

Αυτοάνοσα νοσήματα και οστική νόσος

X. Ζήδρου
Α. Κυριακίδης

Περίληψη

Η παθογένεια της οστικής νόσου στα αυτοάνοσα νοσήματα γενικά και στη ρευματοειδή αρθρίτιδα ειδικά, είναι πολυπαράγοντική. Η οστεοπόρωση στη ρευματοειδή αρθρίτιδα εκτός των άλλων μπορεί να είναι επακόλουθο τριών σοβαρών παραγόντων: 1) της φλεγμονής, 2) της χορήγησης κορτικοστεροειδών και 3) της ακινητοποίησης.

Στην οστική απώλεια που παρατηρείται στα αυτοάνοσα νοσήματα κυρίαρχο ρόλο διαδραματίζουν οι προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες διαμέσου του συστήματος οστεοπροτεγερίνης (OPG), γνωστού σαν συνδέσμου του ενεργοποιητή του πυρηνικού παράγοντα NF-κβ ligant (RANKL).

Οι στοχευμένες θεραπείες με βιολογικούς παράγοντες που χρησιμοποιούνται τα τελευταία χρόνια στην αντιμετώπιση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, διαπιστώθηκε ότι βελτιώνουν την κλινική εικόνα, τη λειτουργική ικανότητα, των δεικτών ποιότητας ζωής των ασθενών, ενώ παράλληλα αναστέλλουν ή επιβραδύνουν και τις οστικές αρθρικές διαβρώσεις.

Ένα άλλο χαρακτηριστικό που έχουν τα αυτοάνοσα νοσήματα είναι η συνύπαρξη στο ίδιο άτομο ευρημάτων πολλών νόσων (όπως για παράδειγμα λεύκη, θυρεοειδίτιδα Hashimoto, ελκώδης κολίτιδα). Τέλος, σε ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήμα-

Β' Ορθοπαιδική Κλινική
Γ.Ν. Παπαγεωργίου

Λέξεις ευρετηρίου: αυτοάνοσα νοσήματα, ρευματοειδής αρθρίτιδα, οστεοπόρωση, οστεοπροτεγερίνη/RANK-RANKL, βιολογικοί παράγοντες

τα, ο κίνδυνος οστεοπορωτικών καταγμάτων αυξάνεται και η χειρουργική αντιμετώπιση των καταγμάτων αυτών καθίσταται συχνά δυσχερής.

Ένα άλλο χαρακτηριστικό που έχουν τα αυτοάνοσα νοσήματα είναι η συνύπαρξη στο ίδιο άτομο ευρημάτων πολλών νόσων (όπως για παράδειγμα λεύκη, θυρεοειδίτιδα Hashimoto, ελκώδης κολίτιδα). Τέλος, σε ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα, ο κίνδυνος οστεοπορωτικών καταγμάτων αυξάνεται και η χειρουργική αντιμετώπιση των καταγμάτων αυτών καθίσταται συχνά δυσχερής.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα αυτοάνοσα νοσήματα είναι μία ομάδα νοσημάτων με κύριο χαρακτηριστικό την ενεργοποίηση του ανοσολογικού συστήματος κατά ιδίων στοιχείων του οργανισμού υπό τη μορφή αυτοαντισωμάτων. Σε κυτταρικό επίπεδο, η αυτοανοσία μπορεί να ορισθεί σαν ένα κλινικό σύνδρομο, στο οποίο παρατηρούνται διεγερμένα Τ και Β λεμφοκύτταρα. Τα διεγερμένα Τ ή Β λεμφοκύτταρα παράγουν διάφορα πρωτεϊνικά μόρια που ονομάζονται κυτταροκίνες (Σφυρόρα, 2010).

Οι κυτταροκίνες παρουσιάζουν ενδοκρινική (σε απομακρυσμένο κύτταρο), παρακρινική δράση (σε παρακείμενο κύτταρο) και αυτοκρινή δράση (στο ίδιο το κύτταρο που τις παράγει).

Ανάλογα με τη λειτουργία τους οι κυτταροκίνες διακρίνονται σε τέσσερις κατηγορίες:

- Η πρώτη περιλαμβάνει αναπτυξιακούς παράγοντες. Παράδειγμα αποτελεί η ερυθροποιητίνη, η οποία είναι υπεύθυνη για την ωρίμανση των ερυθρών αιμοσφαιρίων και οι παράγοντες ωρίμανσης των μακροφάγων και μονοκυττάρων.

