

ΝΟΣΟΣ ΡΑΓΕΤ- ΑΤΕΛΗΣ ΟΣΤΕΟΓΕΝΕΣΗ

ΚΩΝ/ΝΟΣ ΔΙΟΝ. ΣΤΑΘΟΠΟΥΛΟΣ M.D., Ph.D
ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΟΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΟΣ
ΕΠΙΣΤ. ΣΥΝΕΡΓΑΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΕΚΠΑ
ΠΜΣ “ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΟΣΤΩΝ”

ΝΟΣΟΣ ΡΑΓΕΤ



- ΠΑΡΑΜΟΡΦΩΤΙΚΗ ΟΣΤΕΪΤΙΔΑ

- ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

- ΣΥΧΝΟΤΕΡΗ ΣΕ ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΟΥΣ, ΑΝΔΡΕΣ>ΓΥΝΑΙΚΕΣ
- ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΠΟΙΚΙΛΛΕΙ ΓΕΩΓΡΑΦΙΚΑ ΑΠΟ 0,1% (Ιαπωνία)- 1% (Δυτικές χώρες)

- ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

- ΑΓΝΩΣΤΗ
- ΠΙΘΑΝΟΝ ΓΕΝΕΤΙΚΑ ΑΙΤΙΑ (ΟΙΚΟΓΕΝΗΣ ΕΠΙΠΤΩΣΗ 1/3 ΑΣΘΕΝΩΝ, ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ ΓΟΝΙΔΙΟΥ SQSTM1 25-50% ΑΣΘΕΝΩΝ ΑΥΤΟΣΩΜΑΤΙΚΟ ΕΠΙΚΡΑΤΟΥΝΤΑ)
- ΑΛΛΕΣ ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ ΣΕ ΝΕΑΝΙΚΕΣ ΜΟΡΦΕΣ ΝΟΣΟΥ (RANK-NF-κB)
- ΠΑΛΑΙΟΤΕΡΕΣ ΑΠΟΨΕΙΣ ΓΙΑ ΙΟΓΕΝΗ ΠΡΟΕΛΕΥΣΗ ΔΕΝ ΕΧΟΥΝ ΕΠΙΒΕΒΑΙΩΘΕΙ

ΝΟΣΟΣ PAGET

- ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΟΡΦΕΣ

- ΜΟΝΟ-ΟΣΤΙΚΗ (10-20%)
- ΠΟΛΥΟΣΤΙΚΗ

- ΕΝΤΟΠΙΣΗ

- ΛΑΓΟΝΙΟ
- ΚΡΑΝΙΟ
- ΜΑΚΡΑ ΟΣΤΑ (Βραχιόνιο, Μηριαίο, Κνήμη)
- ΣΠΟΝΔΥΛΟΙ

- ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

- ΣΥΧΝΑ ΑΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΗ
- ΟΣΤΙΚΑ ΑΛΓΗ
- ΠΑΡΑΜΟΡΦΩΣΕΙΣ ΟΣΤΩΝ



