



ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ

ΑΣΚΛΗΠΕΙΟ ΒΟΥΛΑΣ



Παρουσίαση Κλινικής Περίπτωσης

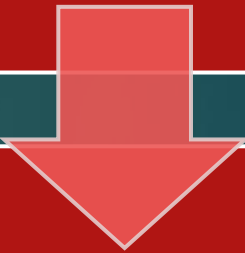
Ασθενής με RA και AFF

Συσχέτιση Διφωσφονικών & Άτυπων Καταγμάτων

Μηριαίου Οστού

Τζάνης Προκόπιος

Γυναίκα 74 ετών με
Ορο(+) Ρευματοειδή Αρθρίτιδα από 15ετίας,
Οστεοπόρωση με οστεοπορωτικά κατάγματα ΘΜΣΣ
ΑΥ, ΓΟΠ, VZV λοίμωξη και μεθερπητική νευραλγία Θ10



Φαρμακευτική αγωγή:
Infiximab 200mg/8wks, Leflunomide 10mg,
Methylprednisolone 8 mg, αναλγητικά και PPIs



Ανεπιθύμητες Ενέργειες: MTX , Κυκλοσπορίνη



Οστεοπόρωση με σπονδυλικά κατάγματα ΘΜΣΣ

Φαρμακευτική αγωγή:

- ▶ Ca/Vit D
- ▶ Ζολεδρονικό Οξύ i.v. (3 ετη)
2016-2018
- Διφωσφονικά p.os (5 έτη)
2011-2016

R

01.2018: αναφέρει ήπιο άτυπο άλγος
ΔΕ ισχίου χωρίς ενεργότητα της νόσου

02.2018: προσέρχεται με οξύ άλγος
στην περιοχή του ΔΕ ισχίου χωρίς
κάκωση

Σε α/α αναδείχθηκε κάταγμα της
διάφυσης του μηριαίου

Η ασθενής αντιμετωπίστηκε χειρουργικά με
ενδομυελική ήλωση και κινητοποιήθηκε

10.06.2018 έναρξη αγωγής με τεριπαρατίδη



Στις 20.11.2018 προσέρχεται στα ΤΕΠ
αιτιώμενη άλγος στο ΔΕ ισχίο

► Νέα α/α ισχίου ανέδειξε θραύση του
ήλου



Η ασθενής υποβλήθηκε σε επέμβαση
αφαίρεσης του παλαιού και
τοποθέτησης νέου μακρού ήλου



Άτυπα Κατάγματα Μηριαίου (AFF)

- ▶ Συμβαίνουν στη **διάφυση** του μηριαίου
- ▶ Έχουν **ειδική κλινική & ακτινολογική εικόνα**
- ▶ Σχετίζονται με κατάγματα από stress

Thompson et al.. Bone Joint J. 2012;94-B:385–90

Shane et al. AFF task force report. J Bone Miner Res. 2014;29:1–23



Κριτήρια AFF

American Society for Bone & Mineral Research (ASBMR) 2014

Μείζονα χαρακτηριστικά	Ελάσσονα χαρακτηριστικά
Απουσία ή χαμηλής ενέργειας τραύμα	Γενικευμένη πάχυνση φλοιού της διάφυσης
Εγκάρσιος προσανατολισμός του # που μπορεί να γίνει λοξός κατά την πορεία	Πρόδρομα συμπτώματα: άλγος στο μηρό ή στη βουβωνική χώρα
Επέκταση και στους δύο φλοιούς στα πλήρη # ή περιορισμός στον έξω φλοιό στα ατελή #	Αμφοτερόπλευρα πλήρη ή ατελή # της διάφυσης του μηριαίου
Μη ή ελάχιστα συντριπτικό	Καθυστερημένη πόρωση
Τοπική πάχυνση του έξω φλοιού στην περιοχή του κατάγματος	

Για να τεθεί η διάγνωση:

- το κάταγμα πρέπει να βρίσκεται κάτω από τον ελάσσων τροχαντήρα και πάνω από την υπερκονδύλια περιοχή
- να υπάρχουν **4 από τα 5 μείζονα** χαρακτηριστικά

Τα ελάσσονα χαρακτηριστικά δεν είναι απαραίτητα για τη διάγνωση, αλλά καθώς σχετίζονται συχνά με τα AFF υποστηρίζουν τη διάγνωση

Κριτήρια αποκλεισμού θεωρούνται:

