecrosis in more than one joint, while the most affected joint in this study was the hip. Finally, 25% of patients needed only follow-up, 12.5% conservative treatment, 37.5% needed surgical rehabilitation while the rest are still not sure of the outcome.

Συντομογραφίες

1. ΟΛΛ: Οξεία Λεμφοβλαστική Λευχαιμία
2. BMD: Bone Mass Density (Πυκνότητα οστικής μάζας)
3. GVHD: Graft versus Host Disease
4. MRI: Μαγνητική τομογραφία
5. ΕΘ: Εκατοστιαία Θέση
6. Κ.Φ. : κατά φύση
7. OSN: Οστεονέκρωση

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ορισμοί

- Άσηπτη νέκρωση: Νέκρωση του οστού στην επίφυση
- Οστικό έμφρακτο: Νέκρωση του οστού στη μετάφυση

Τα παραπάνω είναι παλιότεροι όροι στη βιβλιογραφία που πλέον τείνουν να αντικατασταθούν από τον όρο οστεονέκρωση που περιλαμβάνει και τα δύο. Έτσι και σε αυτή τη μελέτη με τον όρο οστεονέκρωση θα αναφερόμαστε και στα δύο.

Οστεοπενία ως επιπλοκή της θεραπείας σε ΟΛΛ και λεμφώματα

Η σκελετική ανάπτυξη στην παιδική ηλικία επηρεάζεται από το φύλο, τη φυλή και τη φάση της ανάπτυξης κι εξαρτάται από τη συντονισμένη δράση της αυξητικής ορμόνης, των στεροειδών ορμονών του φύλου αλλά και από τη διατροφή. Έχει φανεί ότι ακόμα και 10% μείωση της οστικής πυκνότητας (BMD) στην παιδική ηλικία, αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο για οστεοπορωτικά κατάγματα στην εφηβεία. Αυτό προκύπτει καθώς η φυσιολογική αύξηση της οστικής μάζας που συμβαίνει στην παιδική ηλικία είναι ο πιο σημαντικός παράγοντας για την οστική υγεία στην υπόλοιπη ζωή.(1)

Παρ' όλα αυτά, έχει φανεί ότι 10-25% των παιδιών με διάγνωση Οξείας Λεμφοβλαστικής Λευχαιμίας, θα εμφανίσει μείωση της οστικής πυκνότητας που ίσως επιμείνει για πάνω από 20 χρόνια. Αυτή η μείωση είναι πολυπαραγοντική. Αρχικά, οφείλεται στη λευχαιμική διήθηση του μυελού που μέσω κυτταροκινών επηρεάζει τη δραστηριότητα των οστεοκλαστών ενώ στη συνέχεια προστίθεται η δράση της χημειοθεραπευτικής αγωγής, όπως οι αλκυλιούντες παράγοντες και η μεθοτρεξάτη. Η χρήση κορτικοστεροειδών φαίνεται να διαταράσσει τη δράση των οστεοβλαστών και των οστεοκυττάρων, να ενισχύει τη δράση των οστεοκλαστών και να εμποδίζει τη δράση της βιταμίνης D. Περιγράφεται στη βιβλιογραφία σημαντικά αυξημένη πιθανότητα μείωσης της οστικής ηλικίας σε ασθενείς που λαμβάνουν κορτικοστεοειδή σε δοσολογία ανώτερη από 9 gr/m².

Η μεθοτρεξάτη σε δοσολογία μεγαλύτερη από 4gr/m² έχει συσχετιστεί με αδυναμία ανάκτησης φυσιολογικής οστικής μάζας μετά το τέλος της θεραπείας, αν και απ' ότι φαίνεται από πρόσφατες μελέτες αυτή δεν είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου.

Άλλοι επιβαρυντικοί παράγοντες για οστεοπενία φαίνεται να αποτελούν η ακτινοβολία κυρίως λόγω ορμονικών διαταραχών που προκαλούνται, οι διατροφικές ελλείψεις απόρροια της νόσου, η μείωση της φυσικής δραστηριότητας ως επακόλουθο της μακράς διάρκειας της θεραπείας και σε δημογραφικά χαρακτηριστικά, καθώς φαίνεται ότι το άρρεν φύλο και η καυκάσια φυλή επηρεάζονται περισσότερο.

Τα παιδιά με διάγνωση οξείας Λεμφοβλαστικής λευχαιμίας έχουν μικρότερη οστική μάζα που προδιαθέτει σε οστεοπόρωση, παθολογικά κατάγματα στην ενήλικη ζωή αλλά και οστεονέκρωση σε όλες τις φάσεις της θεραπείας.

Εκτός από την Οξεία Λεμφοβλαστική λευχαιμία, μείωση της οστικής μάζας περιγράφεται συχνά και στους επιζήσαντες από λεμφόμα. Έτσι, φαίνεται ότι το 40% των παιδιών που έχει επιβιώσει από λέμφωμα Hodgkin εμφανίζει επιπλοκές από το μυοσκελετικό σύστημα, πέντε έτη μετά το τέλος της θεραπείας, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό φαίνεται να ανεβαίνει στο 50% στα παιδιά με διάγνωση λεμφώματος non-Hodgkin. Οι επιπλοκές αυτές έχουν συσχετιστεί με τις υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών που χορηγούνται, τη βινκριστίνη και την προκαρβαζίνη. (4)

Σχέση Οστεοπενίας και Οστεονέκρωσης

Η οστεοπενία και η οστεονέκρωση έχουν διαφορετικούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς, αλλά η οστεονέκρωση φαίνεται να σχετίζεται με την ταχεία μείωση της οστικής μάζας. Φαίνεται να υπάρχουν κοινοί μηχανισμοί μεταξύ των δύο καταστάσεων, όπως για παράδειγμα η αυξημένη ευαισθησία στα κορτικοστεροειδή που παρατηρείται σε ασθενείς με οστεονέκρωση και μειωμένη οστική πυκνότητα.

Το 2015 συσχετίστηκε για πρώτη φορά η συμπτωματική οστεονέκρωση με τη μειωμένη οστική πυκνότητα. Πιο συγκεκριμένα η μέτρηση της οστικής πυκνότητας σε ασθενείς με ΟΛΛ στη διάγνωση της νόσου ήταν σε παρόμοια επίπεδα σε όλους τους ασθενείς. Ωστόσο παρατηρήθηκε ότι κατά τη θεραπεία η μείωση της οστικής πυκνότητας ήταν μεγαλύτερη στους ασθενείς που εμφάνισαν συμπτωματική οστεονέκρωση. Επιβαρυντικός παράγοντας πιθανά να είναι η σύσταση για διακοπή δραστηριοτήτων.

Η μελέτη των Inaba et al. (27) επιβεβαίωσε τη συσχέτιση μεταξύ μειωμένης οστικής μάζας και οστεονέκρωσης. Οι μελετητές διαπίστωσαν ότι η οστεονέκρωση του γόνατος είναι πιο συχνή σε σχέση με αυτή του ισχίου (59,3% vs 12%). Και ότι το z-score <-2 σχετίζεται με οστεονέκρωση στο γόνατο, αλλά όχι στο ισχίο. Το z-score < -2 παρατηρήθηκε συχνότερα σε ασθενείς οι οποίοι είχαν >30% επιφυσιακή οστεονέκρωση. Ωστόσο η συγκεκριμένη μελέτη δεν έκανε σύγκριση της

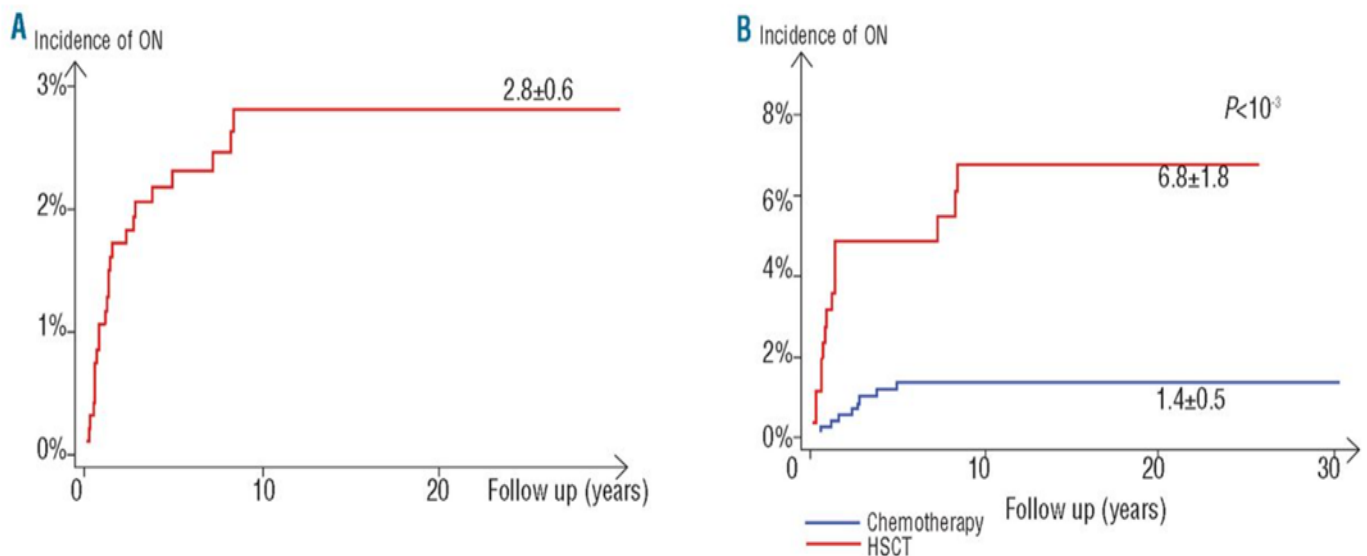
μείωσης της οστικής μάζας πριν και μετά τη διάγνωση της οστεονέκρωσης, ούτε κατέγραψε τις συμπτωματικές περιπτώσεις οστεονέκρωσης. (5) (15)

Παράγοντες κινδύνου για οστεονέκρωση και οστεοπενία

Γενικά, σπάνια συνυπάρχουν στη διάγνωση της Οξείας Λεμφοβλαστικής Λευχαιμίας η μειωμένη οστική μάζα και η οστεονέκρωση. Η οστική διήθηση από λεμφοβλάστες φαίνεται να οδηγεί σε αυξημένη απορρόφηση του οστού, λόγω της απελευθέρωσης κυτταροκινών στο μυελικό οστικό μικροπεριβάλλον και να έχει ως αποτέλεσμα τη μειωμένη οστική πυκνότητα στη διάγνωση. Ο κύριος παράγοντας κινδύνου που σχετίζεται με τη θεραπεία και οδηγεί και στις δύο επιπλοκές είναι τα κορτικοστεροειδή. Έχει φανεί ότι μείωση της διάρκειας έκθεσης στα γλυκοκορτικοειδή και ειδικά στη δεξαμεθαζόνη μειώνει την πιθανότητα εμφάνισης επιπλοκών από το μυοσκελετικό. Επιπλέον, τα γλυκοκορτικοειδή επηρεάζουν τα επίπεδα της αντιθρομβίνης και της πρωτεΐνης S, οδηγώντας σε υπερπηκτικότητα. Επιπρόσθετα, η ασπαραγινάση αυξάνει τα επίπεδα δεξαμεθαζόνης στο πλάσμα, με συνέπεια την αύξηση των παραπάνω επιπλοκών. Η ασπαραγινάση έχει συσχετιστεί με υπερλιπιδαιμία, η οποία με τη σειρά της έχει συσχετιστεί με οστεονέκρωση. Η υπερλιπιδαιμία δεν έχει συσχετιστεί με μείωση της οστικής μάζας στους ασθενείς με ΟΛΛ, όμως έχει παρατηρηθεί συσχέτιση στο γενικό πληθυσμό. Η μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων και οι υψηλές δόσεις μεθοτρεξάτης έχουν επίσης συσχετιστεί με οστεονέκρωση εκτός από μειωμένη οστική μάζα. Η μεταμόσχευση, ειδικά η αλλογενής, έχει συσχετιστεί με πιο γρήγορα εγκατεστημένη οστεονέκρωση, ενώ επιπλέον παράγοντες κινδύνου είναι η εγκατάσταση GVHD και η μεγαλύτερη δόση κορτικοστεροειδών μετά τη μεταμόσχευση (βλ. εικόνα 1). Υπάρχουν κάποιες μελέτες που συσχετίζουν την πιο εντατική θεραπεία, την υπαλβουμιναιμία με αυξημένο κίνδυνο για οστεονέκρωση.

Η μεγαλύτερη ηλικία (>10 ετών) και το αυξημένο BMI φαίνεται να αυξάνουν τον κίνδυνο για οστεονέκρωση αλλά όχι για μειωμένη οστική μάζα. Τα κορίτσια έχουν αυξημένο κίνδυνο για οστεονέκρωση, ενώ τα αγόρια έχουν αυξημένο κίνδυνο για μειωμένη οστική μάζα.