- Η δεύτερη κατηγορία περιλαμβάνει τις ανοσορρυθμιστικές κυτταροκίνες, οι οποίες επιδρούν στην ωρίμανση και ανάπτυξη ορισμέ-

νων υποομάδων των Τ-λεμφοκυττάρων, όπως είναι η ιντερλευκίνη-2, ιντερλευκίνη-4, η ιντερφερόνη κ.α.

- Η τρίτη ομάδα περιλαμβάνει τις προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες οι οποίες είναι απαραίτητες για την έναρξη και διαιώνιση της φλεγμονής. Οι βασικότερες προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες που συμμετέχουν στη διαδικασία της αρθρικής φλεγμονής, των οστικών διαβρώσεων και της οστεοπόρωσης, γενικευμένης και περιαρθρικής, στη ρευματοειδή αρθρίτιδα είναι ο TNF-α (παράγοντας νέκρωσης των όγκων) και η ιντερλευκίνη-1. Ο TNF-α, που παράγεται από τα μακροφάγα και τα Τ-λεμφοκύτταρα επάγει την έκφραση του RANKL στους οστεοβλάστες και μέσω αυτού προάγει τη στρατολόγηση και την ωρίμανση πρόδρομων οστεοκλαστών ενώ ταυτόχρονα αυξάνει τον αριθμό και τη δραστηριότητα των ωρίμων οστεοκλαστών (Boyce and Xing, 2007, Hofbauer and Schopper, 2004).

- Τέλος, η τέταρτη κατηγορία περιλαμβάνει τις αντιφλεγμονώδεις κυτταροκίνες που ελέγχουν (καταστέλλουν) τη δράση των κυτταροκινών της προηγούμενης ομάδας, όπως ο TGF-β (αυξητικός παράγοντας μετασχηματισμού) και η ιντερφερόνη-10.

2. ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Η παθογένεια της οστικής νόσου στα αυτοάνοσα νοσήματα είναι πολυπαραγοντική. Για παράδειγμα, η ρευματοειδής αρθρίτιδα είναι ένα προοδευτικά εξελισσόμενο νόσημα του συνδετικού ιστού, χαρακτηριζόμενο από υμενίτιδα που οδηγεί σταδιακά στην καταστροφή και παραμόρφωση των αρθρώσεων. Η προσβολή των οστών στη ρευματοειδή αρθρίτιδα εκδηλώνεται με οστικές διαβρώσεις και οστεοπόρωση. Η οστεοπόρωση παρουσιάζεται σε δύο μορφές:

α) περιαρθρική οστεοπόρωση γύρω από τις φλεγμαίνουσες αρθρώσεις, το οποίο είναι χα-

ρακτηριστικό εύρημα της πρώιμης νόσου.

β) γενικευμένη οστεοπόρωση - οστεοπενία, η οποία οδηγεί σε αύξηση του κινδύνου σπονδυλικών και μη σπονδυλικών καταγμάτων (Σφυρόερα, 2007).

Η οστεοπόρωση στη ρευματοειδή αρθρίτιδα εκτός από τους παράγοντες κινδύνου της πρωτοπαθούς οστεοπόρωσης, μπορεί να είναι επακόλουθο τριών σοβαρών παραγόντων: 1) της φλεγμονής, 2) της χορήγησης κορτικοστεροειδών και 3) της ακινητοποίησης (Haugeberg et al, 2003).

Πρόσφατες μελέτες αποδεικνύουν ότι εκτός από τους παράγοντες κινδύνου της πρωτοπαθούς οστεοπόρωσης, στην οστική απώλεια που παρατηρείται στα αυτοάνοσα νοσήματα κυρίαρχο ρόλο διαδραματίζουν οι προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες διαμέσου του συστήματος οστεοπροτεγερίνης (OPG), γνωστής ως συνδέσμου του ενεργοποιητή του πυρηνικού παράγοντα NF- κ B ligand (RANKL) (Vis et al, 2006, Λυρίτης, 2007).