τα κατάγματα του αυχένα, τα διατροχαντήρια με επέκταση στη διάφυση, τα περιπροθετικά κατάγματα και τα κατάγματα που σχετίζονται με κακοήθεια

R

Η ασθενής παρουσιάζει:

- ✓Κάταγμα χωρίς τραύμα
- ✓Εγκάρσια καταγματική γραμμή που επεκτείνεται και στους δύο φλοιούς
- ✓Μη συντριπτικό κάταγμα
- ✓Πάχυνση έξω φλοιού
- ✓Πρόδρομο άλγος στο μηρό
- ✓Καθυστερημένη πόρωση

AFF καθώς πληροί 5/5 μείζονα & 2/4 ελάσσονα χαρακτηριστικά

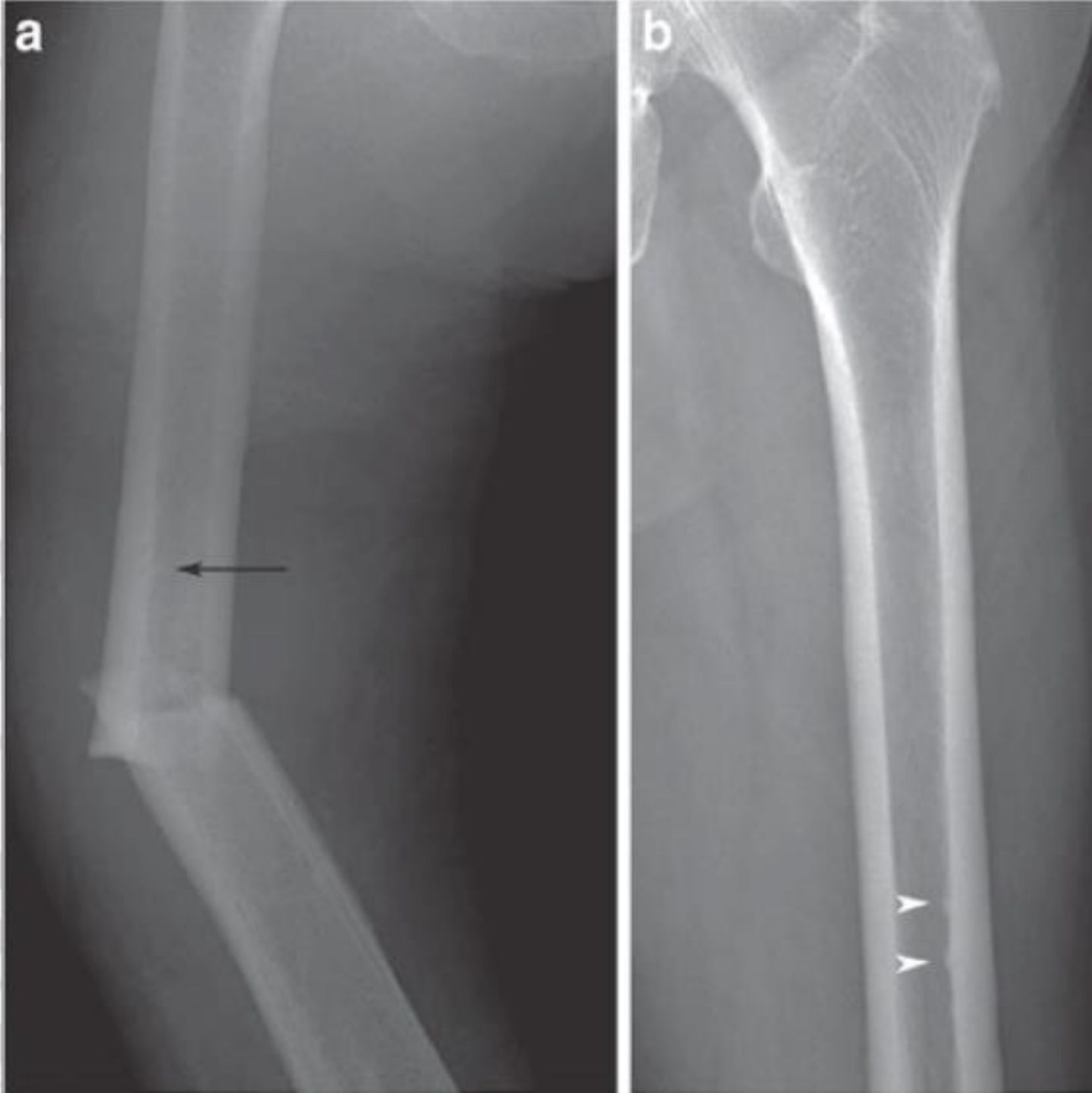


Πόνος είναι συχνός και μπορεί να προηγείται 1 εβδομάδα έως και 2 έτη της εμφάνισης AFF