ΝΟΣΟΣ ΡΑΓΕΤ

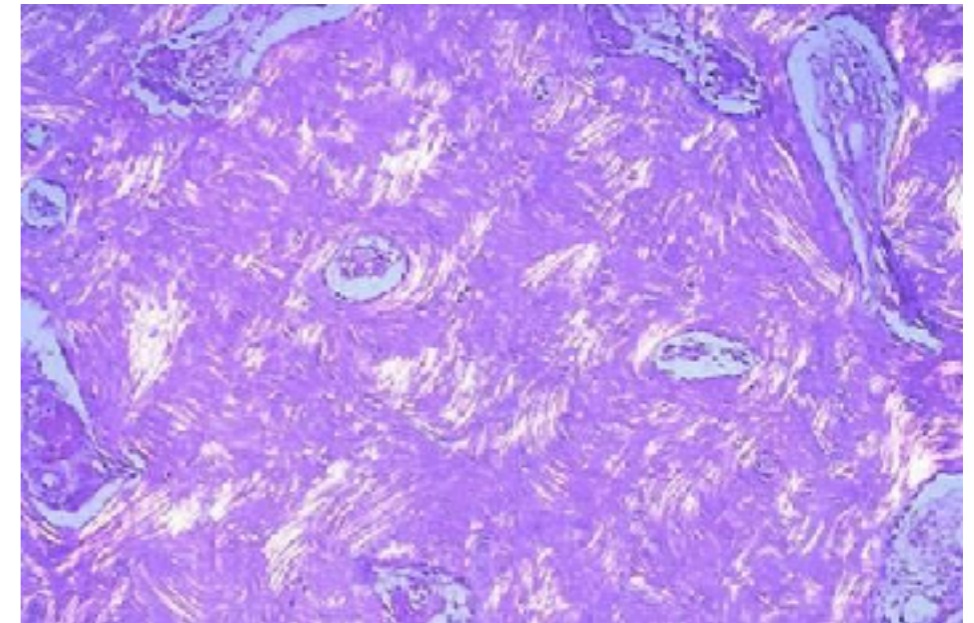


ΦΥΣΙΚΗ ΙΣΤΟΡΙΑ: 3 ΦΑΣΕΙΣ

- 1) ΟΣΤΕΟΛΥΤΙΚΗ ΦΑΣΗ → ΕΝΤΟΝΗ ΟΣΤΕΟΚΛΑΣΤΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ
- 2) ΜΕΙΚΤΗ ΦΑΣΗ → + ΟΣΤΙΚΗ ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΝΕΟΥ ΑΛΛΑ ΑΝΑΡΧΗΣ ΚΑΤΑΣΚΕΥΗΣ ΚΑΙ ΧΑΜΗΛΟΤΕΡΗΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΟΣΤΟΥ ΣΤΙΣ ΛΥΤΙΚΕΣ ΠΕΡΙΟΧΕΣ (woven bone)
- 3) ΣΚΛΗΡΥΝΤΙΚΗ ΦΑΣΗ → ΣΚΛΗΡΥΝΤΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ - ΑΝΕΝΕΡΓΟΣ ΦΑΣΗ

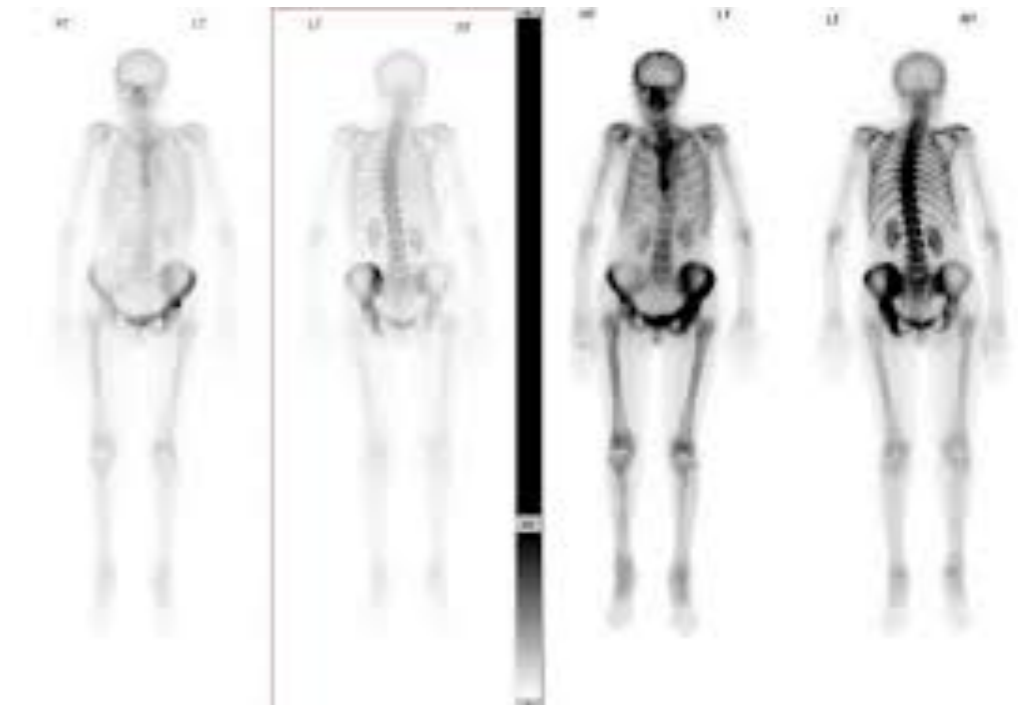
ΣΥΝΗΘΩΣ ΣΥΝΥΠΑΡΧΟΥΝ ΟΙ 3 ΦΑΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ ΤΟΥ ΣΚΕΛΕΤΟΥ