Ο RANKL είναι μια διαμεμβρανική, συνδεδεμένη πρωτεΐνη, η οποία παράγεται από τους οστεοβλάστες και αποτελεί τον παράγοντα κλειδί για την ενεργοποίηση και διαφοροποίηση των οστεοκλαστών (Goldring and Gravallese, 2000). Ο υποδοχέας του RANKL, γνωστός ως RANK, εκφράζεται στην επιφάνεια των προδρόμων κυττάρων των οστεοκλαστών και μέσω αυτού ασκείται η δράση του RANKL, δηλαδή η στρατολόγηση και η διαφοροποίηση σε ώριμες οστεοκλάστες. Το σύστημα RANK-RANKL ανταγωνίζεται ένας διαλυτός υποδοχέας, η οστεοπροτεγερίνη (OPG), η οποία συνδέεται με τον RANK και εξουδετερώνει τη δράση του RANKL. Ο μηχανισμός αυτός εμπλέκεται τόσο στη δημιουργία των οστικών διαβρώσεων, όσο και στην οστεοπόρωση των αυτοάνοσων νοσημάτων. Συγκεκριμένα, στον αρθρικό υμένα και το αρθρικό υγρό ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα ανιχνεύονται τόσο ο RANKL, ο RANK, όσο και η οστε-

οπροτεγερίνη. Στη ρευματοειδή αρθρίτιδα παρατηρείται αφενός μεν αύξηση της παραγωγής του RANKL, αφετέρου μειωμένη παραγωγή της οστεοπροτεγερίνης. Η σχέση RANKL/OPG είναι πολύ αυξημένη στο αρθρικό υγρό ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα, σε σχέση με ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα, γεγονός που συνδέεται άμεσα με τη βαρύτητα των αρθρικών διαβρώσεων στη ρευματοειδή αρθρίτιδα (Haynes et al, 2001).

3. ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΙ ΟΣΤΕΟΠΩΡΩΣΗ

Η θεραπευτική αντιμετώπιση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας γνώρισε σημαντική πρόοδο τα τελευταία χρόνια, με τη χρήση βιολογικών παραγόντων που έχουν στόχο είτε τον παράγοντα νέκρωσης των όγκων (anti-TNF- α) είτε τον ανασυνδυασμένο υποδοχέα της ιντερλευκίνης-1 (anti-IL-1R). Οι στοχευμένες θεραπείες οδηγούν σε σημαντική βελτίωση της κλινικής εικόνας, της λειτουργικής ικανότητας, των δεικτών ποιότητας ζωής των ασθενών, ενώ παράλληλα αναστέλλουν ή επιβραδύνουν και τις οστικές αρθρικές διαβρώσεις. Η δράση τους φαίνεται ότι ασκείται κυρίως μέσω της μείωσης της παραγωγής του RANKL, παρά μέσω της αύξησης της σύνθεσης της OPG (Moreland et al, 1999, Maini et al, 1998, Keystone et al, 2002).

Ο αριθμός των μελετών για τη δράση των βιολογικών παραγόντων στην οστεοπόρωση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας είναι περιορισμένος. Σε τρεις πρόσφατες μελέτες συγκρίνοντας ασθενείς που έλαβαν μεθοτρεξάτη και anti-TNF- α παράγοντα (infliximab) με ασθενείς που έλαβαν μόνο μεθοτρεξάτη για ένα χρόνο, παρατηρήθηκε διατήρηση της οστικής πυκνότητας στο ισχίο και στην ΟΜΣΣ στην ομάδα με βιολογικό παράγοντα συγκριτικά με την ομάδα της μεθοτρεξάτης, όπου παρατηρήθηκε σημαντική οστική απώλεια 2,5% και 3,9% αντιστοίχως. Επίσης μειώθηκαν σημαντικά οι δείκτες

οστικής απορρόφησης (CTX ορού) ενώ σημαντική αύξηση παρουσίασαν οι δείκτες οστικής παραγωγής (οστεοκαλσίνη-PINP) στην ομάδα με anti-TNF- α . Ο παράγοντας RANKL κατά τη διάρκεια χορήγησης του βιολογικού παράγοντα παρουσίασε γραμμική μείωση. Σημαντική παρατήρηση ήταν ότι το θετικό αυτό αποτέλεσμα στην οστική πυκνότητα παρατηρήθηκε και στους ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία (Chopin et al, 2008).