Αλλοιώσεις όπως **πάχυνση φλοιού** ή **ατελές AFF** μπορεί να υπάρχουν και στο έτερο μηριαίο

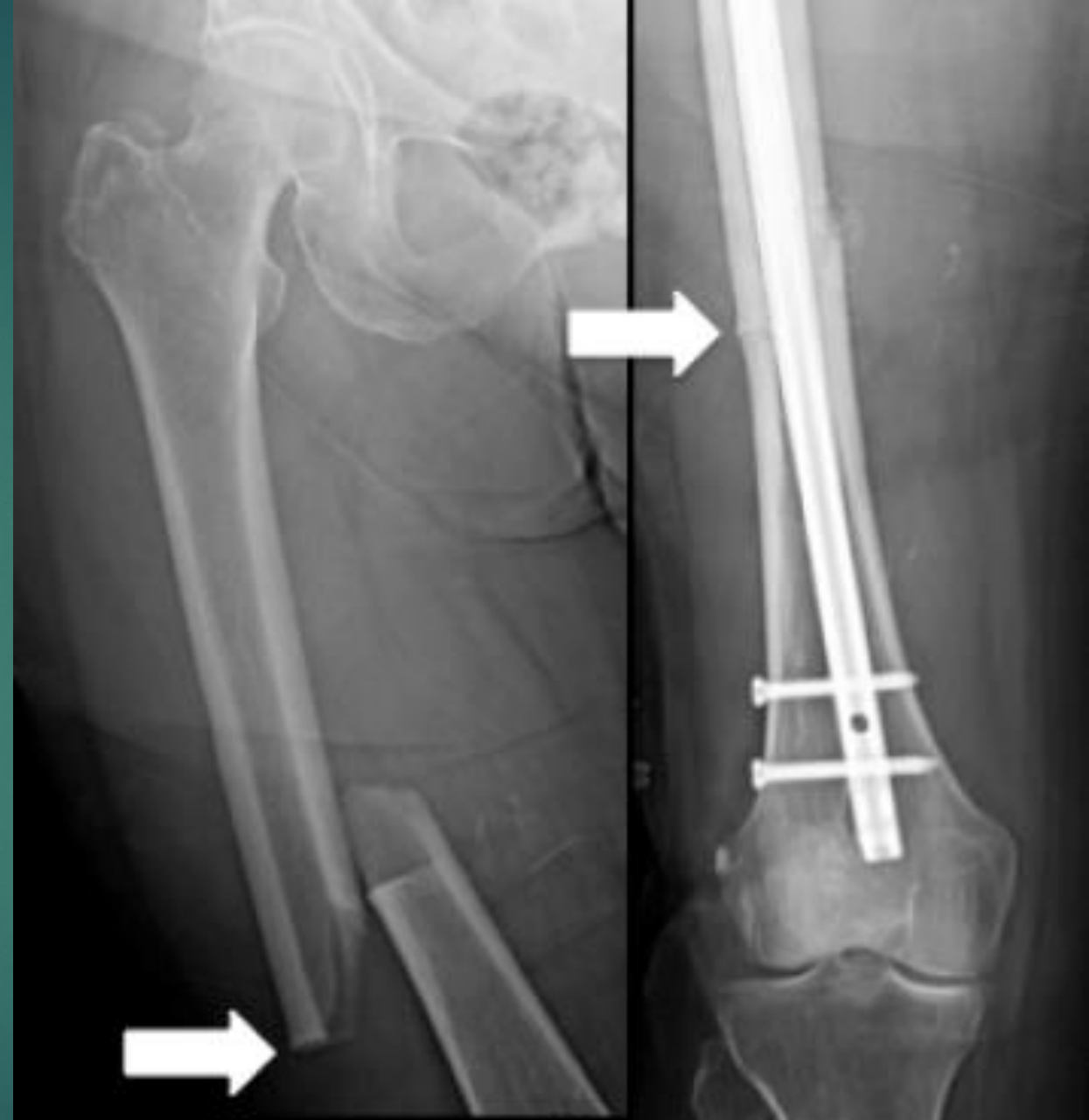
Ετερόπλευρο κάταγμα στο 28%

Shane et al.: J Bone Miner Res. 2014;29:1–23
Audran et al. Joint Bone Spine 2011;78(6):568-71