ΝΟΣΟΣ ΡΑΓΕΤ



ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

- ΑΚΤΙΝΟΓΡΑΦΙΕΣ
- ΑΥΞΗΣΗ ΑΛΚΑΛΙΚΗΣ ΦΩΣΦΑΤΑΣΗΣ ΣΤΟ ΑΙΜΑ (ΕΝΕΡΓΟΤΗΤΑ ΝΟΣΟΥ)
- ΠΙΘΑΝΗ ΑΥΞΗΣΗ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ ΟΡΟΥ
- ΣΠΙΝΘΗΡΟΓΡΑΦΗΜΑ ΟΣΤΩΝ



ΝΟΣΟΣ ΡΑΓΕΤ

-ΘΕΡΑΠΕΙΑ

ΔΙΦΩΣΦΟΝΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ (ΠΑΛΑΙΟΤΕΡΑ ΡΙΣΕΝΔΡΟΝΑΤΗ, ΣΗΜΕΡΑ ΤΟ ΖΟΛΕΝΔΡΟΝΙΚΟ ΟΞΥ ΕΦ ΑΠΟΤΕΛΕΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΕΚΛΟΓΗΣ ΜΕ ΥΦΕΣΗ ΕΝΕΡΓΟΤΗΤΑΣ ΝΟΣΟΥ ΩΣ 5 ΕΤΗ) - ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΕΠΙ ΕΠΙΠΛΟΚΩΝ