Τέλος, η οστεονέκρωση είναι πιο συχνή στους λευκούς ασθενείς και λιγότερο συχνή στα άτομα αφρικανικής καταγωγής. Στη μελέτη CCG το ποσοστό επίπτωσης της οστεονέκρωσης για 3 χρόνια θεραπείας ήταν 16,7% στους Λευκούς, 3,3% στους Μαύρους και 6,7% σε άλλες φυλετικές ομάδες. (3) (7) (16) (17) (23) (26)



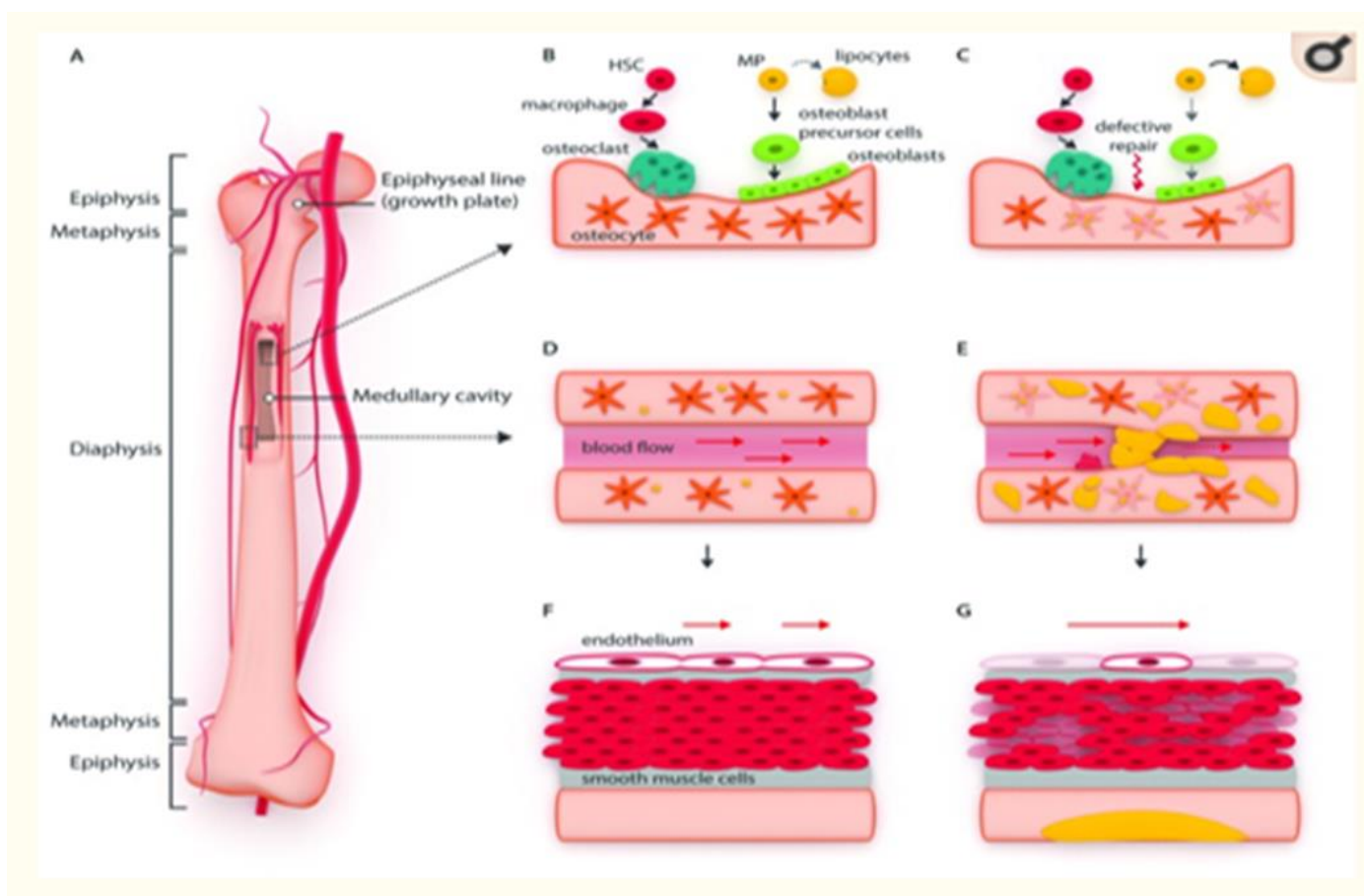
Εικόνα 1

Παθοφυσιολογία της Οστεονέκρωσης

Στην παθοφυσιολογία της οστεονέκρωσης φαίνεται να εμπλέκονται η διαταραχή του μεταβολισμού των οστών και των λιπιδίων και η θρομβοφιλία. Η οστεονέκρωση οφείλεται στην κακή αιμάτωση του οστικού ιστού που χαρακτηρίζεται από αυξημένη διάχυση αίματος. Η παροχή αίματος στην ενδοστική κοιλότητα παρέχεται από την αρτηρία, η οποία μέσω της διάχυσης διακλαδίζεται σε μικρά αγγεία. Οι επιφύσεις και οι μεταφύσεις των προεφηβικών παιδιών διαχωρίζονται από την αυξητική πλάκα η οποία αιματώνεται μόνο από τα διαφυσιακά και επιφυσιακά αγγεία και τις αναστομώσεις στο περιχόνδριο (Α από εικόνα 2). Νευρικοί, χυμικοί και ορμονικοί παράγοντες συμβάλλουν στη ρύθμιση της αγγειακής αντίστασης και της αιμάτωσης. Η ανάπτυξη των οστών χαρακτηρίζεται από την ενδοχόνδρινη οστεοποίηση και τη συνεχή αναδιαμόρφωση του οστού. Σε αυτές τις διαδικασίες συμμετέχουν οι οστεοβλάστες και οι οστεοκλάστες (B-C). Στο πλαίσιο της οστεονέκρωσης, η διαδικασία διαφοροποίησης των μεσεγχυματικών κυττάρων προς οστεοβλάστες διαταράσσεται από τη συσσώρευση λιπιδίων και τον αυξημένο κυτταρικό θάνατο, και τα δύο επαγόμενα κυρίως από τα γλυκοκορτικοειδή και έχουν σαν αποτέλεσμα την ελαττωμένη οστική αποκατάσταση. Επιπλέον, η αιμάτωση των οστών μπορεί να διαταραχθεί από εξάλειψη αυλού αγγείων είτε λόγω λιπιδικών εμβόλων, είτε λόγω θρόμβου αίματος από υπερπηκτικότητα, είτε εξαιτίας πίεσης εξωαυλικά λόγω της υπερτροφίας του μυελού από τον πολλαπλασιασμό των λιποκυττάρων (D-E). Ο άμεσος τραυματισμός των αιμοφόρων αγγείων και η διαταραχή της αγγειακής παροχής στο οστό είναι αποτέλεσμα της καταστροφής των

ενδοθηλιακών και λείων μυϊκών κυττάρων των τοιχωμάτων των αγγείων των οστών. (F-G). (εικόνα 2)

Ο ενδομυελικός πολλαπλασιασμός των λιποκυττάρων και η υπερτροφία των λιπιδίων προκαλούν αυξημένη ενδομυελική πίεση. Λόγω της ανελαστικότητας του οστού, αναπτύσσεται το σύνδρομο του ενδοοστικού διαμερίσματος, μειώνοντας περαιτέρω την ενδομυελική ροή αίματος και προδιαθέτοντας για αιμόσταση στα ενδοοστικά αιμοφόρα αγγεία. Η επιφυσιική πλάκα του ανώριμου οστού κατά την παιδική ανάπτυξη παρέχει ελαστικότητα για να αντισταθμιστεί η αυξανόμενη ενδοοστική πίεση. Όμως, με το κλείσιμο της επίφυσης κατά την εφηβεία, η ενδομυελική πίεση αυξάνεται και μπορεί να περάσει στο επιφυσιικό τμήμα του οστού.

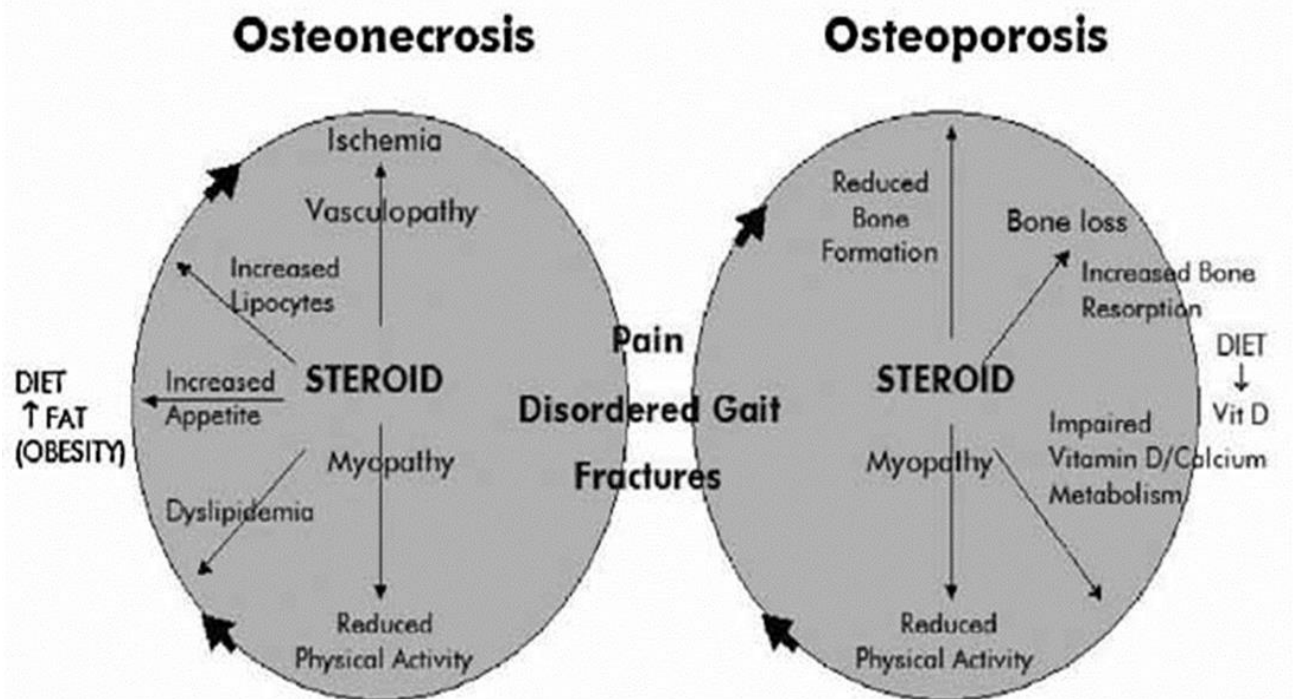


Εικόνα 2

Έχει βρεθεί πως οι ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε αλλογενή μεταμόσχευση είναι σε αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη οστεονέκρωσης, ειδικά όσοι έχουν ως επιπλοκή GVHD λόγω της μικροαγγειοπάθειας που προκαλείται. Ουσιαστικά οφείλεται, στην άμεση καταστολή των οστεοβλαστών, την απόπτωση των οστεοκυττάρων, τη διέγερση του πολλαπλασιασμού των λιποκυττάρων, την υπερτροφία του μυελού των οστών με τελικό αποτέλεσμα τη μείωση της ροής του αίματος, τη στάση του αίματος και την ισχαιμία λόγω της επίδρασης στα ενδοθηλιακά και λεία μυϊκά κύτταρα.

Ακόμη σε ασθενείς με ΟΛΛ μελέτες έχουν δείξει πως η θεραπεία μπορεί να διαταράξει τη μετατροπή των βλαστοκυττάρων σε οστεοβλάστες και τη διαφοροποίηση τους προς λιποκύτταρα. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την έντονη εναπόθεση λίπους στο μυελό των οστών και τη δημιουργία μικροθρόμβων με αποτέλεσμα την οστεονέκρωση. Τέλος, υπάρχει η θεωρία του «συσσωρευτικού κυτταρικού στρες» που βασίζεται σε τρεις συνιστώσες: την ανατομική θέση, την υποκείμενη συστηματική νόσο και τη συχνή έκθεση σε γλυκοκορτικοειδή. Σε αυτή την υπόθεση η επίδραση των λιποκυττάρων στα γλυκοκορτικοειδή έχει κεντρικό ρόλο. Αυτός ο φαύλος κύκλος φαίνεται στην εικόνα 3. (7) (9)

A Vicious Steroid (Bi-) Cycle



Εικόνα 3

Οστεονέκρωση κι εφηβεία

Η ηλικία είναι ο πιο αναγνωρισμένος και σημαντικός παράγοντας κινδύνου. Ασθενείς ηλικίας ≥ 10 ετών διατρέχουν τον υψηλότερο κίνδυνο μεταξύ των θεραπευτικών σχημάτων και των ομάδων μελέτης. Αντίθετα, η συχνότητα εμφάνισης είναι χαμηλότερη στους ενήλικες που υποβάλλονται σε Θεραπεία ΟΛΛ. Έτσι, η παθογένεση της οστεονέκρωσης πιθανότατα συνδέεται

ισχυρά με παράγοντες που είναι πιο εμφανείς στην εφηβική ηλικία, προκαλώντας έτσι την υψηλότερη ευπάθεια για οστεονέκρωση σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα.

Στους εφήβους παρατηρούνται φυσιολογικές διαδικασίες που αφορούν κυρίως ορμονικές αλλαγές που συμβαίνουν σε αυτή τη φάση της ανάπτυξης και που μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένη ευαισθησία στην οστεονέκρωση μέσω αλληλεπίδρασης με διαφορετικούς μηχανισμούς, όπως αυξημένες τοπικές απαιτήσεις μεταβολισμού/αιμάτωσης, σκελετική ωρίμανση (π.χ. δομή και ανάπτυξη της αυξητικής πλάκας), το σύστημα πήξης ή η αγγειακή παροχή αίματος. Όλες αυτές οι διαδικασίες προκαλούνται από την έναρξη και την ωρίμανση της παραγωγής των φυλετικών ορμονών και από τη φυσιολογική αιχμή της παραγωγής αυξητικής ορμόνης κατά την εφηβεία.