Ακτινολογική εικόνα AFF

- ▶ Εγκάρσια καταγματική γραμμή στο σημείο εκκίνησης στον έξω φλοιό
- ▶ Το κάταγμα μπορεί να γίνει λοξό κατά την πορεία του
- ▶ Περιοστική πάχυνση στον έξω φλοιό
- ▶ Ελάχιστα ή καθόλου συντριπτικό
- ▶ Μπορεί να υπάρχει διάχυτη πάχυνση του φλοιού



Η οστεοπόρωση και τα κατάγματα που προκαλεί αποτελούν το δεύτερο σημαντικότερο πρόβλημα υγείας του γενικού πληθυσμού με υψηλό κόστος αντιμετώπισης, και σημαντική μείωση της ποιότητας ζωής των ασθενών

Τα διφωσφονικά άλατα (BPs) και η δενοσουμάμπη αποτελούν την κύρια φαρμακευτική αντιμετώπισης τ

Ωστόσο, τα τελευταία χρόνια πολλές μελέτες έχουν αναδείξει τη συσχέτιση της μακροχρόνιας χορήγησης τους με την εμφάνιση άτυπων καταγμάτων του μηριαίου οστού

Thompson et al. Bone Joint J. 2012;94-B:385–90

Aspenberg P. Denosumab and atypical femoral fractures. Acta Orthop. 2014;85:1

Shane et al. AFF task force report. J Bone Miner Res. 2014;29:1–23



Τα AFF σύμφωνα με τον FDA θεωρούνται σπάνια κατάγματα

Αποτελούν το 0,8-1,1% των καταγμάτων μηριαίου

- ▶ 0,9 AFF ανά 100.000 ανθρωπο-έτη χωρίς την χρήση BP
- ▶ 3,2-50 AFF ανά 100.000 ανθρωπο-έτη σε χρήση BP <5έτη
- ▶ 113 AFF ανά 100.000 ανθρωπο-έτη σε χρήση BP >5έτη

Schilcher J, et al. Bisphosphonate use and atypical fractures of the femoral shaft. N Engl J Med 2011; 364(18):1728-37

Shane et al. AFF task force report. J Bone Miner Res. 2014;29:1-23

Starr et al . Current Understanding of Epidemiology, Pathophysiology, and Management of Atypical Femur Fractures. Curr Osteopor Rep 2018 Aug;16(4):519-529

Giusti A, et al. Atypical fractures and bisphosphonate therapy: a cohort study of patients with femoral fracture with radiographic adjudication of fracture site and features. Bone 2011;48:966-71

Παθογενετικός Μηχανισμός

Η μακροχρόνια αντι-οστεοκλαστική αγωγή (BPs, anti-RANKL) καταστέλλει το ρυθμό οστικής εναλλαγής, με αποτέλεσμα τη συσσώρευση ρωγμών (μικροκατάγματα) που αδυνατεί το οστό να επιδιορθώσει.

Μικροκατάγματα σε περιοχές με αυξημένα φορτία εφελκυσμού και ιδιαίτερη γεωμετρία, όπως το μηριαίο οστό, οδηγούν σε AFF

Η καταστολή της οστικής εναλλαγής οδηγεί σε αυξημένη επιμετάλλωση, ομοιογένεια και αλλαγή στην κολλαγονική σύσταση με αποτέλεσμα το οστό να καθίσταται σκληρότερο, περισσότερο "γερασμένο" και εύθραυστο