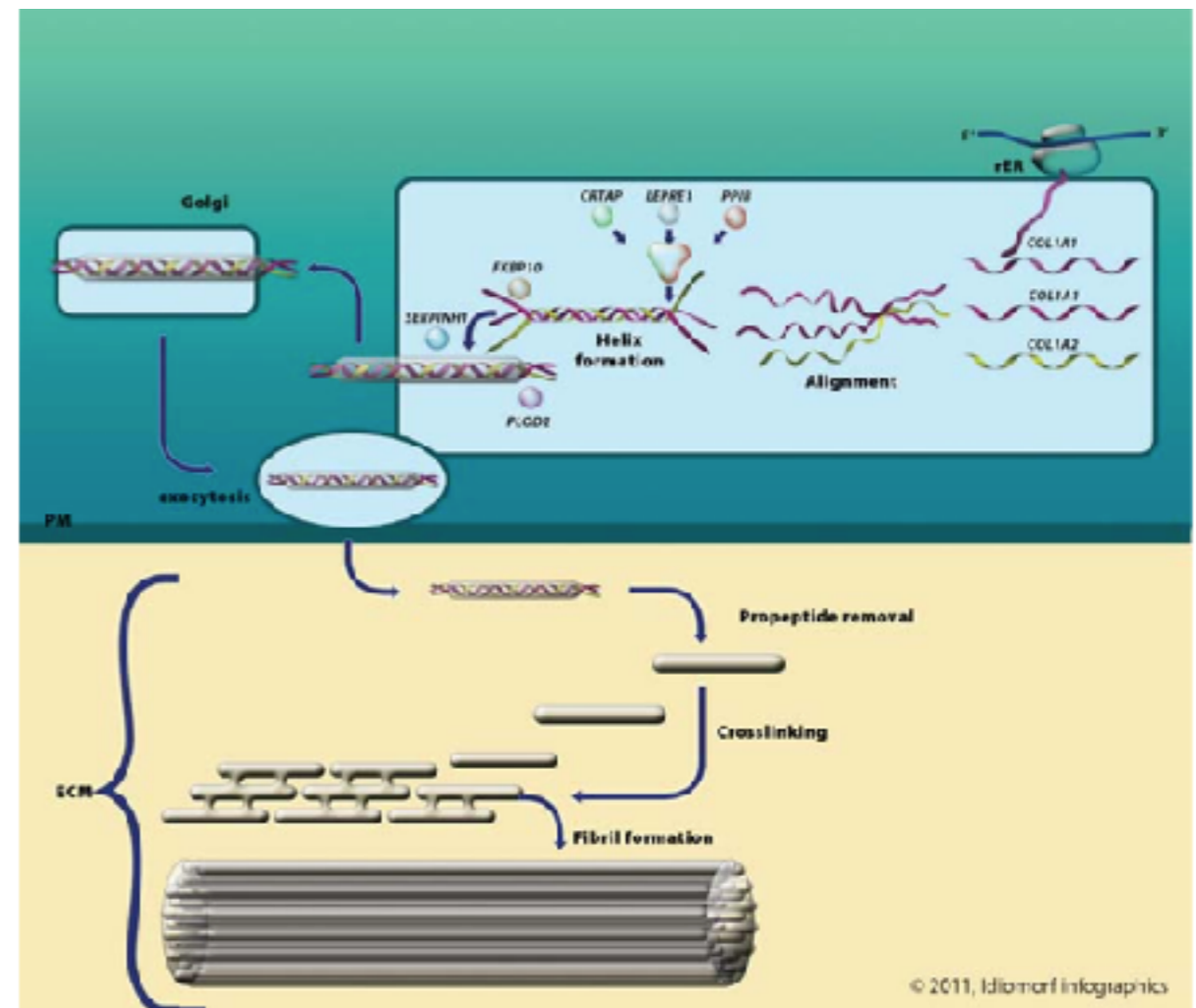
-ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

- ΟΣΤΕΟΑΡΘΡΙΤΙΔΑ
- ΚΑΤΑΓΜΑΤΑ ΧΑΜΗΛΗΣ ΕΝΕΡΓΕΙΑΣ
- ΟΣΤΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΟΡΦΩΣΕΙΣ-ΠΑΓΙΔΕΥΣΗ ΝΕΥΡΩΝ
- ΟΣΤΕΟΣΑΡΚΩΜΑ (< 1%)

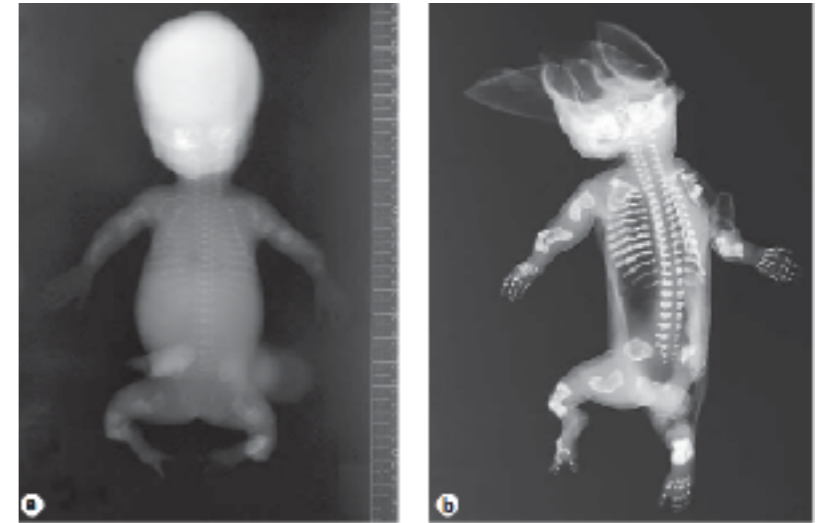
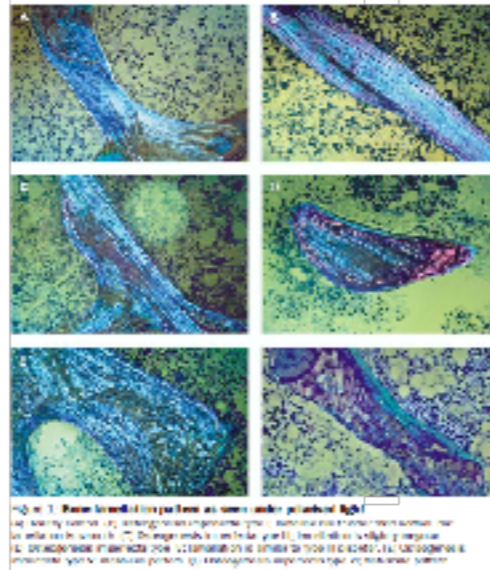