Η αύξηση των συγκεντρώσεων των φυλετικών ορμονών και ιδιαίτερα των οιστρογόνων κατά την εφηβεία έχει προπηκτικές επιδράσεις, επομένως η εφηβεία σχετίζεται με τον υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης φλεβικής θρομβοεμβολής. Πρόσθετοι παράγοντες κινδύνου, όπως η θρομβοφιλία ή η υποϊνωδόλυση, μπορούν να αυξήσουν περαιτέρω τον κίνδυνο θρόμβωσης. Σε πειραματικά μοντέλα, η τεστοστερόνη αυξάνει την απελευθέρωση μονοξειδίου του αζώτου των ενδοθηλιακών κυττάρων και αναστέλλει τη συσσώρευση αιμοπεταλίων. Τα οιστρογόνα προάγουν περαιτέρω την αναδιαμόρφωση του ενδοφλοιού των οστών. Το οστικό υλικό προστίθεται στην ενδοστική επιφάνεια, αυξάνοντας την πυκνότητα του φλοιού και την οστική μάζα κατά την εφηβεία. Αυτές οι οιστρογονικές επιδράσεις έχουν ως αποτέλεσμα την κορύφωση της αύξησης της οστικής μάζας και οι προπηκτικές επιδράσεις των οιστρογόνων προδιαθέτουν τους έφηβους σε ανισορροπία μεταξύ των απαιτήσεων οστικού μεταβολισμού/παροχής αίματος και της πραγματικής παροχής οστικού αίματος. Αυτή η επίδραση μπορεί να εξηγήσει περαιτέρω την τάση να παρατηρείται περισσότερη οστεονέκρωση στις γυναίκες σε σύγκριση με τους άνδρες.

Ο άξονας αυξητικής ορμόνης/IGF1 διεγείρεται φυσιολογικά κατά την εφηβεία, κατά 1,5- έως 3 φορές σε σύγκριση με τα άτομα πριν και μετά την εφηβεία. Το επίπεδο IGF1 κορυφώνεται στις γυναίκες κατά μέσο όρο στα 14 έτη και στους άνδρες στα 15 έτη. Η μέγιστη ταχύτητα ανάπτυξης μπορεί να αναμένεται σε ηλικία 12 ετών στις γυναίκες και σε ηλικία 14 ετών στους άνδρες. Αυτό οδηγεί σε υπερβολική μεταβολική δραστηριότητα στις αναπτυξιακές πλάκες και στα οστά, όπως επίσης και αυξημένη κατανάλωση οξυγόνου κι υποξικές επιδράσεις στις πλάκες ανάπτυξης. Αυτό βοηθά να εξηγηθεί γιατί περιοχές του οστού με όψιμο κλείσιμο της επίφυσης και εκτεταμένη συμβολή στην ανάπτυξη του μήκους της εφηβείας, όπως τα μακρά οστά των άκρων, επηρεάζονται περισσότερο από την οστεονέκρωση. Η ωρίμανση και η οστεοποίηση της εφηβικής επίφυσης μειώνουν προοδευτικά τις μηχανικά συμβατές περιοχές στην αρχιτεκτονική

των οστών, οι οποίες μπορεί στη συνέχεια να χάσουν την ικανότητά τους να αντισταθμίζουν την αυξημένη πίεση του μυελού των οστών.

Οι συγκεντρώσεις των προ- και αντιπηκτικών παραγόντων αλλάζουν κρίσιμα κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης. Σημαντικά σημεία καμπής συμβαίνουν μετά τους πρώτους έξι μήνες της ζωής και μεταξύ της εφηβείας (11–16 ετών) και της ενηλικίωσης. Πηκτικοί παράγοντες (II, V, VII, IX, X, XI, XII, χρόνος αιμορραγίας), αντιπηκτικοί παράγοντες (α2Μ, ΗCII, πρωτεΐνη C) και το ινωδολυτικό σύστημα (πλασμινογόνο, TPA, PAI) διαμορφώνονται ουσιαστικά κατά την εφηβεία και διαφέρουν σημαντικά από τα επίπεδα των ενηλίκων. Τόσο τα αυξημένα οιστρογόνα όσο και τα επίπεδα τεστοστερόνης αυξάνουν περαιτέρω τον αντίκτυπο της υποκείμενης θρομβοφιλίας. Επιπλέον, παράγοντες του τρόπου ζωής, όπως το κάπνισμα, η κατάχρηση ουσιών, η παχυσαρκία και η χρήση από του στόματος ορμονικών αντισυλληπτικών σκευασμάτων αποκτούν σημασία κατά την εφηβεία και συμβάλλουν περαιτέρω στον κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολής. Για παράδειγμα, τα αντισυλληπτικά με υψηλή περιεκτικότητα οιστρογόνων επηρεάζουν την οδό της πρωτεΐνης C, με επακόλουθη αυξημένη αντίσταση στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C και συσσώρευση αιμοπεταλίων. Αυτό πιθανότατα αυξάνει τον κίνδυνο ενδοαυλικής εξάλειψης και ισχαιμίας στο ταχέως αναπτυσσόμενο οστό. (7)

Κλινική εικόνα και στατιστικά

Η οστεονέκρωση μπορεί να κυμαίνεται από ασυμπτωματική έως και κλινικά σημαντική οστεονέκρωση, η οποία περιορίζει σημαντικά τη δραστηριότητα των παιδιών και μπορεί να χρειαστεί έως και χειρουργική αντιμετώπιση. Φαίνεται, ότι όσον αφορά τη συμπτωματική οστεονέκρωση πρόκειται για το 0,9% έως 17,9% των παιδιών που θεραπεύονται για Οξεία Λεμφοβλαστική Λευχαιμία και λεμφώματα, ενώ η ασυμπτωματική φαίνεται να υποτιμάται γιατί δεν ελέγχονται όλα τα παιδιά. Από μελέτες διαφαίνεται ότι μπορεί να φτάνει έως και το 50% των ασθενών. Συνήθως, τα παιδιά που έχουν συμπτωματική οστεονέκρωση, όταν ελέγχονται με MRI φαίνεται ότι έχουν εστίες σε πάνω από ένα οστό και συχνά αμφοτερόπλευρα. Οι αρθρώσεις που επηρεάζονται συχνότερα είναι οι ώμοι (13-24%), το ισχίο (35-67%), το γόνατο (45-88%), η ποδοκνημική (13-44%), οι κλείδες (3-15%), πολλές αρθρώσεις ταυτόχρονα (29-90%). Πιο συχνά επηρεάζει τους εφήβους (10-20%) και συνήθως πρόκειται για πιο σοβαρές οστεονεκρώσεις. Συχνότερα έχουμε συμπτώματα σε αρθρώσεις που σηκώνουν βάρος και ποικίλλουν από ήπιο περιορισμό στην κίνηση έως σοβαρό πόνο και καταστροφή της άρθρωσης που τελικά απαιτεί αρθροπλαστική. Όταν εμφανίζονται συμπτώματα, είναι ήδη προχωρημένου σταδίου η οστεονέκρωση, αφού στα αρχικά στάδια συνήθως δεν υπάρχουν συμπτώματα. Από μελέτες έχει

φανεί ότι για να εμφανιστούν συμπτώματα, συνήθως έχει επηρεαστεί πάνω από το 50% της αρθρικής επιφάνειας. Ωστόσο, αυτό δεν είναι απόλυτο γιατί υπάρχουν ασθενείς με μεγάλες βλάβες που παραμένουν ασυμπτωματικοί ή με ελάχιστα συμπτώματα.

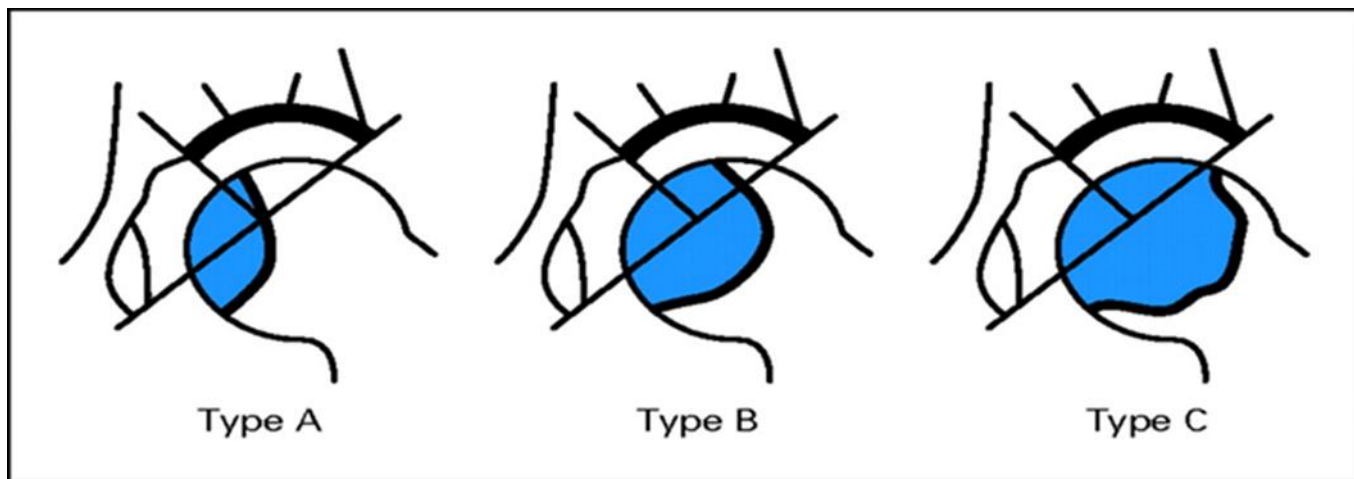
Υπάρχουν διάφορα συστήματα ταξινόμησης της οστεονέκρωσης που βασίζονται είτε σε κλινικά κριτήρια είτε σε ακτινολογικά ευρήματα ή και στα δύο. Για να διευκολυνθούν οι συγκρίσεις συχνότητας και σοβαρότητας της οστεονέκρωσης ανάμεσα στα πρωτόκολλα θεραπείας για οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία φτιάχτηκε το σύστημα ταξινόμησης PTWG, το οποίο βασίζεται τόσο στα συμπτώματα όσο και στη MRI. Το συγκεκριμένο σύστημα φαίνεται στον πίνακα παρακάτω. Συχνότερα, η οστεονέκρωση συμβαίνει στη φάση διατήρησης της ύφεσης και σπάνια υπάρχει από τη διάγνωση ή εμφανίζεται μετά το τέλος της θεραπείας.

Grading of osteonecrosis associated with treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia according to the PTWG.

PTWG grade 1	Asymptomatic with findings only by MRI
PTWG grade 2	Symptomatic, not limiting, or only slightly limiting self-care activity of daily living. Lesions only outside joint lines in non-weight-bearing bones.
PTWG grade 3	Symptomatic, not limiting, or only slightly limiting self-care activity of daily living. Lesions in weight-bearing bones or affecting joint lines in non-weight-bearing bones.
PTWG grade 4	Symptomatic with deformation by imaging of one or more joints and/or substantially limiting self-care activity of daily living

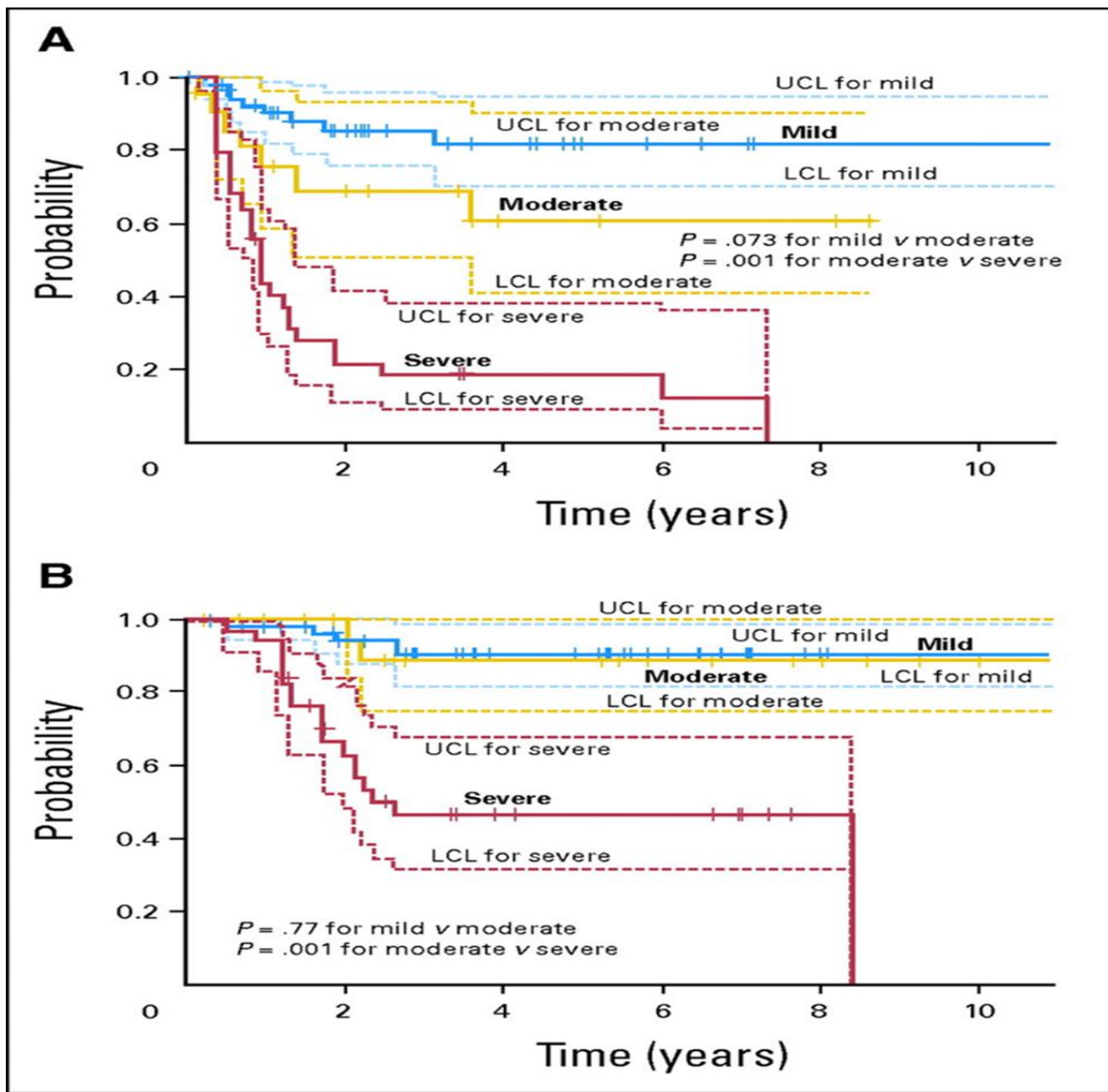
Αρχικά υπήρχε η πεποίθηση ότι συχνές απεικονίσεις με MRI θα μπορούσαν να προσφέρουν έγκαιρη διάγνωση και παρέμβαση. Ωστόσο δεν φάνηκε να προσφέρει κάτι στους ασθενείς, αφού από τη μία υπάρχει το παροδικό οίδημα του μυελού το οποίο απαιτεί εμπειρία για να διαχωριστεί από την οστεονέκρωση, και από την άλλη δεν υπάρχει η δυνατότητα αναχαίτισης της εξέλιξης της οστεονέκρωσης. Διάφορα προληπτικά μέτρα όπως οι στατίνες, η πρόιμη χειρουργική παρέμβαση, οι προσταγλανδίνες, τα διφωσφονικά έχουν προταθεί για τη καθυστέρηση της εξέλιξης και για τη μείωση του πόνου, χωρίς όμως να έχουν προσφέρει κάποιο όφελος.