 **Διακοπή των BPs 70% μειώνει τον κίνδυνο για AFF ήδη από το 1^ο έτος**

Thompson et al. Bone Joint J. 2012;94-B:385-90

Shane et al. AFF task force report. J Bone Miner Res. 2014;29:1-23

Starr et al. Curr Osteopor Rep 2018 Aug;16(4):519-529

Selga et al. Osteoporos Int 2016;27(2):827-32

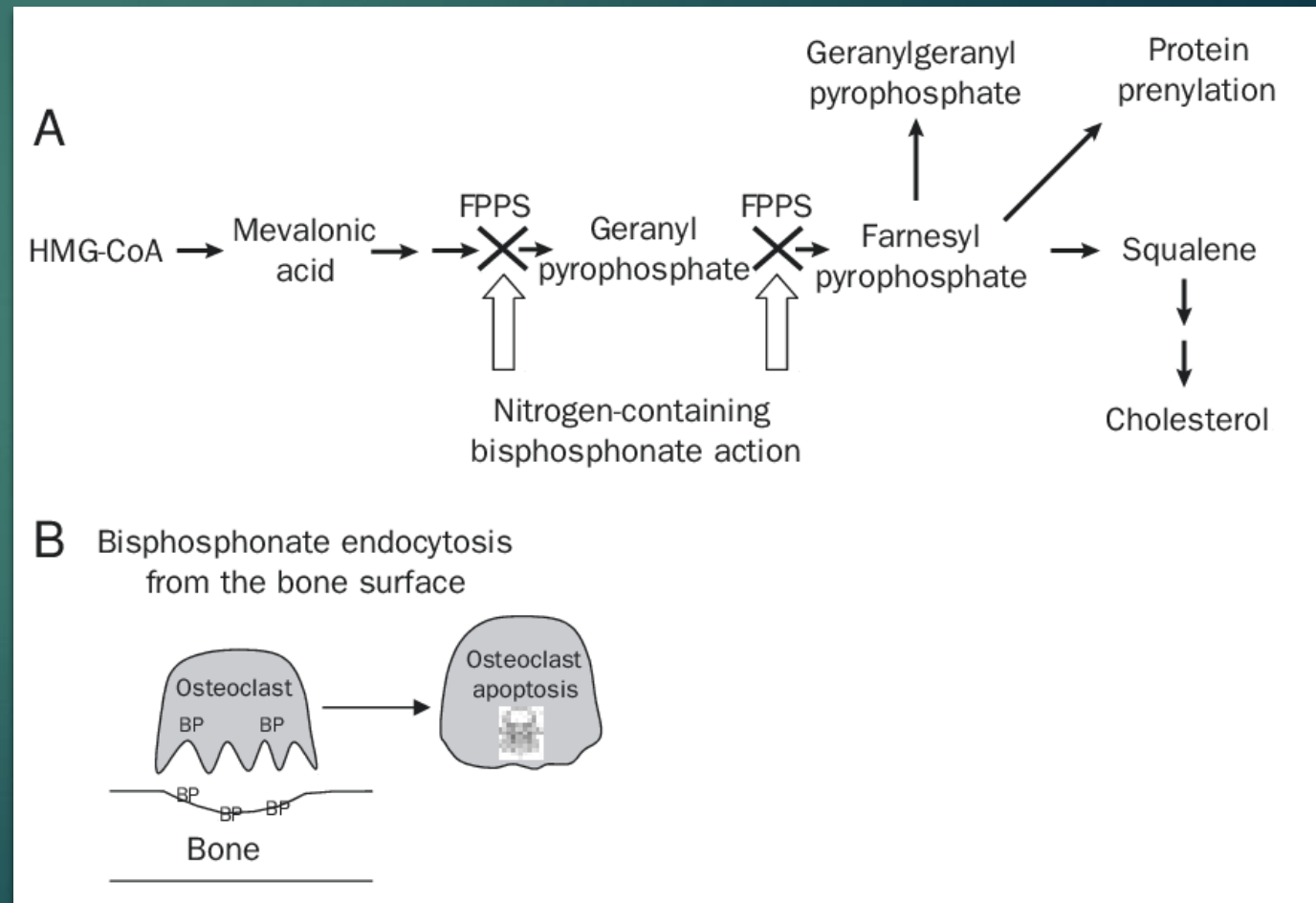
Παράγοντες κινδύνου Εμφάνισης AFF υπό BPs

- ▶ Αγωγή με γλυκοκορτικοειδή
- ▶ Αυτοάνοσα νοσήματα (→ κυρίως ατελή κατάγματα)
- ▶ Ασιατική καταγωγή
- ▶ Γεωμετρία κάτω άκρου