Ο λόγος RANKL/OPG φαίνεται να είναι σημαντικός προγνωστικός δείκτης των οστικών διαβρώσεων, ενώ η βελτίωση του λόγου των δεικτών οστικής παραγωγής/απορρόφησης υποδεικνύει τη θετική δράση του infliximab στον οστικό μεταβολισμό σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (Σφυρό-ερα, 2009).

4. ΣΥΝΥΠΑΡΞΗ ΕΥΡΗΜΑΤΩΝ ΠΟΛΛΩΝ ΝΟΣΩΝ ΣΤΟ ΙΔΙΟ ΑΤΟΜΟ

Ένα άλλο χαρακτηριστικό που έχουν τα αυτοάνοσα νοσήματα είναι η συνύπαρξη στο ίδιο άτομο ευρημάτων πολλών νόσων, όπως η λεύκη, η θυρεοειδίτιδα Hashimoto και η ελκώδης κολίτιδα. Τα ευρήματα τα οποία συνηγορούν υπέρ οστικής νόσου σε αυτούς τους ασθενείς είναι η οστεοπενία ή οστεοπόρωση στην ΟΜΣΣ-Ισχίο και ο αυξημένος οστικός μεταβολισμός (εκτιμώντας το δείκτη οστικής απορρόφησης NTX). Η αυξημένη οστική απορρόφηση μπορεί να είναι επακόλουθο της φλεγμονής αλλά και άλλων επιβαρυντικών παραγόντων όπως η χρόνια χορήγηση θυροξίνης ή οι διαταραχές της εντερικής απορρόφησης εξαρτώμενες από την ενεργή ή μη φάση της ελκώδους κολίτιδας.

Τα αποτελέσματα διαφόρων μελετών σχετικά με τη δράση της χρόνιας χορήγησης θυροξίνης σε υποθυρεοειδικούς ασθενείς είναι αντικρουόμενα. Υπάρχουν ενδείξεις από διάφορες μελέτες ότι εάν η χορήγηση θυροξίνης είναι μικρότερη από 2,5μg/Kg βάρους σώματος ημερη-

σίως και τα επίπεδα της TSH βρίσκονται στα κατώτερα φυσιολογικά όρια δεν παρατηρείται καμία αρνητική δράση στα οστά (Heijckmann et al, 2005).

Η διαταραχή στον οστικό μεταβολισμό και η εμφάνιση οστεοπόρωσης είναι γνωστό ότι αποτελούν επιπλοκές της φλεγμονώδους νόσου του εντέρου. Η επίπτωση της οστεοπόρωσης ποικίλει σε διάφορες μελέτες από 2-30% και της οστεοπενίας από 40-50%. Όσον αφορά την επίπτωση καταγμάτων σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα, υπάρχει μικρός αριθμός μελετών με αντικρουόμενες απόψεις (Rodriguez-Bores et al, 2007).

Μια συγκριτική μελέτη κατέδειξε αυξημένο κίνδυνο κατάγματος σε γυναίκες με νόσο του Crohn αλλά όχι σε άνδρες με Crohn και σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα. Μία άλλη συγκριτική μελέτη κατέδειξε παρόμοια συχνότητα καταγμάτων μεταξύ ασθενών με ελκώδη κολίτιδα και την ομάδα ελέγχου. Αντιθέτως σε μία παλαιότερη προοπτική μελέτη ενώ δεν παρατηρήθηκε μεγάλη μείωση της οστικής πυκνότητας στο ισχίο και στην ΟΜΣΣ, ο κίνδυνος εμφάνισης κατάγματος στο ισχίο ήταν 86% σε ασθενείς με νόσο του Crohn και 40% σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα.

5. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΤΙΚΩΝ ΚΑΤΑΓΜΑΤΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Το πιο συχνό αίτιο δευτεροπαθούς οστεοπόρωσης είναι η από του στόματος λήψη γλυκοκορτικοειδών φαρμάκων, συνήθως στα πλαίσια της θεραπείας παθήσεων του μυοσκελετικού συστήματος, όπως η ρευματοειδή αρθρίτιδα και άλλα αυτοάνοσα νοσήματα (Canalis et al, 2007). Η λήψη κορτιζόνης από του στόματος έχει δυσμενή επίδραση στην οστική παραγωγή, δεδομένου ότι ελαττώνει τη διαφοροποίηση των πρόδρομων οστεοβλαστών σε οστεοβλάστες, ενώ επίσης ελαττώνει τη λειτουργικότητα