Όσον αφορά την οστεονέκρωση του ισχίου που είναι από τις συχνότερες, στο 78% των ασθενών που την αναπτύσσουν πρόκειται για αμφοτερόπλευρες βλάβες, που κατά μέσο όρο εμφανίζονται 1,7 χρόνια μετά τη διάγνωση της αιματολογικής νόσου, αλλά μπορεί να εμφανιστούν από 1 μήνα έως 17,5 χρόνια μετά. Επιπλέον, έχει φανεί ότι από την εμφάνιση των συμπτωμάτων, ως και τη διάγνωση της οστεονέκρωσης, συνήθως μεσολαβεί ένα διάστημα 3,9 μηνών. 25% των ασθενών που την αναπτύσσουν θα χρειαστούν τελικά χειρουργική αντιμετώπιση. Παράγοντες κινδύνου για αποδιοργάνωση της άρθρωσης είναι: πάνω από 30% της μηριαίας κεφαλής οστεονεκρωμένη ή βλάβη τύπου C σύμφωνα με την ταξινόμηση Sugano (εικόνα 4), βλάβη της αρθρικής επιφάνειας, προηγούμενη αποδιοργάνωση της άρθρωσης. Παράγοντες κινδύνου για αρθροπλαστική είναι: ηλικία πάνω από 11 έτη, μεγάλη βλάβη (πάνω από 30% της μηριαίας κεφαλής ή βλάβη τύπου C, εικόνα 4 και 5), αμφοτερόπλευρη βλάβη, κλειστές επιφύσεις. Δεν υπάρχουν δεδομένα που να αποδεικνύουν ότι μια πυρηνική αποσυμπίεση της άρθρωσης ή μείωση των δόσεων των κορτικοστεροειδών θα οδηγούσε σε καθυστέρηση της εξέλιξης των βλαβών. Επιπλέον, δεν υπάρχει εναλλακτική στη θεραπεία με κορτικοειδή στην ΟΛΛ και στα λεμφώματα κι έτσι συνεχίζεται κανονικά η χρήση κορτικοστεροειδών σύμφωνα με το πρωτόκολλο, παρά την αυξημένη πιθανότητα για εμφάνιση νέων βλαβών. Άλλωστε έχει φανεί ότι οι μεγάλες βλάβες έχουν μεγάλη πιθανότητα εξέλιξης παρά τις όποιες παρεμβάσεις. 80% των περιπτώσεων οι οποίες έχουν βλάβες που αντιστοιχούν σε πάνω από 30% της μηριαίας κεφαλής καταρρέουν εντός 2 χρόνων και 50% απαιτεί τελικά αρθροπλαστική. (2) (10) (11) (12) (13) (16) (18) (24) (25)



Εικόνα 4

Διάγραμμα που δείχνει την πιθανότητα για κατάρρευση της άρθρωσης του ισχίου με το χρόνο όπου ήπια οστεονέκρωση <15% της μηριαίας κεφαλής, μέτρια από 15-30% και σοβαρή >30%



Εικόνα 5

Πολυμορφισμοί και Οστεονέκρωση

Έχουν βρεθεί πολυμορφισμοί που επηρεάζουν τον κίνδυνο για εμφάνιση οστεονέκρωσης. Στη μελέτη των Karol et al. περιγράφεται ένας πολυμορφισμός στη γονιδιακή περιοχή rs 10989692 δίπλα στον υποδοχέα γλουταμικού GRIN3A, ο οποίος φαίνεται να διπλασιάζει τον κίνδυνο για οστεονέκρωση. Η συχνότητα του αλληλίου είναι 0,106, οπότε περίπου 20% των ασθενών στη συγκεκριμένη μελέτη έχουν τουλάχιστον ένα παθολογικό αλληλίο. Από τους ασθενείς που το έχουν, περίπου το 17% θα αναπτύξει οστεονέκρωση, δηλαδή 1 στους έξι, ενώ όσον αφορά αυτούς που δεν το έχουν περίπου το 10,2% θα αναπτύξουν οστεονέκρωση, ενώ οι περισσότεροι εξ αυτών θα παραμείνουν ασυμπτωματικοί. Άλλα γονίδια που πιθανά επηρεάζουν είναι τα: PAI-1 (αναστολέας ενεργοποιητή πλασμινογόνου-1) – όμως σε άλλες μελέτες δεν έχει αποδειχτεί, VDR (υποδοχέας βιταμίνης D) -δεν έχει αποδειχτεί από άλλες μελέτες, CYP3A4, ACP1 (τόπος όξινης φωσφατάσης 1, παίζει ρόλο στη ρύθμιση των επιπέδων λιπιδίων και στη διαφοροποίηση των οστεοβλαστών) – ούτε αυτό έχει αποδειχτεί από άλλες μελέτες, και SH3YL1 (θέση στο χρωμόσωμα 2 που ρυθμίζει τα επίπεδα λιπιδίων και τη διαφοροποίηση των οστεοβλαστών)

Άλλη μελέτη έδειξε ότι ο γονότυπος που οδηγεί σε χαμηλή δραστηριότητα της θυμιδυλικής συνθάσης και ο γονότυπος CC για τον υποδοχέα FokI της βιταμίνης D είναι ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση οστεονέκρωσης. Ο πρώτος πολυμορφισμός σχετίζεται με αυξημένη ευαισθησία στη μεθοτρεξάτη και υπερομοκυστειναιμία, ενώ ο δεύτερος με διαταραχή του μεταβολισμού των γλυκοκορτικοειδών. Φάνηκε ότι όσοι είχαν και τους δύο πολυμορφισμούς σε συνδυασμό με ηλικία πάνω των 10 ετών είχαν 82% ειδικότητα και 96% ευαισθησία για την εμφάνιση της οστεονέκρωσης.

Άλλη μελέτη, έδειξε ότι τα παιδιά ηλικίας κάτω των 10 ετών, εκείνα με τον γονότυπο GG για SNP σε HNRNPC (rs10483251) είχαν υψηλότερο κίνδυνο για συμπτωματική οστεονέκρωση από εκείνα με τουλάχιστον ένα αλληλόμορφο T. Σε ασθενείς ηλικίας άνω των 10 ετών, εκείνοι με τουλάχιστον ένα αλληλόμορφο T στο SNP στο γονίδιο SH3YL1 (rs10139882) είχαν υψηλότερο κίνδυνο συμπτωματικής οστεονέκρωσης από εκείνους με γονότυπο AA. Ενώ αυτοί με γονότυπο AA, είχαν αυξημένο κίνδυνο όταν η λευκωματίνη ορού ήταν σε χαμηλά επίπεδα.

Σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες GWAS, η οδός του υποδοχέα του γλουταμικού φαίνεται να είναι καθοριστικής σημασίας για την παθογένεση της οστεονέκρωσης σε ασθενείς με παρατεταμένη έκθεση σε κορτικοστεροειδή. Το μηχανικό φορτίο ανοίγει μηχανοευαίσθητους διαύλους ασβεστίου στα οστεοκύτταρα, οδηγώντας σε εξωκυττάρωση γλουταμινικού, η οποία

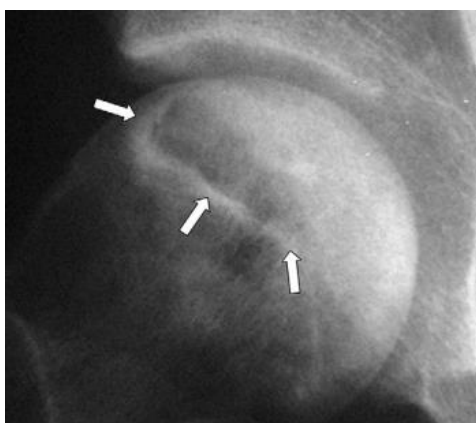
ενεργοποιεί τους υποδοχείς οστεοβλαστών και βλάπτει τη λειτουργία του ενδοθηλιακού φραγμού. Επιπλέον, τα SNPs σε μονοπάτια λιπογένεσης και σε ενισχυτές που δραστηριοποιούνται στα μεσεγχυματικά βλαστοκύτταρα σχετίζονται σημαντικά με την ανάπτυξη οστεονέκρωσης. Η μορφογενετική πρωτεΐνη των οστών (BMP) είναι τοξική για τους λείους μυς των αγγείων και απελευθερώνεται ως απόκριση σε οστική βλάβη και μηχανικό στρες.

Συνοψίζοντας, ο κίνδυνος οστεονέκρωσης επηρεάζεται από πολυμορφισμούς σε γονίδια που συνδέονται με τη φαρμακοδυναμική της χημειοθεραπείας, τον μεταβολισμό των οστών, τη λιπογένεση, την οδό σηματοδότησης του γλουταμικού και τη διαφοροποίηση μεσεγχυματικών βλαστοκυττάρων. Ωστόσο, δεδομένης της έλλειψης ενός ενιαίου συνεπούς γενετικού παράγοντα, η προγνωστική διαγνωστική εξέταση που βοηθά στην αξιολόγηση του κινδύνου ανάπτυξης οστεονέκρωσης δεν έχει τεκμηριωθεί. Ακόμη και στο πλαίσιο γενετικών παραλλαγών που αυξάνουν τον κίνδυνο οστεονέκρωσης, η εμφάνιση οστεονέκρωσης παραμένει σε μεγάλο βαθμό εξαρτώμενη από την ηλικία του ασθενούς και το συγκεκριμένο θεραπευτικό σχήμα και, αντίθετα, οι γενετικοί παράγοντες κινδύνου εξαρτώνται σημαντικά από την ηλικία του ασθενούς. (6) (7) (8) (16)

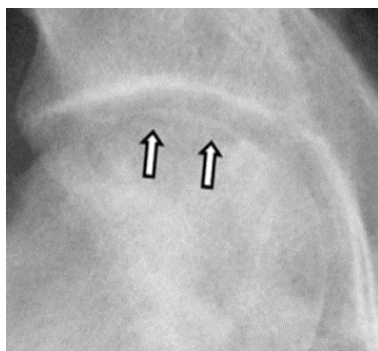
Απεικονιστικά ευρήματα

Όπως ήδη έχει αναφερθεί, η οστεονέκρωση μπορεί να ανιχνευτεί είτε με ακτινογραφίες, είτε με μαγνητική τομογραφία, με τη δεύτερη να είναι πιο αξιόπιστη μέθοδος. Στις ακτινογραφίες, θα δούμε:

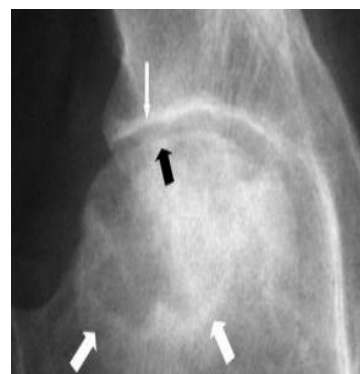
- A) Σκλήρυνση που περιβάλλει μια οστεοπενική περιοχή (Εικ. 6)
- B) Ημισέληνος διαφανής υποχόνδρια γραμμή που προκύπτει από υποχόνδριο κάταγμα (Εικ. 7)
- Γ) Τμηματική ισοπέδωση της μηριαίας κεφαλής με ή χωρίς στένωση του διαστήματος της άρθρωσης και δευτεροπαθή οστεοαρθρίτιδα (εικόνα 8)



Εικόνα 6



Εικόνα 7



Εικόνα 8

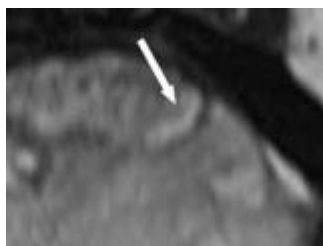
Στη μαγνητική τομογραφία τα πιθανά ευρήματα είναι:

1. Μια περιγεγραμμένη υποχόνδρια «τύπου ζώνη» αλλοίωση με χαμηλή ένταση σήματος στις εικόνες T1-w (παθognωμονική) (εικόνα 9)
2. Μια "διπλή γραμμή" στις ακολουθίες T2-w που αποτελείται από ένα εξωτερικό χείλος χαμηλής έντασης σήματος και ένα εσωτερικό χείλος υψηλής έντασης σήματος (εικόνα 10)
3. Γεωγραφική περιοχή χαμηλού σήματος που περιβάλλεται από ένα χείλος υψηλού σήματος (εικόνα 11)

(19) (20)



Εικόνα 9



Εικόνα 10



Εικόνα 11

Θεραπεία Οστεονέκρωσης

Παλαιότερα, είχαν δοκιμαστεί και τα διφωσφονικά για μείωση του πόνου και πρόληψη της αρθρικής κατάρρευσης στη συμπτωματική οστεονέκρωση, όμως από μελέτες φάνηκε ότι αν και υπάρχει όντως μείωση του πόνου, δεν επηρεάζουν την εξέλιξη της νόσου. Επιπλέον, υπάρχουν μελέτες που έχουν δοκιμάσει τη χρήση υπερβαρικού οξυγόνου, υπήρξε μείωση του πόνου, αλλά δεν υπήρξε διαφοροποίηση στην εξέλιξη της νόσου και στην ανάγκη χειρουργείου.