* Γενετική Προδιάθεση

Γενετική Προδιάθεση

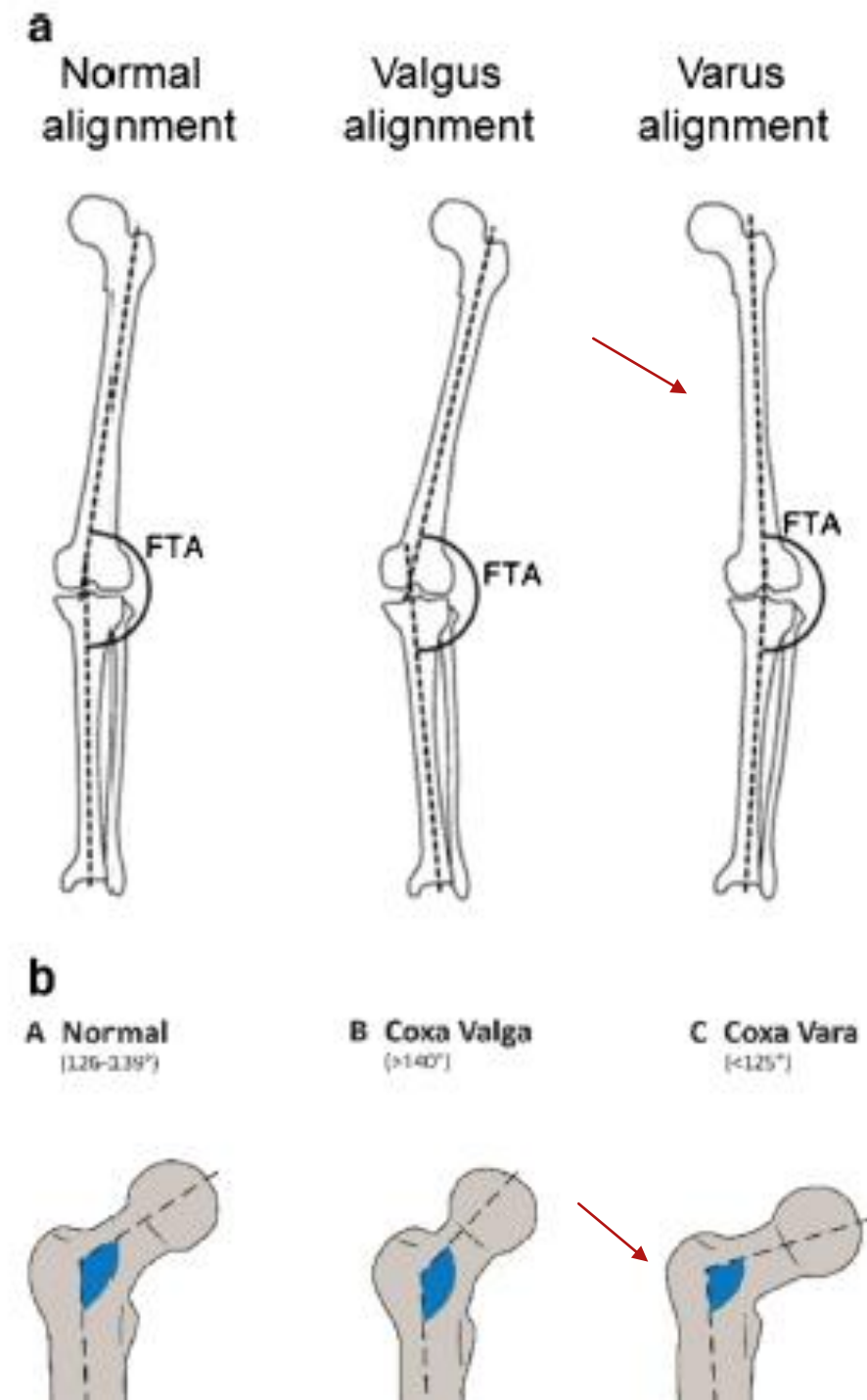
Μετάλλαξη στο γονίδιο της συνθετάσης του geranylgeranyl pyrophosphate στο χρωμόσωμα 1 (GGPS) η οποία συμμετέχει στην οδό του μεβαλονικού όπου δρουν τα BPs για την αναστολή των οστεοκλαστών



Starr et al . Curr Osteopor Rep 2018;16(4):519-529
Roca-Ayats N et al.. N Engl J Med 2017;376:1794–1795
Drake M. et al Mayo Clin Protoc 2008; 83: 1032-45

Γεωμετρία μηριαίου οστού

Η αυξημένη έξω κυρτότητα και η μειωμένη αυχeno-διαφυσσιαία γωνία του μηριαίου οδηγούν σε αύξηση των δυνάμεων που ασκούνται στον φλοιό του οστού και προδιαθέτουν για εμφάνιση AFF



Ανίχνευση AFF

❖ **DXA** με σάρωση του μηριαίου περιφερικότερα του ελάσσονος τροχαντήρα (15-22εκ) είναι χρήσιμη στην ανίχνευση της τοπικής περιοστικής αντίδρασης σε πρώιμο στάδιο AFF, αλλά και στην παρακολούθηση ασθενών σε μακροχρόνια θεραπεία με BPs για πιθανά επικείμενα AFF, και ιδιαίτερα σε ασθενείς με πρόδρομα συμπτώματα