των οστεοβλαστών και αυξάνει την απόπτωσή τους (Manolagas, 2000). Ακόμα, αυξάνει τη γένεση και ελαττώνει την απόπτωση των οστεοκλαστών, δρώντας προς όφελος της οστικής απορρόφησης και, τέλος, ελαττώνει τη λειτουργικότητα των οστεοκυττάρων και αυξάνει την απόπτωσή τους. Επίσης ελαττώνεται η γαστρεντερική απορρόφηση, η νεφρική σωληναριακή επαναρρόφηση του Ca και προηγείται δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός λόγω υπερασβεστιουρίας (Manolagas, 2000).

Επιπρόσθετα, η ρευματοειδής αρθρίτιδα, μέσω της έκλυσης κιτοκινών και άλλων παραγόντων φλεγμονής, διευκολύνει την εγκατάσταση τοπικής οστεοπόρωσης παραρθρικά, ενώ προδιαθέτει και σε γενικευμένη οστεοπόρωση λόγω της χαμηλής κινητικότητας και λειτουργικότητας του μυοσκελετικού, αλλά και της χρόνιας λήψης κορτιζόνης (Haugeberg et al, 2003). Σε ασθενείς λοιπόν με αυτοάνοσα νοσήματα (όπως ρευματική πολυμυαλγία, ρευματοειδής αρθρίτιδα κ.α.) ο κίνδυνος οστεοπορωτικών καταγμάτων αυξάνεται και η χειρουργική αντιμετώπιση των καταγμάτων αυτών καθίσταται συχνά δυσχερής (Σταθόπουλος, 2010).

Μεταξύ των οστεοπορωτικών καταγμάτων, εκείνα που ιδίως συσχετίζονται με υψηλή θνησιμότητα, νοσηρότητα και επιβαρύνουν περισσότερο τα εθνικά συστήματα υγείας είναι τα κατάγματα του μηριαίου οστού, που αφορούν στο εγγύς τμήμα (υποκεφαλικά, διατροχαντήρια), ενώ λιγότερο συχνά είναι τα κατάγματα της υποτροχαντηρίου περιοχής και της διαφύσεως (Dennison and Cooper, 2000).

Παραδόξως, τα τελευταία χρόνια πληθαίνουν οι ανακοινώσεις στη διεθνή βιβλιογραφία άτυπων καταγμάτων χαμηλής ενέργειας, υποτροχαντηρίων ή της διάφυσης του μηριαίου οστού, σε οστεοπορωτικές ασθενείς με χρόνια λήψη διφωσφονικών φαρμάκων και ειδικά αλενδρονάτης, τα οποία μάλιστα αναφέρονται να εμφανίζουν υψηλά ποσοστά ψευδάρθρωσης, παρά το γεγονός ότι αντιμετω-

πίζονται χειρουργικά, και συνήθως με εσωτερική οστεοσύνθεση (Odvina et al, 2005, Goh et al, 2007, Lenart et al, 2008, Kwek et al, 2008, Abrahamsen et al, 2009).

Βασικές αρχές της χειρουργικής αντιμετώπισης των καταγμάτων είναι η ανατομική ανάταξη, η σταθερή εσωτερική οστεοσύνθεση, η αψύλαξη της αιμάτωσης με τη χρήση κατά το δυνατόν ατραυματικής τεχνικής καθώς και η πρώιμη ενεργητική κινητοποίηση του ασθενούς (Augat et al, 2005).

Η οστεοπόρωση θεωρείται ότι δυσχεραίνει την πώρωση των καταγμάτων, δεδομένου ότι:

α) η ελαττωμένη οστική αντοχή του οστεοπορωτικού οστού επηρεάζει δυσμενώς τη σταθερότητα της εσωτερικής οστεοσύνθεσης και η αστάθεια είναι βασικός προδιαθεσικός παράγοντας για ψευδάρθρωση,