Συχνά υπάρχει σύσταση για πλήρη ακινησία, όμως έχει φανεί ότι αυτό μπορεί να επιδεινώσει περαιτέρω τη μείωση οστικής μάζας. Μια ορθολογική σύσταση είναι ο περιορισμός δραστηριοτήτων με μερική φόρτιση όπως το κολύμπι ή η ποδηλασία με επίβλεψη ειδικού φυσιοθεραπευτή. Έτσι παρατηρείται βελτίωση της οστεοσύνθεσης και διέγερση για τη δημιουργία μυών, ενώ ταυτόχρονα περιορίζεται η άρση βάρους από τις αρθρώσεις.

Πέρα της συντηρητικής αντιμετώπισης, υπάρχει κι η παρεμβατική θεραπεία που περιλαμβάνει τρυπανισμούς, οστικά μοσχεύματα και οστεοτομίες. Όμως, δεν έχει αποδειχτεί η χρησιμότητα των παραπάνω παρεμβάσεων κι επίσης δεν υπάρχουν εργαλεία διαθέσιμα για την αξιολόγηση του κατάλληλου χρόνου για αυτές τις παρεμβάσεις. Γενικά πρέπει να γίνονται πριν καταστραφεί τελείως η άρθρωση καθώς μετά δεν έχουν νόημα, αλλά όχι αρκετά νωρίς γιατί 60% των ασθενών με οστεονέκρωση θα αυτοβελτιωθούν και θα αναστραφεί η κατάσταση τους χωρίς καμία παρέμβαση. Τα σημεία που αξιολογούμε ως υψηλού κινδύνου για μη αντιστροφή της κατάστασης είναι: η ηλικία 15-21 ετών, η ανάμιξη πολλαπλών αρθρώσεων και το οίδημα του μυελού των οστών στη μαγνητική τομογραφία.

Επιπλέον, υπάρχει μικρό ποσοστό ασθενών που τελικά θα οδηγηθούν σε αντικατάσταση άρθρωσης. Αυτή είναι μια αρνητική προοπτική καθώς πρόκειται για νέους ασθενείς και τα προθέματα ζουν από 15 έως 25 χρόνια.

Τέλος, υπάρχουν κάποιες νέες μελέτες (21) στις οποίες αποδεικνύεται όφελος από την αυτόλογη μεταμόσχευση μεσεγγυματικών κυττάρων στις αρθρώσεις που πάσχουν, καθώς φαίνεται ότι μειώνεται ο πόνος, αλλά και αναστρέφεται μερικώς η βλάβη σύμφωνα με τα απεικονιστικά ευρήματα. (9) (14)

Πρόληψη Οστεονέκρωσης

Σε κάποιες μελέτες έχει φανεί ότι συχνότερες δόσεις δεξαμεθαζόνης μειώνουν την πιθανότητα για πρόκληση οστεονέκρωσης, χωρίς να επηρεάζεται η τελική έκβαση των ασθενών. Όμως, η ταυτόχρονη χορήγηση ασπαραγινάσης μετριάξει τα οφέλη αυτά. Επίσης μελέτες χορήγησης αντιυπερτασικών και ω-3 βρίσκονται σε εξέλιξη.

Τέλος, χορήγηση βιταμίνης D πάνω από 400 IU και ασβεστίου 200-1000mg/d φαίνεται να βελτιώνει τη μείωση οστικής μάζας. Ωστόσο, δεν υπάρχουν δεδομένα για τη βελτίωση της οστεονέκρωσης. (3) (5)

Σκοπός

Στόχος της παρούσας μελέτης είναι να καταγραφούν τα περιστατικά οστεονέκρωσης σε παιδιά, εφήβους και νεαρούς ενήλικες έως 21 ετών που έχουν διαγνωστεί και αντιμετωπιστεί για οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία ή λέμφωμα τα τελευταία 15 χρόνια στην Κλινική Αιματολογίας-Ογκολογίας Παίδων του ΠαΓΝΗ, να μελετηθεί η επίπτωση της οστεονέκρωσης ανά ηλικιακή ομάδα, να γίνει συσχέτιση με παράγοντες κινδύνου και τέλος να καταγραφεί η αντιμετώπιση και πορεία –έκβασή τους.

Μεθοδολογία

Μελετήθηκαν αναδρομικά οι φάκελοι των ασθενών της Κλινικής Αιματολογίας-Ογκολογίας Παίδων του ΠαΓΝΗ, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία για οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία ή λεμφόμα από 1/1/2006 έως 31/12/2020. Συνολικά, πρόκειται για 130 ασθενείς. Καταγράφηκαν τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών, δηλαδή η ηλικία, το φύλο και η καταγωγή. Επιπλέον, σε κάθε παιδί, έφηβο ή ενήλικα υπολογίστηκε ο δείκτης σώματος μάζας (BMI) και για τα πολύ μικρά παιδιά καταγράφηκε η εκατοστιαία θέση (ΕΘ), ώστε να διαπιστωθεί αν στο συγκεκριμένο κέντρο φαίνεται να σχετίζεται η υπερβαρότητα- παχυσαρκία με την εμφάνιση οστεονέκρωσης, ένα αμφιλεγόμενο θέμα στη διεθνή βιβλιογραφία. Καταγράφηκαν επίσης τα δεδομένα της νόσου και της θεραπείας, τα συμπτώματα όταν αυτά υπήρχαν και τα απεικονιστικά ευρήματα από τη μαγνητική τομογραφία τα οποία απέδειξαν την οστεονέκρωση και τέλος καταγράφηκαν η αντιμετώπιση και η έκβαση των ασθενών. Χρησιμοποιήθηκε επίσης η στατιστική μέθοδος fisher για να αναδειχτεί αν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της αρχικής νόσου και της συγκεκριμένης επιλογής. Τα αποτελέσματα συσχετίστηκαν και αναλύθηκαν σε σχέση με την αντίστοιχη διεθνή βιβλιογραφία.

Αποτελέσματα

Συνολικά μελετήθηκαν 130 φάκελοι ασθενών, οι οποίοι είχαν υποβληθεί σε θεραπεία για Οξεία Λεμφοβλαστική Λευχαιμία ή λέμφωμα μεταξύ 1/1/2006 έως 31/12/2020. Από τους 130 ασθενείς, οι 88 έπασχαν από οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία και οι 42 από λέμφωμα. Προέκυψε ότι 10 από τους 130 ασθενείς αντιμετώπισαν επιπλοκές από το μυοσκελετικό σύστημα.

Οι οκτώ (8) από αυτούς είχαν επιβεβαιωμένη με μαγνητική τομογραφία οστεονέκρωση. Συνεπώς, 7,69% των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν για ΟΛΛ ή λέμφωμα στο χρονικό διάστημα της μελέτης εμφάνισε σοβαρή επιπλοκή από το μυοσκελετικό, ενώ 6,15% των ασθενών είχαν επιβεβαιωμένη οστεονέκρωση. Οι άλλοι δύο παρουσίασαν κατάγματα σε έδαφος οστεοπόρωσης, ο ένας ασθενής σε πολλαπλούς σπονδύλους και ο άλλος στην αριστερή κατά γόνυ άρθρωση. Από τους ασθενείς με την επιβεβαιωμένη οστεονέκρωση, συμπτώματα είχαν οι έξι (6) από το σύνολο των ασθενών, 4,61% παρουσίασαν συμπτωματική οστεονέκρωση κι οι άλλοι δύο ήταν ασυμπτωματικοί.

Και οι δέκα (10) ασθενείς που εμφάνισαν σοβαρή επιπλοκή από το μυοσκελετικό ήταν ελληνικής καταγωγής. Αναφορικά με τους οκτώ ασθενείς με επιβεβαιωμένη οστεονέκρωση με μαγνητική τομογραφία, πέντε ασθενείς ήταν αγόρια και τρία κορίτσια, αναλογία 1,6/1. Όσον αφορά τις συμπτωματικές περιπτώσεις, καταγράφηκαν τρία αγόρια και τρία κορίτσια, αναλογία 1:1.

Όλα τα άτομα, τα οποία εμφάνισαν οστεονέκρωση ήταν πάνω από 10 ετών στη διάγνωση της νόσου. Συγκεκριμένα ήταν δύο άτομα 18 ετών (25%), δύο άτομα 17 ετών (25%), ένα άτομο 16 ετών (12,5%), δύο άτομα 11 ετών (25%) κι ένα άτομο 10 ετών (12,5%). Άρα το 62,5% των ασθενών που εμφάνισαν οστεονέκρωση ήταν πάνω από 16 ετών κατά τη διάγνωση. Οι ασθενείς με κατάγματα σε έδαφος οστεοπόρωσης ήταν συνολικά δύο (2), ηλικίας 12 ετών, αγόρι και 3 ετών, κορίτσι.

Από τους οκτώ ασθενείς που εμφάνισαν οστεονέκρωση, οι τέσσερις είχαν φυσιολογικό βάρος (BMI από 19 έως 25) (ποσοστό 50%), ένας ήταν ελλιποβαρής (BMI<19) (ποσοστό 12,5%), ενώ οι άλλοι τρεις ήταν υπέρβαροι ή παχύσαρκοι (BMI> 25) (ποσοστό 37,5%). Οι άλλοι δύο ασθενείς με τα κατάγματα σε έδαφος οστεοπόρωσης ήταν και οι δύο υπέρβαροι.

Από τους 10 ασθενείς που εμφάνισαν επιπλοκές από το μυοσκελετικό σύστημα, οι οκτώ είχαν διάγνωση οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας (80%), και οι δύο λέμφωμα (20%), ένας με

λέμφωμα Hodgkin κι ένας με λέμφωμα non-Hodgkin. Αν υπολογίσουμε μόνο αυτούς που εμφάνισαν οστεονέκρωση, οι έξι έπασχαν από Οξεία Λεμφοβλαστική λευχαιμία (75%) και οι δύο από λεμφώματα (25%). Όσον αφορά μόνο τις συμπτωματικές περιπτώσεις οστεονέκρωσης, οι πέντε έπασχαν από ΟΛΛ (5,68% όλων όσων έπασχαν από ΟΛΛ) κι ο ένας από λέμφωμα (2,38% όλων όσων έπασχαν από λέμφωμα). Σύμφωνα με τη διεξαγωγή του στατιστικού ελέγχου fisher φάνηκε ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της ΟΛΛ και της εμφάνισης της επιπλοκής της οστεονέκρωσης ($P = 0,66$), ενώ αντίθετα δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ του λεμφώματος και της οστεονέκρωσης. Με άλλα λόγια, είναι πιο συχνό να εμφανιστεί οστεονέκρωση ως επιπλοκή της θεραπείας σε όσους πάσχουν από λευχαιμία σε σχέση με όσους πάσχουν από λέμφωμα.

Από τους 10 ασθενείς, οι δύο ακολούθησαν το πρωτόκολλο ALLIC BFM 2000, οι έξι ακολούθησαν το πρωτόκολλο ALLIC BFM 2009, ενώ από τους άλλους δύο, ο ασθενής με το λέμφωμα Hodgkin έκανε δύο κύκλους ΟΕΡΑ, όπου κάθε κύκλος περιλαμβάνει 15 ημέρες πρεδνιζόνης $60\text{mg}/\text{m}^2/\text{d}$ και χορήγηση βινκριστίνης, ετοποσίδης και δοξορουμικίνης, καθώς και τέσσερις κύκλους COPDAC, όπου κάθε κύκλος περιλαμβάνει πρεδνιζόνη, βινκριστίνη, δεξακαρβαζίνη και κυκλοφωσφαμίδη. Ο ασθενής με το λέμφωμα non-Hodgkin ακολούθησε το πρωτόκολλο Euro L3-O2 κι υποβλήθηκε σε αυτόλογη μεταμόσχευση.

Όλοι οι ασθενείς έλαβαν υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών, κυρίως πρεδνιζόνη όμως τέσσερις εξ' αυτών έλαβαν και δεξαμεθαζόνη από το στόμα ή ενδοφλέβια. Οι οκτώ από τους δέκα ασθενείς (δηλαδή όλοι όσοι έπασχαν από ΟΛΛ), έλαβαν ασπαραγινάση, η οποία έχει φανεί ότι αυξάνει τη συγκέντρωση των κορτικοστεροειδών, κι έτσι αυξάνει την πιθανότητα για οστεονέκρωση. Τέλος, οι εννιά από τους δέκα ασθενείς έλαβαν βινκριστίνη (ουσιαστικά όλοι εκτός τον ασθενή με το non-Hodgkin λέμφωμα) που επίσης έχει ενοχοποιηθεί για πρόκληση οστεοπενίας.