❖ **MRI**

❖ **Bone Scan**

*Starr et al . Curr Osteopor Rep 2018 ;16(4):519-529
McKenna et al..J Clin Densitom. 2013;16(4):579-83
Khan et al . Can Assoc Radiol J 2015;66(2):102-7*

MRI

- ▶ Μεγαλύτερη ειδικότητα και ευαισθησία στην αναγνώριση AFF
- ▶ Αναγνωρίζει εντοπισμένο οστικό οίδημα και πάχυνση του φλοιού
- ▶ Σημαντική θέση στην παρακολούθηση AFF



Bone Scan

- ▶ Συγκέντρωση ραδιοφαρμάκου στην περιοχή πάχυνσης του έξω φλοιού
- ▶ Μπορεί να αναδείξει πρώιμα ατελή AFF
- ▶ Ασθενείς με θετικά ευρήματα σε DXA που μπορούν ψευδώς να αποδοθούν ως AFF έχουν αρνητικό Bone scan



Συντηρητική Αντιμετώπιση AFF

- ▶ Διενέργεια MRI σε ασθενείς με μακροχρόνια χρήση BPs και εμφανή πάχυνση του φλοιού σε α/α
- ▶ Διακοπή BPs με την διάγνωση AFF
- ▶ Έλεγχος του μεταβολισμού του Ca και υποκατάσταση VitD/Ca όπου χρήζει
- ▶ Αποφυγή φόρτισης του άκρου
- ▶ Έναρξη αγωγής με τεριπαρατίδη
- ▶ Έλεγχος έτερου μηριαίου οστού

- 
- ▶ Η άμεση έναρξη αγωγής με teriparatide έχει δείξει μεγαλύτερη βελτίωση της ακτινολογικής εικόνας σε σχέση με την καθυστερημένη έναρξη
 - ▶ Η ανάγκη επανέναρξης αντι-οστεοκλαστικής αγωγής μετά την teriparatide θα πρέπει να εξατομικεύεται στον κάθε ασθενή και να γίνεται με μεγάλη προσοχή για την πιθανότητα επανεμφάνισης AFF στο ίδιο άκρο ή αμφοτερόπλευρα

Ατελή AFF

Saleh et al. Orthop Clin North Am 2013;44(2):137-151

- Vitamin D and calcium supplementation
- Stop Bisphosphonates
- Review radiographs

Is there a radiolucent fracture line?

Yes

No

Surgical prophylaxis

Order MRI

Is there bone marrow edema?