β) πειραματικά μοντέλα έχουν δείξει ότι οι βίδες που τοποθετούνται σε οστεοπορωτικό οστόν χρειάζονται πολύ μικρότερη εφαρμογή δύναμης για να βγουν σε σχέση με το φυσιολογικό, λόγω και της διαταραχής στην αρχιτεκτονική του σπογγώδους οστού επηρεάζοντας επίσης τη σταθερότητα της οστεοσύνθεσης και προδιαθέτοντας συχνότερα σε χαλάρωση ή αστοχία του υλικού,

γ) η αγγειογένεση στους οστεοπορωτικούς ασθενείς μεγάλης ηλικίας είναι ελαττωμένη, λόγω ηλικιακών μεταβολών στον καταρράκτη της αιμόστασης, στην παραγωγή αυξητικών παραγόντων, αλλά και υποκείμενων βλαβών του ενδοθηλίου των αγγείων,

δ) οι οστεοβλάστες ηλικιωμένων και οστεοπορωτικών ασθενών έχουν ελαττωμένη ικανότητα να αντιδρούν σε μηχανικά ερεθίσματα και επομένως εμφανίζουν δυσχέρεια στον πολλαπλασιασμό τους, αλλά και στην παραγωγή ευοδωτικών παραγόντων της πώρωσης, όπως είναι ο TGF- β (Seebeck et al, 2005).

Πρόσφατα δημοσιευμένες εργασίες επιβεβαιώνουν την ύπαρξη καθυστερημένης πώρωσης σε οστεοπορωτικούς ασθενείς με τυπικά

κατάγματα διάφυσης του μηριαίου που αντιμετώπιστηκαν χειρουργικά (Nikolaou et al, 2009). Μια σημαντική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας που δημοσιεύτηκε το 2008 για την επίδραση της οστεοπόρωσης στην εσωτερική οστεοσύνθεση των καταγμάτων, επισημαίνει τις δυσκολίες να επικυρωθούν στατιστικά τέτοιου είδους συμπεράσματα σε μεγάλες κλινικές μελέτες, λόγω απουσίας μιας ενιαίας μεθοδολογίας στη διάγνωση της οστεοπόρωσης, στην καταγραφή των επιπλοκών και στα κριτήρια ένταξης ασθενών στις μελέτες αυτές, που είναι συνήθως αναδρομικές, τονίζοντας την ανάγκη για περισσότερες προοπτικές μελέτες προς την κατεύθυνση αυτή (Goldahn et al, 2008).

Η επίδραση της εξωγενούς χορήγησης γλυκοκορτικοειδών στην πώρωση των καταγμάτων έχει διερευνηθεί κυρίως με πειραματικά μοντέλα οστεοτομίας σε πειραματόζωα. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η μακρόχρονη λήψη κορτιζόνης είχε ανασταλτικό ρόλο, προδιαθέτοντας σε ψευδάρθρωση, και σε ορισμένες περιπτώσεις φάνηκε να έχει αρνητική επίδραση στην παραγωγή μορφογενετικών πρωτεϊνών (BMP's) με αποτέλεσμα διαταραχή της οστικής παραγωγής αλλά και της ενσωμάτωσης οστικών μοσχευμάτων (Waters et al, 2000).

Η αλενδρονάτη θεωρείται δραστικό φάρμακο για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης, έχει αποδειχθεί ότι ελαττώνει τον κίνδυνο σπονδυλικών και μη σπονδυλικών καταγμάτων, και η χρόνια χρήση της δεν είχε, μέχρι πριν από λίγα χρόνια, συσχετισθεί με αυξημένη ευθραυστότητα των οστών. Σε πειραματόζωα, η λήψη αλενδρονάτης δεν φαίνεται να έχει δυσμενή επίδραση στην πώρωση των καταγμάτων, αφού δεν επηρεάζει την οστική παραγωγή ή την επιμετάλλωση (Peter et al, 1996). Εντούτοις, σε αρκετές περιπτώσεις ασθενών με χρόνια λήψη αλενδρονάτης που υπέστησαν άτυπα οστεοπορωτικά κατάγματα μηριαίου, έχουν πρόσφατα αναφερθεί περιπτώσεις καθυστερημένης πώρωσης ή ψευδάρθρωσης παρά τη χει-

ρουργική θεραπεία. Η ακριβής αιτιολογία δεν είναι γνωστή και ανάμεσα στους προτεινόμενους μηχανισμούς αναφέρονται συχνότερα η υπερβολική καταστολή του ρυθμού οστικής ανακατασκευής (σε συνδυασμό και με τη λήψη κορτιζόνης σε κάποιους ασθενείς) και η αποσύζευξη μεταξύ οστικής απορρόφησης και παραγωγής (Odvin et al, 2005, Goh et al, 2007, Somford et al, 2009).