Από τους 10 ασθενείς, οι τρεις χρειάστηκαν έξι block HR, που είναι ουσιαστικά ολιγοήμερα σχήματα με μεγάλης δοσολογίας χημειοθεραπευτικά για την αντιμετώπιση των ασθενών αυξημένου κινδύνου. Επιπλέον, τέσσερις ασθενείς ενδιάμεσου κινδύνου ακολούθησαν το πρωτόκολλο M που περιλαμβάνει τέσσερις ώσεις υψηλής δοσολογίας μεθοτρεξάτης, που επίσης έχει φανεί ότι συμβάλλει τόσο στην οστεοπενία όσο και στην οστεονέκρωση.

Από τους έξι ασθενείς που παρουσίασαν συμπτωματική οστεονέκρωση, οι πέντε εμφάνισαν συμπτώματα στη φάση διατήρησης της ύφεσης κι ο ένας 11 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας. Πιο συγκεκριμένα, από τους έξι συμπτωματικούς, στους πέντε τα συμπτώματα ξεκίνησαν 1-1,5 χρόνο μετά την έναρξη της θεραπείας και μόνο στον ένα, πριν το χρόνο. Όσον

αφορά τους δύο ασυμπτωματικούς και σε αυτούς διαπιστώθηκε η οστεονέκρωση στη φάση διατήρησης της ύφεσης.

Από τους οκτώ που ανέπτυξαν οστεονέκρωση, οι έξι (75%) είχαν ευρήματα οστεονέκρωσης σε πάνω από μία άρθρωση, ενώ μόνο οι δύο είχαν οστεονέκρωση σε μόνο μία άρθρωση. Οι επτά εξ' αυτών, είχαν οστεονέκρωση εντοπιζόμενη σε τουλάχιστον μία μηριαία κεφαλή, οι τέσσερις εκ των οποίων είχαν οστεονέκρωση μόνο σε μία ή και στις δύο μηριαίες κεφαλές, κάνοντας την άρθρωση του ισχίου τη συχνότερα επηρεασμένη άρθρωση. Οι πέντε από τους επτά (71,5%) που είχαν οστεονέκρωση μηριαίων κεφαλών, είχαν αμφοτερόπλευρες βλάβες. Επιπλέον, δύο ασθενείς (25%) είχαν οστεονέκρωση στις κεφαλές των βραχιόνιων οστών, όπου και στις δύο περιπτώσεις οι βλάβες ήταν αμφοτερόπλευρες, ενώ ταυτόχρονα εντοπίστηκαν δύο (25%) περιπτώσεις με οστεονέκρωση στην ποδοκνημική άρθρωση. Τέλος, εντοπίστηκαν δύο ασθενείς (25%) με οστεονέκρωση γύρω από την άρθρωση του γόνατος.

Από τους έξι ασθενείς που εμφάνισαν συμπτωματική οστεονέκρωση, οι τέσσερις από τους έξι (66%), εμφάνισαν σοβαρό άλγος στην άρθρωση. Οι πέντε από τους έξι (83%) εμφάνισαν χωλότητα βάδισης, ενώ όλοι εμφάνισαν ευαισθησία στις παθητικές κινήσεις.

Επιπλέον, παρατηρήθηκε το εξής: σε όσους ασθενείς η εστία οστεονέκρωσης ήταν μακριά από την άρθρωση και δεν υπήρχαν εστίες κοντά στην άρθρωση, δεν παρατηρήθηκαν και συμπτώματα. (Πίνακας 3). Στο συγκεκριμένο πίνακα, φαίνονται μόνο οι ασθενείς με επιβεβαιωμένη οστεονέκρωση και οι εστίες οστεονέκρωσης. Μελετήθηκαν οι μαγνητικές τομογραφίες των ασθενών και σημειώθηκε ο αριθμός 1 εάν υπήρχαν εστίες οστεονέκρωσης στις μεταφύσεις των οστών, στις επιφύσεις και στη συνέχεια σημειώθηκε αν η εστία στην επίφυση όπου υπήρχε, ήταν κοντά ή μακριά από την αρθρική επιφάνεια. Σημειώθηκε για κάθε παιδί η ύπαρξη ή όχι συμπτωμάτων και στη συνέχεια έγινε παρατήρηση του πίνακα και προέκυψε το παραπάνω συμπέρασμα.

Στους τρεις από τους οκτώ ασθενείς με επιβεβαιωμένη οστεονέκρωση, πριν πραγματοποιηθεί μαγνητική τομογραφία είχε προηγηθεί ακτινολογικός έλεγχος, εκ των οποίων στον ένα εμφανιζόταν ως κατά φύσει, ενώ στους άλλους δύο υποεκτιμούσαν τις βλάβες (στον ένα εμφανιζόταν μόνο στη μία μηριαία κεφαλή η βλάβη ενώ ήταν αμφοτερόπλευρες και στον άλλο υποεκτιμούσε το στάδιο). Και στους οκτώ ασθενείς πραγματοποιήθηκε μαγνητική τομογραφία όπου και αναδείχτηκαν οι βλάβες.

Σύμφωνα με το σύστημα ταξινόμησης PTWG, εντοπίσαμε δύο ασθενείς σταδίου 1 (25%) οι οποίοι και οι δύο είχαν οστεονέκρωση σε αμφοτέρες τις μηριαίες κεφαλές, ένας είχε μόνο

σταδίου 3 βλάβες (12,5%), ενώ οι υπόλοιποι (62,5%) είχαν βλάβες σταδίου 4. Οι οστεονεκρώσεις στα βραχιόνια οστά ήταν και στους 2 ασθενείς σταδίου 3, ενώ οι οστεονεκρώσεις στην άρθρωση της ποδοκνημικής ήταν στον ένα ασθενή σταδίου 3 ενώ στον άλλο σταδίου 4. Τέλος, η οστεονέκρωση του γόνατος ήταν σταδίου 4.

Από τους οκτώ ασθενείς με επιβεβαιωμένη οστεονέκρωση, οι δύο χρειάστηκαν μόνο παρακολούθηση (25%), καθώς ήταν ασυμπτωματικοί. Άλλη μία ασθενής ακολούθησε μόνο συντηρητική αντιμετώπιση (12,5%), όπου της έγινε σύσταση για απώλεια βάρους, φυσικοθεραπείες και για χρήση ειδικών πάτων, η συγκεκριμένη ασθενής είχε οστεονέκρωση σε αμφότερες τις μηριαίες κεφαλές, τις κεφαλές των βραχιονίων οστών και στις ποδοκνημικές και παρουσίασε σημαντική βελτίωση μόνο με τα συγκεκριμένα μέτρα. Άλλοι τρεις από τους οκτώ ασθενείς πραγματοποίησαν ολική αρθροπλαστική (37,5%), ο ένας σε αμφότερα τα ισχία, ο δεύτερος σε αμφότερα τα ισχία και στο γόνατο και ο τρίτος στο ένα από τα δύο ισχία. Τέλος, για τους άλλους δύο ασθενείς, στον ένα έχει γίνει σύσταση για χειρουργική αποκατάσταση στη μία μηριαία κεφαλή, όμως δεν έχει καταστεί έως σήμερα αυτό εφικτό λόγω της κατάστασης της υγείας του, ενώ στο δεύτερο δοκιμάζεται αρχικά συντηρητική αντιμετώπιση (οστεονέκρωση ποδοκνημικής) και θα φανεί αργότερα αν χρειαστεί χειρουργική αποκατάσταση.

Πίνακας 1

Αριθμός	Αρχικά ασθενούς	ΦΥΛΟ	BMI ή ΕΘ	Ηλικία διάγνωσης	Νόσος	Θεραπεία
1	ΧΔ	αρρεν	19,4	18	ΟΛ β- σειράς	ALLIC BFM 2000
2	ΤΜ	αρρεν	19,3	17	ΟΛ β- σειράς	ALLIC BFM 2000
3	ΤΜ	θήλυ	22	17	ΟΛ β- σειράς	ALLIC BFM 2009
4	ΦΘ	θήλυ	50η-75η ΕΘ	3	ΟΛ β- σειράς	ALLIC BFM 2009
5	ΒΕ	θήλυ	26,2	18	Λέμφωμα Hodgkin	2 ΟΕΡΑ, 4 COPDAC
6	ΔΜ	άρρεν	26,5	16	Τ- λεμφοβλαστικό λέμφωμα	Euro L3-O2
7	ΝΜ	άρρεν	27,7	12	ΟΛ β- σειράς	ALLIC BFM 2009
8	ΜΜ	θήλυ	23,06	11	ΟΛ β- σειράς	ALLIC BFM 2009
9	ΖΙ	αρρεν	16	11	ΟΛ Τ- σειράς	ALLIC BFM 2009
10	ΣΓ	αρρεν	>97η ΕΘ	10	ΟΛ β- σειράς	ALLIC BFM 2009

Πίνακας 2

Συμπτώματα	Διάγνωση	Χρόνος εμφάνισης συμπτωμάτων	Απεικόνιση	Έκβαση
+	OSN μηριαίων κεφαλών άμφω, γόνατο ΔΕ	1 έτος, 8 μήνες	MRI	Ολική αρθροπλαστική ισχίων + γόνατου
-	OSN μηριαίων κεφαλών άμφω		MRI	Παρακολούθηση
+	OSN μηριαίων + βραχιόνιων κεφαλών άμφω	9 μήνες	MRI	αρθροπλαστική ισχίων
+	κάταγμα γόνατος σε έδαφος οστεοπόρωσης	2 μήνες	Rx + MRI	Συντηρητική αντιμετώπιση
+	OSN ΔΕ μηριαίας κεφαλής	1,5 έτος	MRI	Ολική αρθροπλαστική
-	OSN άμφω μηριαίων κεφαλών		MRI	Παρακολούθηση
+	Μικροδοκιδώδη κατάγματα ΣΣ σε έδαφος οστεοπόρωσης	3 μήνες	Rx + MRI	Παρακολούθηση
+	OSN μηριαίων + βραχιόνιων κεφαλών άμφω, ΠΔΚ	1 έτος, 2 μήνες	Rx + MRI	Συντηρητική αντιμετώπιση
+	OSN ΑΡ μηριαίας κεφαλής	1 έτος, 3 μήνες	Rx + MRI	VitD και χειρουργείο όταν είναι εφικτό
+	OSN ΠΔΚ, γόνατα άμφω	1,5 έτος	Rx + U/S+ MRI	Συντηρητική αντιμετώπιση

Πίνακας 3

Συμπτώματα	οση έμφρακτο μετάφυσης (bone infarct) (1=ναι 0=όχι)	αριθμός προσβεβλημ ένων μεταφύσεων	οση επίφυσης (άσηπτη νέκρωση) (ΝΑΙ 1 ΌΧΙ 0)	οση επίφυσης (άσηπτη νέκρωση) ΠΟΥ ΑΚΟΥΜΠΑ ΤΗΝ ΥΠΑΡΘΡΙΚΗ ΕΠΙΦΑΝΕΙΑ)	ΟΣΝ ΕΠΙΦΥΣΗΣ ΜΑΚΡΙΑ ΑΠΟ ΑΡΘΡΙΚΗ ΕΠΙΦΑΝΕΙΑ	αριθμός προσβεβλη μένων επιφύσεων	αριθμός εμφράκ των συνολικ ά	άρθρωση ώμου (0, 1, 2)	ισχία-πέλος	γόνατο (0 ή 1 ή 2)	πδκ (0, 1, 2)
+	1	1	1	1	0	3	4	0	2	1	0
-	0	0	1	0	1	2	2	0	2	0	0
+	0	0	1	1	1	4	6	2	2	0	0
+	0	0	1	1	0	1	1	0	1	0	0
-	0	0	1	0	1	2	2	0	2	0	0
+	1	2	1	1	1	5	7	2	2	0	1
+	1	1	1	1	1	1	4	0	1	0	0
+	1	2	1	1	0	4	12	0	0	2	2



Εικόνες από το κέντρο μας

Συζήτηση

Ο καρκίνος στα παιδιά και στους εφήβους είναι ιάσιμος με αποτέλεσμα όλο και περισσότερα άτομα να επιβιώνουν από τη νόσο. Έτσι οι απώτερες επιπλοκές από τη θεραπεία αποκτούν όλο και περισσότερη σημασία με στόχο τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των επιζήσαντων. Αν και οι απώτερες επιπλοκές από το μυοσκελετικό σύστημα είναι σημαντικές, καθώς επηρεάζουν την κινητικότητα του ασθενούς, έχουν αρχίσει να μελετώνται μόλις τον 21^ο αιώνα και παραμένουν πολλές άγνωστες πτυχές στην παθογένεση. Έτσι, αυτή η μελέτη έγινε για να αναδειχτεί μια σοβαρή μυοσκελετική επιπλοκή όπως η οστεονέκρωση, και να βρεθούν συμφωνίες ή διαφορίες με τη διεθνή βιβλιογραφία.

Αρχικά, είδαμε ότι σε ένα πληθυσμό 130 ασθενών οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν είτε για ΟΛΛ είτε για λέμφωμα στην προαναφερθείσα 15ετία, το 4,61% ανέπτυξαν συμπτωματική οστεονέκρωση, ποσοστό που θεωρείται σχετικά χαμηλό αλλά εντός ορίων, σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία με βάση την οποία το αντίστοιχο ποσοστό κυμαίνεται μεταξύ 0,9% και 17,9% (10). Το αντίστοιχο ποσοστό επιβεβαιωμένης οστεονέκρωσης, συμπτωματικής ή ασυμπτωματικής, για το συγκεκριμένο κέντρο είναι 6,15%, ωστόσο, δεν μπορεί να αξιολογηθεί σωστά καθώς στο συγκεκριμένο κέντρο δεν ελέγχονται όλοι οι ασθενείς για οστεονέκρωση.