Yes

No

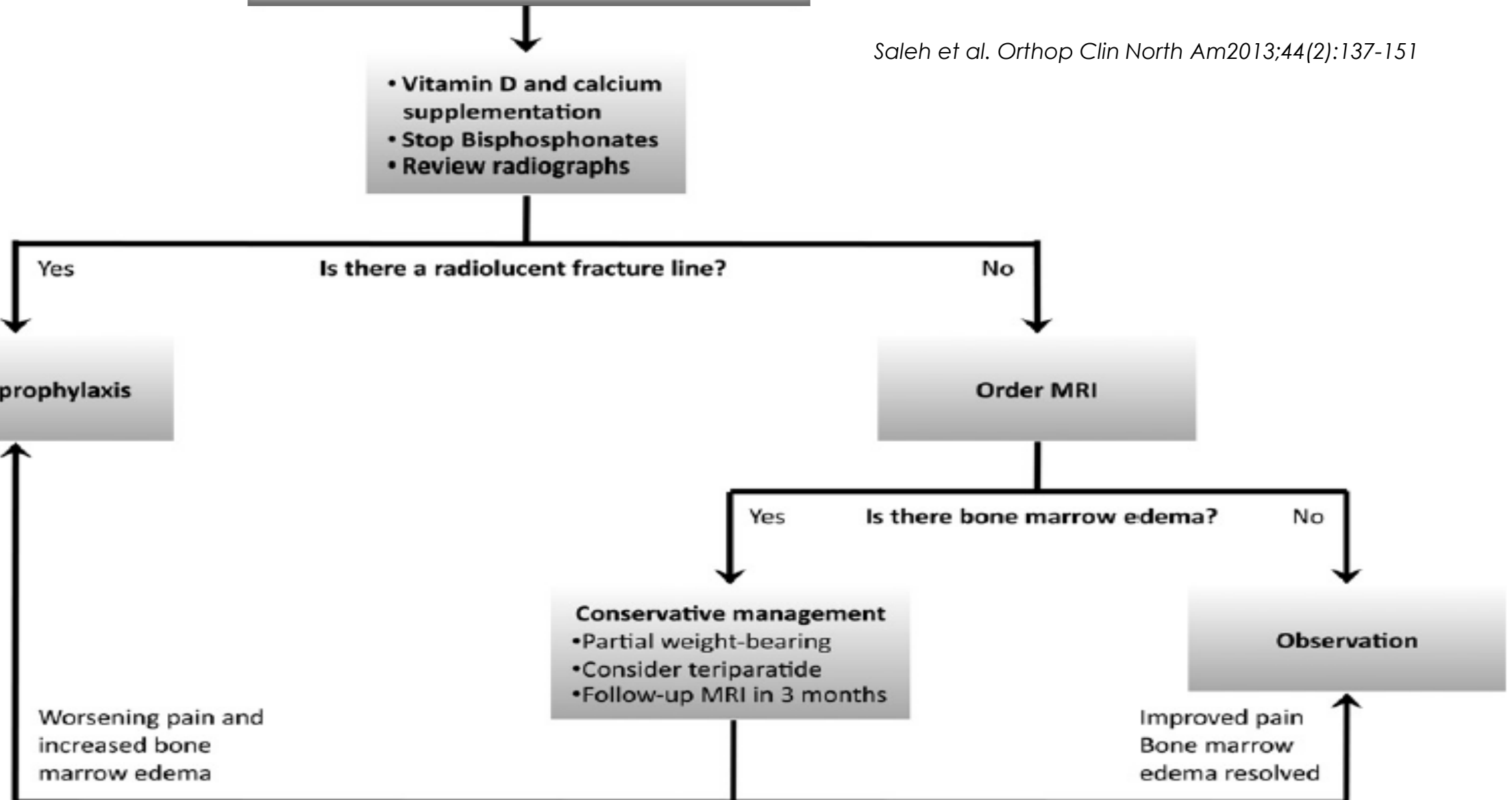
Conservative management

- Partial weight-bearing
- Consider teriparatide
- Follow-up MRI in 3 months

Observation

Worsening pain and
increased bone
marrow edema

Improved pain
Bone marrow
edema resolved



Χειρουργική αντιμετώπιση AFF

- ▶ Ασθενείς με πλήρη AFF: Ενδομυελική ήλωση με μακρύ ήλο
- ▶ Ασθενείς με ατελή AFF που εμφανίζουν εκτεταμένη ανεπάρκεια του φλοιού, πόνο ή/και οστικό οίδημα στην MRI: Προφυλακτική ήλωση (εξέλιξη σε πλήρη AFF χωρίς την χειρουργική επέμβαση)
- ▶ Ασθενείς με αποτυχία της συντηρητικής αγωγής
- ▶ Υπάρχει μειωμένη επούλωση σε σχέση με τα τυπικά κατάγματα μηριαίου
- ▶ 4 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να χρειαστούν επαναληπτικό χειρουργείο

Συμπεράσματα

- ▶ Τα AFF είναι σπάνια, συγκριτικά με τα οστεοπορωτικά κατάγματα ισχίου ή σπονδύλου για την πρόληψη των οποίων ο ρόλος των BP τεκμηριωμένος
- ▶ Παρατηρείτε αύξηση της επίπτωσης τους στην μακροχρόνια χρήση BP οπότε θα πρέπει να σκεφτόμαστε διακοπή του φαρμάκου μετά τα 5έτη εάν μπορούμε
- ▶ Σε ασθενείς με μακροχρόνια λήψη BP και άλγος ισχίου ή μηρού πρέπει να τίθεται υποψία για πιθανό AFF και να γίνεται έλεγχος με α/α ή/και MRI
- ▶ Η άμεση έναρξη τεριπαρατίδης έχει θέση στην αντιμετώπιση του πλήρους και του ατελούς AFF
- ▶ Περαιτέρω έρευνα απαιτείται για την παθογένεια, την επίπτωση, και το οικονομικό κόστος των AFF, καθώς και για τη ακριβή συσχέτιση τους με την αντιοστεοκλαστική αγωγή



ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ
ΑΣΚΛΗΠΕΙΟ ΒΟΥΛΑΣ



Ευχαριστώ