6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

1. Οι ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα παρουσιάζουν διπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης οστικής απώλειας ή οστεοπόρωσης λόγω της φλεγμονής, της ακινητοποίησης και της λήψης κορτικοστεροειδών.

2. Η χορήγηση βιολογικών παραγόντων φαίνεται να έχει θετικό αποτέλεσμα στον οστικό μεταβολισμό ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα, διότι μειώνουν την οστική απώλεια, και άρα μειώνουν τον κίνδυνο εμφάνισης οστεοπόρωσης και οστεοπορωτικού κατάγματος.

3. σε ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα, η αντιμετώπιση πρέπει να είναι άμεση με χορήγηση αντιοστεοκλαστικής αγωγής, ασβεστίου και βιταμίνης D, διότι ο κίνδυνος κατάγματος είναι αυξημένος λόγω της οστεοπενίας και του αυξημένου ρυθμού οστικής ανακατασκευής, ο οποίος μπορεί να είναι αποτέλεσμα της δράσης των προφλεγμονωδών κυτταροκινών στα οστικά κύτταρα.

Abstract

Autoimmune diseases and osteoporosis

Zidrou Ch., Kyriakidis A.

The effects of autoimmune diseases and especially of rheumatoid arthritis on bone include structural joint damage (erosions) and osteoporosis. Osteoporosis in rheumatoid arthritis

is characterized by a complexity of risk factors, including primary osteoporosis risk factors in addition to inflammation, immobilization and use of corticosteroids. T-cell activation in rheumatoid arthritis enhances the ratio of RANKL to Osteoprotegerin (OPG) and, thus, promotes osteoclastogenesis, accelerates bone resorption and induces bone loss. Biologic therapies targeting various markers of inflammation and bone cell activities are more effective at inhibiting the progression of structural joint damage, reducing the signs and symptoms and improving physical function in patients with active rheumatoid arthritis. In patients who have been diagnosed as having autoimmune disease and especially rheumatoid arthritis, the incidence of osteoporotic fractures was found to be increased and their surgical treatment difficult.

Key-words: autoimmune diseases, rheumatoid arthritis, osteoporosis, osteoprotegerin/RANK/RANKL, biologic treatment.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. **Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R:** Subtrochanteric and diaphyseal femur fractures in patients treated with alendronate: a register-based national cohort study. *J Bone Miner Res* 2009, 24(6): 1095-1101.
2. **Augat P, Simon U, Liedert A, Claes L:** Mechanics and mechano-biology of fracture healing in normal and osteoporotic bone. *Osteoporosis Int* 2005, 16: S36-S43.
3. **Boyce BF, Xing L:** Biology of RANK, RANKL and Osteoprotegerin. *Arthritis Research and Therapy* 2007, 9(Suppl.1), S1, 1-7.
4. **Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian JP:** Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporosis Int* 2007, 18:1319-1328.
5. **Chopin F, Garnero P, Le Henanff A, et al :** Long-term effects of infliximab on bone and cartilage turnover markers in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008, 67:353-357.
6. **Dennison E, Cooper C:** Epidemiology of osteoporotic fractures. *Horm Res* 2000, 54: 58-63.
7. **Goh SK, Yang KY, Koh JS, et al:** Subtrochanteric insufficiency fractures in patients on alendronate therapy: a caution. *J Bone Joint Surg (Br)* 2007, 89-B: 349-353.
8. **Goldahn J, Suhm N, Goldahn S et al:** Influence of osteoporosis on fracture fixation-a systematic literature review. *Osteoporosis Int* 2008, 19:761-722.
9. **Goldring SR, Gravalesse EM:** Mechanisms and bone loss in inflammatory arthritis. Diagnostics and therapeutic implications. *Arthritis Res* 2000, 2: 31-39.
10. **Haugeberg G, Ragnhild E, Orstavik et al:** Effects of rheumatoid arthritis on bone. *Curr Opin in Rheumatology* 2003, 15: 469-475.
11. **Haynes DR, Crotti TN, Loric M et al :** Osteoprotegerin and RANKL regulate osteoclast formation by cells in the human rheumatoid arthritis joint. *Rheumatology* 2001, 40: 623-629.
12. **Heijckmann AC, Huijberts MS, Geusens P, et al :** Hip bone mineral density, bone turnover and risk of fracture in patients on long-term suppressive L-Thyroxine therapy for differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol* 2005, 153(1): 23-29.
13. **Hofbauer LC, Schopper M:** Clinical implications of the Osteoprotegerin/RANKL/RANK system for bone and vascular disease. *JAMA* 2004, 292: 490-495.
14. **Keystone F, Kavanaugh AF, Sharp J, et al:** Adalimumab a fully human anti-TNFα monoclonal antibody inhibits the progression of structural joint damage in patients