Στη συγκεκριμένη μελέτη, η αναλογία άρρεν προς θήλυ φύλο ήταν όσον αφορά τη συμπτωματική οστεονέκρωση 1:1, ενώ όσον αφορά γενικά την επιβεβαιωμένη οστεονέκρωση ήταν 1,6:1. Με άλλα λόγια, έχουμε μια διαφωνία όσον αφορά τα αποτελέσματα από μεγαλύτερες, διεθνείς μελέτες στις οποίες η οστεονέκρωση είναι συχνότερη στα κορίτσια (10). Όμως, όπως έχει ήδη αναφερθεί, δεν έχουν ελεγχθεί όλοι οι ασθενείς για παρουσία οστεονέκρωσης, άρα δε γνωρίζουμε την ακριβή αναλογία μαζί με τις ασυμπτωματικές οστεονεκρώσεις. Μελλοντικά, θα μπορούσε να γίνει κάποια μελέτη ώστε να αποδείξει αν τα κορίτσια κάνουν γενικά συχνότερα ασυμπτωματική οστεονέκρωση ή σε αυτό το κέντρο ήταν ένα τυχαίο γεγονός, δεδομένου και του γεγονότος ότι η οστεοπενία έχει συσχετιστεί με συμπτωματική οστεονέκρωση, και τα αγόρια κάνουν συχνότερα οστεοπενία.

Όπως προαναφέρθηκε, όλα τα παιδιά που εμφάνισαν επιβεβαιωμένη οστεονέκρωση στο συγκεκριμένο κέντρο ήταν πάνω από 10 ετών, ενώ η πλειοψηφία ήταν πάνω από 16 (στην τελευταία φάση της εφηβείας). Αυτό, ταιριάζει απόλυτα με τη διεθνή εμπειρία (10), καθώς όπως είδαμε παραπάνω οι έφηβοι είναι πιο επιρρεπείς στην εμφάνιση οστεονέκρωσης σε σχέση με

μικρότερα παιδιά ή μεγαλύτερους ενήλικες. Αυτό οφείλεται σε αρκετές φυσιολογικές διεργασίες των εφήβων που διαφέρουν θεμελιωδώς από τα μικρότερα παιδιά και τα μεγαλύτερα άτομα, όπως οι ορμονικές αλλαγές που οδηγούν σε αυξημένες τοπικές απαιτήσεις μεταβολισμού/αιμάτωσης στα πλαίσια της σκελετικής ωρίμανσης, επηρεασμένο σύστημα πήξης και αγγειακή παροχή αίματος. Όλες αυτές οι διαδικασίες προκαλούνται από την έναρξη και την ωρίμανση της παραγωγής των φυλετικών ορμονών και από τη φυσιολογική αιχμή της παραγωγής αυξητικής ορμόνης κατά την εφηβεία.

Στη συγκεκριμένη μελέτη, φαίνεται ότι το αυξημένο σωματικό βάρος δε συσχετίστηκε με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης οστεονέκρωσης. Στη βιβλιογραφία υπάρχει αμφιλεγόμενη συσχέτιση (10) (7). Δεδομένου ότι αυτή η μελέτη περιέλαβε μόνο 130 ασθενείς κι ειδικά εφόσον δεν ελέγχθηκαν και οι ασυμπτωματικές περιπτώσεις, αυτό οδηγεί αναπόφευκτα στο συμπέρασμα ότι απαιτούνται μεγαλύτερες μελέτες ώστε να αποδειχτεί αν όντως το αυξημένο βάρος παίζει κάποιο ρόλο.

Επιπλέον, στη συγκεκριμένη μελέτη προέκυψε το συμπέρασμα ότι οι ασθενείς που πάσχουν από Οξεία Λεμφοβλαστική Λευχαιμία έχουν αυξημένη πιθανότητα να εμφανίσουν οστεονέκρωση σε σχέση με όσους πάσχουν από λέμφωμα, αυτό είναι κάτι που πρέπει να επιβεβαιωθεί από μεγαλύτερες μελέτες, καθώς η συγκεκριμένη μελέτη είχε τους περιορισμούς του μεγέθους του δείγματος και του μη ελέγχου όλου του δείγματος.

Το συγκεκριμένο κέντρο, ακολούθησε το μέσο πρόληψης που υπαγορεύει τη χορήγηση κορτικοστεροειδών σε δόσεις μέσα στη μέρα και όχι εφ' άπαξ. Όμως, δεδομένου ότι το 80% των ασθενών που έκαναν σοβαρή επιπλοκή από το μυοσκελετικό χρειάστηκε ασπαραγινάση, αυτό προφανώς δεν αρκούσε, καθώς έχουμε δει ότι η ασπαραγινάση μειώνει τα οφέλη του συγκεκριμένου μέτρου. Επιπλέον, ο ένας από τους δύο ασθενείς που δεν έλαβε ασπαραγινάση, χρειάστηκε βινκριστίνη που έχει φανεί ότι επηρεάζει τον κίνδυνο για οστεοπενία κι οστεονέκρωση.

Επιπλέον, στη συγκεκριμένη μελέτη παρατηρήθηκε ότι το μόνο άτομο που ξεκίνησαν τα συμπτώματα πριν το χρόνο, οδηγήθηκε τελικά σε ολικές αρθροπλαστικές σε αμφότερες τις αρθρώσεις των ισχίων λόγω αρθρίτιδας, γεγονός το οποίο είναι γνωστό, ότι όσο νωρίτερα ξεκινήσουν οι βλάβες τόσο χειρότερη φαίνεται να είναι η πρόγνωση. Τα τρία άτομα που χρειάστηκαν σχήματα υψηλού ρίσκου, είχαν χειρότερη κλινική εικόνα, κάτι το οποίο δεν έχει περιγραφεί μέχρι σήμερα. Συγκεκριμένα, ο ένας χρειάστηκε αρθροπλαστικές σε τρεις αρθρώσεις (αμφότερα τα ισχία και το γόνατο), ο δεύτερος έκανε συμπτωματική οστεονέκρωση σε πέντε

αρθρώσεις ταυτόχρονα (αμφότερες οι αρθρώσεις του ισχίου, αμφότερες οι αρθρώσεις των ώμων, η μία ποδοκνημική) αν και δε χρειάστηκε χειρουργείο και τέλος ο τρίτος έκανε οστεονέκρωση στη μία μόνο μηριαία κεφαλή, όμως ανέπτυξε πολύ γρήγορα αρθρίτιδα και θα χρειαστεί μελλοντικά χειρουργείο (μόλις είναι εφικτό λόγω θεραπείας). Αυτό θα μπορούσε να σχετίζεται με τις αυξημένες δόσεις των χημειοθεραπευτικών σχημάτων αν και απαιτούνται περισσότερες και μεγαλύτερες μελέτες για ένα πιο ασφαλές αποτέλεσμα.

Κάτι αντίστοιχο δεν παρατηρήθηκε στους ασθενείς ενδιάμεσου κινδύνου που έλαβαν υψηλές δόσεις μεθοτρεξάτης Συγκεκριμένα, δύο ασθενείς ανέπτυξαν κάταγμα σε έδαφος οστεοπόρωσης, αλλά όχι οστεονέκρωση, ο τρίτος ανέπτυξε ασυμπτωματική οστεονέκρωση και η τελευταία μόνο ανέπτυξε σοβαρού βαθμού οστεονέκρωση, όπου χρειάστηκε αμφοτερόπλευρη αρθροπλαστική ισχίων. Όμως, ήταν η ίδια ασθενής που ανέπτυξε την οστεονέκρωση πολύ νωρίς (μόλις 9 μήνες μετά τη διάγνωση), που είναι αποδεδειγμένα κακός προγνωστικός παράγοντας. Αυτό επιβεβαιώνει κι αυτό που προαναφέρθηκε στην εισαγωγή, ότι η μεθοτρεξάτη οδηγεί σε οστεοπενία και οστεονέκρωση, αλλά όχι ως ανεξάρτητος παράγοντας.

Σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία, συνήθως παρατηρούμε τα πρώτα συμπτώματα της οστεονέκρωσης 1,7 χρόνια μετά τη διάγνωση της αιματολογικής νόσου (2)(10). Σε αυτή τη μελέτη, το 83% παρουσίασαν τα συμπτώματα στη φάση διατήρησης της ύφεσης, κι οι περισσότεροι (83%) μετά από 1-1,5 χρόνο από τη διάγνωση. Η διάμεση τιμή είναι στον 1,4 χρόνο, ενώ ο μέσος όρος είναι 1,36 έτη μετά τη διάγνωση, αυτό δεδομένου του μεγέθους της μελέτης θα πρέπει να θεωρηθεί συμφωνία με τη διεθνή βιβλιογραφία με μικρή απόκλιση.

Στη βιβλιογραφία (10), είδαμε ότι οι συχνότερα επηρεασμένες αρθρώσεις από οστεονέκρωση, είναι αυτές οι οποίες υποστηρίζουν το βάρος του σώματος (ισχίο, γόνατο, ποδοκνημική). Στη συγκεκριμένη μελέτη, η συχνότερα επηρεασμένη άρθρωση είναι η άρθρωση του ισχίου, καθώς το 87,5% των ασθενών της συγκεκριμένης μελέτης είχαν τουλάχιστον μία μηριαία κεφαλή με οστεονέκρωση, ποσοστό μεγαλύτερο από της βιβλιογραφίας, όμως εδώ σίγουρα επηρεάζει η έλλειψη δεδομένων σχετικά με τις ασυμπτωματικές οστεονεκρώσεις, καθώς αυτές δυνητικά επηρεάζουν την επίπτωση. Παράλληλα, το ποσοστό των ασθενών που είχαν οστεονέκρωση σε πολλαπλές εστίες είναι 75%, ποσοστό που επιβεβαιώνεται και από τη βιβλιογραφία. Επιπλέον, το ποσοστό οστεονέκρωσης στις αρθρώσεις του ώμου και στην ποδοκνημική υπολογίζεται στο 25%, επίσης συμβατά ποσοστά με τη βιβλιογραφία. Το χαμηλό ποσοστό οστεονέκρωσης στην άρθρωση του γόνατος (μόλις 25%) δε συμφωνεί με την επίπτωση στη βιβλιογραφία που ανέρχεται σε τουλάχιστον 45%. Παρ' όλα αυτά, πιθανά κι αυτό να είναι

αποτέλεσμα της μη διενέργειας MRI σε όλους τους ασθενείς με ΟΛΛ ή λέμφωμα στο κέντρο μας την τελευταία 15ετία. Πιθανά, μελλοντικά να αποδειχτεί ότι η οστεονέκρωση στη συγκεκριμένη άρθρωση είναι συχνά ασυμπτωματική. Αυτό χρειάζεται περισσότερες και μεγαλύτερες μελέτες για να αποδειχτεί ή μπορεί και να πρόκειται για ένα τυχαία εύρημα, στα πλαίσια της μικρής μελέτης με λίγους συμμετέχοντες. Επιπλέον, δεν είχαμε κανένα περιστατικό με οστεονέκρωση κλείδας.

Όλοι οι ασθενείς με οστεονέκρωση είχαν ευαισθησία στις παθητικές κινήσεις, σαν πρώτο σύμπτωμα. Αυτό, αν αποδειχτεί και σε μεγαλύτερες μελέτες θα ήταν ένα χρήσιμο εργαλείο ώστε να γίνεται συστηματική κλινική εξέταση κι ανίχνευση πρώιμα σε όλους τους ασθενείς. Τέλος, επιβεβαιώθηκε και σε αυτή τη μελέτη ότι ο ακτινογραφικός έλεγχος δεν αρκεί, είτε γιατί δεν ανιχνεύει είτε γιατί υποτιμά τις βλάβες, κι απαιτείται πάντα σε κλινική υποψία οστεονέκρωσης σε συμπτωματικούς ασθενείς η διενέργεια μαγνητικής τομογραφίας.

Επιπλέον, σε αυτή τη μελέτη είδαμε ότι όσοι ασθενείς στερούνταν εστίες οστεονέκρωσης κοντά στην άρθρωση, στερούνταν και συμπτωμάτων. Αυτό είναι ένα λογικό συμπέρασμα, όμως θα πρέπει να αποδειχτεί από μεγαλύτερες μελέτες.

Παράλληλα, ίσως θα έπρεπε να μας προβληματίσει το γεγονός ότι με εξαίρεση τους δύο ασθενείς που έκαναν μαγνητική τομογραφία για άλλο λόγο κι αναδείχτηκε η οστεονέκρωση, από τους υπόλοιπους η πλειοψηφία ήταν σταδίου 4 σύμφωνα με το σύστημα ταξινόμησης PTWG, ενώ τρεις εξ' αυτών έκαναν ολική αρθροπλαστική κι έχει προγραμματιστεί επέμβαση και για έναν ακόμα ασθενή όταν επιτραπεί από την κατάσταση της υγείας του. Αυτό μπορεί να μας οδηγήσει στα εξής συμπεράσματα: είτε ότι οι συγγενείς και οι ασθενείς δεν αναφέρουν τα μυοσκελετικά προβλήματα όσο τα συμπτώματα είναι υποφερτά από τους ασθενείς, είτε ότι τα συμπτώματα εμφανίζονται μόνο όταν η άρθρωση είναι πλέον σε κρίσιμη κατάσταση. Σε κάποια κέντρα προτείνεται η διενέργεια προληπτικών μαγνητικών τομογραφιών, ώστε να αναδειχτούν πρώιμα οι βλάβες και να γίνουν νωρίς παρεμβάσεις, όπως φυσικοθεραπείες, ειδική γυμναστική όπως κολύμπι ή φαρμακευτικές παρεμβάσεις πχ διφωσφονικά ή λήψη βιταμίνης D, έλεγχος των λοιπών παραγόντων κινδύνων όπως η δυσλιπιδαιμία. Σε κέντρα που το έκαναν αυτό ερευνητικά, φάνηκε ότι δεν άλλαξε την τελική πορεία της άρθρωσης.