- with active RA despite concomitant methotrexate therapy. *Arthritis and Rheum* 2002, 41: 1552-1563.
15. **Kwek EBK, Koh JSB, Howe TS:** More on atypical fractures of the femoral diaphysis. *N Engl J Med* 2008, 359: 316-318.
 16. **Lenart BA, Lorch DG, Lane JM:** Atypical fractures of the femoral diaphysis in postmenopausal women taking alendronate. *N Engl J Med* 2008, 358: 1304-1306.
 17. **Λυρίτης Γ:** Οστική παραγωγή και ρύθμιση της. *Μεταβολικά νοσήματα των Οστών*, 4^η Έκδοση, Αθήνα, 2007, σελ.57-66.
 18. **Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, et al:** Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate on rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheum* 1998, 41: 1552-1563.
 19. **Manolagas SC:** Corticosteroids and Fractures: A close encounter of the third cell kind. *J Bone Miner Res* 2000, 15(6): 1001-1005.
 20. **Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW et al:** Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 1999, 138:478-483.
 21. **Odvin CV, Zerwekh JE, Rao DS et al :** Severely suppressed bone turnover: A potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol* 2005, *Metab* 90: 1294-1301.
 22. **Peter CP, Cook WO, Nunamaker DM et al:** Effect of alendronate on fracture healing and bone remodeling in dogs. *J Orthop Res* 1996, 14(1): 74-79.
 23. **Rodriguez-Bores L, Barahona-Garrido J, Yamamoto-Furusho JK:** Basic and clinical aspects of osteoporosis in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2007, 13(46): 6156-6165.
 24. **Seebeck J, Goldhahn J, Morlock MM (2005).** Mechanical behaviour of screws in normal and osteoporotic bone. *Osteoporos Int* 16:S107-S111.
 25. **Somford MP, Draijer FW, Thomassen BJW, et al:** Bilateral fractures of the femur diaphysis in a patient with rheumatoid arthritis on long-term treatment with alendronate: clues to the mechanism of increased bone fragility. *J Bone Miner Res* 2009, 24(10): 1736-1740.
 26. **Σταθόπουλος Κ:** Αυτοάνοσα νοσήματα και οστική νόσος. *Σκελετική Υγεία*, 2010, τόμος 9^{ος}, τεύχος 1^ο, σελ. 29-31.
 27. **Σφυρόερα Αικ:** Αυτοάνοσα νοσήματα και οστική νόσος. *Σκελετική Υγεία*, 2007, τόμος 6^{ος}, τεύχος 4^ο, σελ.136-137.
 28. **Σφυρόερα Αικ:** Δευτεροπαθή αίτια μειωμένης οστικής μάζας και ποιοτικής διαταραχής του οστού. *Σκελετική* 2009, *Υγεία*, τόμος 8^{ος}, τεύχος 2^ο, σελ.72-73.
 29. **Σφυρόερα Αικ:** Αυτοάνοσα νοσήματα και οστική νόσος. *Σκελετική Υγεία*, 2010, τόμος 9^{ος}, τεύχος 1^ο, σελ.28-29.
 30. **Vis M, Havaardsholm EA, Haugeberg G, et al:** Evaluation of bone mineral density, bone metabolism, osteoprotegerin and receptor activator of the NFkB ligand levels during treatment with infliximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006, 65: 1495-1499.
 31. **Waters RV, Gamradt SC, Asnis P et al:** Systemic corticosteroids inhibit bone healing in a rabbit ulnar osteotomy model. *Acta Orthopedica* 2000, 71(3): 316-321.