Επιπρόσθετα, στη συγκεκριμένη μελέτη δεν υπήρχαν καθόλου δεδομένα σχετικά με τους γονιδιακούς τύπους των ασθενών, έτσι δε γνωρίζουμε αν για παράδειγμα έτυχε στην περιοχή μας να μην είναι συχνά τα SNPs που έχουν συσχετιστεί με την εμφάνιση οστεονέκρωσης σε έδαφος της θεραπείας για Οξεία Λεμφοβλαστική Λευχαιμία ή λέμφωμα κι έτσι δικαιολογούνται τα λίγα

περιστατικά ή η διαφορετική αναλογία κοριτσιών προς αγοριών, σε σχέση με τη διεθνή βιβλιογραφία. Αυτό θα είχε ενδιαφέρον να μελετηθεί μελλοντικά.

Παράλληλα, ενδιαφέρον θα είχε να μελετηθεί κατά πόσο και ποιοι πολυμορφισμοί επηρεάζουν όχι μόνο τον κίνδυνο εμφάνισης οστεονέκρωσης, αλλά και ποιοι οδηγούν σε σοβαρότερη νόσο. Έτσι, ελέγχοντας τους ασθενείς από την αρχή της θεραπείας, θα γνωρίζαμε τον κίνδυνο ανάπτυξης σοβαρής οστεονέκρωσης.

Έχει σημασία να γίνει κατανοητό ότι πρόκειται για μια επιλογή της θεραπείας η οποία επηρεάζει την ποιότητα ζωής, ειδικά εφόσον μιλάμε για τόσο νέα άτομα (έχει αποδειχτεί ότι συχνότερα συμβαίνει στην εφηβεία). Άρα, έχει σημασία τα επόμενα χρόνια να επικεντρωθεί η μελέτη σε μέσα πρόληψης, ώστε να ανιχνεύουμε νωρίς τους ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο για οστεονέκρωση, να βρεθούν επιπλέον κριτήρια ώστε να μπορούμε να προβλέψουμε ποιοι ασθενείς θα εγκαταστήσουν σοβαρή οστεονέκρωση και τελικά θα χρειαστούν χειρουργική αποκατάσταση. Όμως, για να έχουν νόημα όλα τα παραπάνω, απαιτεί να βρεθούν τρόποι καθυστέρησης ή αναστολής του φαινομένου, καθώς και εναλλακτικές θεραπείες. Δεν είναι δυνατόν ένας ασθενής με νεοπλασία να μην ακολουθήσει το πρωτόκολλο, ακόμα κι αν γνωρίζουμε ότι είναι υψηλού κινδύνου για οστεονέκρωση. Τέλος, το μόνο μέσο πρόληψης που έχει αποδειχτεί έως σήμερα είναι η κατάτμηση των κορτικοστεροειδών σε δόσεις μέσα στη μέρα, το οποίο στο συγκεκριμένο κέντρο γίνεται. Καλό θα ήταν όμως, να προχωρήσουν κι οι υπόλοιπες μελέτες πρόληψης ώστε να δούμε αν τα αντιυπερτασικά, τα ω-3 και η λήψη βιταμίνης D και ασβεστίου βοηθούν στην πρόληψη ή έστω στη μετρίαση του φαινομένου. Και σίγουρα πρέπει να αποδειχτεί αν αυτά τα μέσα βοηθούν όλους τους ασθενείς ή επηρεάζεται από το γονιδιακό προφίλ.

Συμπέρασμα

Τα τελευταία 15 χρόνια στην Κλινική Αιματολογίας-Ογκολογίας Παίδων του ΠαΓΝΗ, το ποσοστό συμπτωματικής οστεονέκρωσης σε παιδιά, εφήβους και νεαρούς ενήλικες με Οξεία Λεμφοβλαστική Λευχαιμία ή Λέμφωμα ήταν 4,61%, όπου η αναλογία άρρεν προς θήλυ ήταν 1:1. Όλα τα άτομα που εμφάνισαν οστεονέκρωση ήταν πάνω από 10 ετών στη διάγνωση. Δεν υπήρξε συσχέτιση του BMI με την εμφάνιση οστεονέκρωσης.

Όσον αφορά το χρόνο έναρξης των συμπτωμάτων, στο 83% τα συμπτώματα ξεκίνησαν στη φάση διατήρησης της ύφεσης, ενώ στο 17% ξεκίνησαν 11 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας. Κατά μέσο όρο, τα συμπτώματα ξεκίνησαν 1,36 έτη μετά την έναρξη της θεραπείας. Όσον αφορά τα συμπτώματα, 66% είχαν σοβαρό άλγος, 83% χωλότητα βάδισης και 100% ευαισθησία στις παθητικές κινήσεις. Από τους ασθενείς με επιβεβαιωμένη οστεονέκρωση, το 75% είχαν προσβολή πολλαπλών αρθρώσεων. Η άρθρωση που φάνηκε να επηρεάζεται συχνότερα σε αυτή τη μελέτη, ήταν το ισχίο.

Από τους ασθενείς, 25% χρειάστηκαν μόνο παρακολούθηση κι ήταν ουσιαστικά οι ασθενείς που ήταν ασυμπτωματικοί, 12,5% χρειάστηκαν μόνο συντηρητική αντιμετώπιση, 37,5% χρειάστηκαν χειρουργική αντιμετώπιση κι οι υπόλοιποι αναμένεται να χρειαστούν χειρουργική αντιμετώπιση λόγω βαρύτητας των συμπτωμάτων κι εμμένουσας βαριάς ακτινολογικής εικόνας.

Acknowledgments

Η συγκεκριμένη μελέτη δε χρειάστηκε χρηματοδότηση. Ωστόσο, χρειάστηκε έγκριση από την επιτροπή Ηθικής & Δεοντολογίας του ΠαΓΝΗ, ώστε να μπορέσω να έχω πρόσβαση στα στοιχεία των ασθενών της συγκεκριμένης μελέτης.

Επιπλέον, ήταν πολύτιμη η συμβολή στη διεξαγωγή της εν λόγω διπλωματικής εργασίας τόσο της υπεύθυνης συντονίστριας κας Στειακάκη Ευτυχίας, όσο και των άλλων μελών της τριμελούς επιτροπής, κα Ραισάκη Μαρία και κα Δημητρίου Ροζαλία, καθώς και του κύριου Πελαγιάδη, επιμελητή της συγκεκριμένης κλινικής όπου με τις γνώσεις τους και την καθοδήγηση τους βοήθησαν στην ολοκλήρωση της.

Βιβλιογραφία

1. **Evaluation of bone mineral density at different phases of therapy of childhood ALL.** Ilianna Maniadaki, Eftichia Stiakaki, MD, Ioannis Germanakis, MD, and Maria Kalmanti, MD, PhD. Pediatric Hematology and Oncology. 2006
2. **Femoral Head Osteonecrosis in Pediatric and Young Adult Patients With Leukemia or Lymphoma.** Evguenia J. Karimova , Shesh N. Rai , Scott C. Howard , Michael Neel , Lunetha Britton , Ching-Hon PuiSue C. Kaste. Journal of clinical Oncology, 2007
3. **Skeletal Morbidity in Children and Adolescents During and Following Cancer Therapy.** Sogol Mostoufi-Moab, MD, MSCE1 and Leanne M. Ward, MD, FRCPC2. Horm Res Paediatr. 2019
4. **Low bone mineral density in children and adolescents with cancer.** Hye Young Jin, MD, PhD, Jun Ah Lee, MD, PhD. Ann Pediatr Endocrinol Metab 2020
5. **Recent perspectives on the association between osteonecrosis and bone mineral density decline in childhood acute lymphoblastic leukemia.** Jenneke E. van Atteveld Demi T.C. de Winter Rob Pieters Sebastian J.C.M.M. Neggers, Marry M. van den Heuvel-Eibrink 1. Faculty Reviews 2021
6. **ALL and osteonecrosis.** Paul S.Gaynon. Blood, 2015
7. **Osteonecrosis in children with acute lymphoblastic leukemia.** Marina Kunstreich, Sebastian Kummer, Hans-Juergen Laws, Arndt Borkhardt, Michaela Kuhlen. Haematologica 2016
8. **A Pharmacogenetic Study of VDR fok1 and TYMS Polymorphisms and Their Association With Glucocorticoid-Induced Osteonecrosis in Egyptian Children With Acute Lymphoblastic Leukemia.** Dina El Harouni, Dina Yassin, Nesreen Ali, Seham Gohar, Iman Zaky, Hassan Adwan, Iman Sidhom. Front Oncol 2018
9. **Osteonecrosis in children and adolescents with cancer.** Ronald D. Barr MB ChB, MD, Alessandra Sala MD, PhD. Pediatric Blood & Cancer, 2007
10. **Comparing osteonecrosis clinical phenotype, timing, and risk factors in children and young adults treated for acute lymphoblastic leukemia.** Signe Sloth Mogensen, Arja Harila-Saari, Outi Mäkitie, Ida Hed Myrberg. Pediatric Blood & Cancer, 2018
11. **Osteonecrosis of the femoral head in childhood malignancy.** Stephanie W Mayer, Braden K Mayer, J Mack Aldridge, James R Urbaniak, Robert D Fitch, Robert K Lark, J Child Orthop, 2013
12. **Osteonecrosis in children after therapy for malignancy.** Sue C Kaste 1, Evguenia J Karimova, Michael D Neel, AJR Am J Roentgenol, 2011
13. **British OsteoNEcrosis Study (BONES) protocol: a prospective cohort study to examine the natural history of osteonecrosis in older children, teenagers and young adults with acute lymphoblastic leukaemia and lymphoblastic lymphoma,** Nadia Amin, Sally Kinsey, Richard Feltbower, Jeannette Kraft, Elizabeth Whitehead, Mark Velangi, Beki James, BMJ Open, 2019
14. **Management and treatment of osteonecrosis in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia,** Mariël L Te Winke, Rob Pieters, Ernst-Jan D Wind, J H J M Gert Bessems, Marry M van den Heuvel-Eibrink, Haematologica, 2014

15. **Incidence of hip and knee osteonecrosis and their associations with bone mineral density in children with acute lymphoblastic leukaemia**, Hiroto Inaba, Xueyuan Cao, Jennifer Y Chang, Seth E Karol, John C Panetta, Kirsten K Ness, Cheng Cheng, Ching-Hon Pui, Mary V Relling, Sue C Kaste, Br J Haematol, 2020
16. **Pharmacokinetic, pharmacodynamic, and pharmacogenetic determinants of osteonecrosis in children with acute lymphoblastic leukemia**, Jitesh D Kawedia 1, Sue C Kaste, Deqing Pei, John C Panetta, Xiangjun Cai, Cheng Cheng, Geoffrey Neale, Scott C Howard, William E Evans, Ching-Hon Pui, Mary V Relling, Blood, 2011
17. **Symptomatic osteonecrosis in childhood leukemia survivors: prevalence, risk factors and impact on quality of life in adulthood**, Pauline Girard 1, Pascal Auquier, Vincent Barlogis, Audrey Contet, Maryline Poiree, François Demeocq, Julie Berbis, Iris Herrmann, Virginie Villes, Nicolas Sirvent, Justyna Kanold, Pascal Chastagner, Hervé Chambost, Dominique Plantaz, Gérard Michel, Haematologica, 2013
18. **Incidence and outcome of osteonecrosis in children and adolescents after intensive therapy for acute lymphoblastic leukemia (ALL)**, Bhavna Padhye 1, Luciano Dalla-Pozza 1, David Little 2, Craig Munns 3, Cancer Med, 2016
19. **Osteonecrosis of the femoral head: Etiology, imaging and treatment**, Konstantinos N. Malizos a,*, Apostolos H. Karantanis b, Sokratis E. Varitimidis a, Zoe H. Dailiana a, Konstantinos Bargiotas a, Thomas Maris c, European Journal of Radiology 63, 2007
20. **The "birth of death": MRI step-by-step reveals the early appearance of a bone marrow infarct**, Barakat E1, Guischer N2, Houssiau F2, Lecouvet FE2, Acta Radiologica Open, 2019
21. **Ankle osteonecrosis in fifty-one children and adolescent's leukemia survivors: a prospective randomized study on percutaneous mesenchymal stem cells treatment**, Philippe Hernigou, Jean Charles Auregan, Arnaud Dubory, · Charles Henri Flouzat Lachaniette, Hélène Rouard,, International Orthopaedics, 2021
22. **MRI Manifestation and Early Diagnosis of Bone Infarct: A Rare Complication of Steroid Therapy for Pemphigus**, Parashari, S Khanduri, S Bhadury, P Sarkar, Malaysian Orthopaedic Journal 2011
23. **Osteonecrosis as the presenting feature in a child with acute lymphoblastic leukaemia**, Sern Chin Lim, Bushra Johari, Swee Ping Tang, Malaysian Family Physician, 2021
24. **Magnetic resonance imaging detection of avascular necrosis of the bone in children receiving intensive prednisone therapy for acute lymphoblastic leukemia or non-Hodgkin lymphoma**, RC Ribeiro1,2,3, BD Fletcher, W Kennedy, PL, 2001
25. **Whole-body MRI reveals high incidence of osteonecrosis in children treated for Hodgkin lymphoma**, Annemieke S. Littooi, Thomas C. Kwee, Goya Enriquez, Jonathan I. M. L. Verbeke, Claudio, bjh, 2016
26. **Orthopedic toxicities among adolescents and young adults treated in DFCCI ALL Consortium Trials**, Yannis K. Valtis,1 Kristen E. Stevenson, Andrew E. Place, Lewis B. Silverman, Lynda M. Vrooman, Giacomo Gotti, Andrew M. Brunner, Mary Nauffal, Daniel J. DeAngelo, Marlise R. Luskin, Blood Advances, 2022
27. **Incidence of hip and knee osteonecrosis and their associations with bone mineral density in children with acute lymphoblastic leukaemia**, Inaba H, Cao X, Chang JY, et al., Br J Haematol. 2020