ΑΤΕΛΗΣ ΟΣΤΕΟΓΕΝΕΣΗ

- ΓΕΝΕΤΙΚΟ ΝΟΣΗΜΑ-ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΣΤΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΟΥ ΚΟΛΑΓΟΝΟΥ
- ΚΑΤΑΓΜΑΤΑ-ΕΞΩΣΚΕΛΕΤΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ
- ΕΚΔΗΛΩΝΕΤΑΙ ΣΥΝΗΘΩΣ ΣΤΗ ΒΡΕΦΙΚΗ-ΠΑΙΔΙΚΗ ΗΛΙΚΙΑ

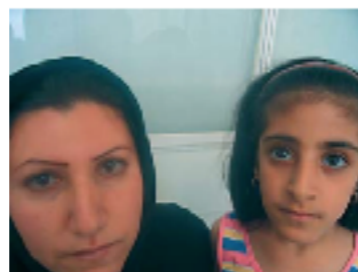


ΑΤΕΛΗΣ ΟΣΤΕΟΓΕΝΕΣΗ



- ΑΟ: ΠΟΛΛΑΠΛΟΙ ΓΟΝΟΤΥΠΟΙ-ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΙ
- ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΠΟΣΟΤΗΤΑΣ/ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΚΟΛΛΑΓΟΝΟΥ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΟΝ ΤΥΠΟ
- ΜΟΡΦΕΣ ΚΛΗΡΟΝΟΜΟΥΜΕΝΕΣ ΜΕ ΑΥΤΟΣΩΜΑΤΙΚΟ ΕΠΙΚΡΑΤΟΥΝΤΑ ΤΥΠΟ ΣΥΝΗΘΩΣ ΑΠΟ ΠΡΟΣΒΕΒΛΗΜΕΝΟ ΓΟΝΕΑ (ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ COL1A1, COL1A2)
- ΝΕΕΣ ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ (ΣΠΟΡΑΔΙΚΕΣ-ΤΥΧΑΙΕΣ)= ΓΕΝΝΗΣΗ ΠΑΙΔΙΟΥ ΜΕ ΟΑ ΑΠΟ ΜΗ ΠΑΣΧΟΝΤΑ ΓΟΝΕΑ
- ΑΥΤΟΣΩΜΑΤΙΚΟΣ ΥΠΟΛΕΙΠΟΜΕΝΟΣ ΧΑΡΑΚΤΗΡΑΣ=ΓΕΝΝΗΣΗ ΠΑΙΔΙΟΥ ΜΕ ΟΑ ΑΠΟ ΜΗ ΠΑΣΧΟΝΤΑ ΓΟΝΕΑ (ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ LEPRE1, CRTAP+++++)

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΑΟ SILENCE (1979)



ΤΥΠΟΣ	I	II	III	IV
ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΤΗΤΑ	<i>AD</i> (COL1A1 or COL1A2)	<i>AD</i> (IIA -COL1A1 or COL1A2) <i>AR</i> (IIB - CRTAP)	<i>AD</i> ; (COL1A1 or COL1A2)	<i>AD</i> (COL1A1 or COL1A2)
ΒΑΡΥΤΗΤΑ	<i>ΗΠΙΑ</i> (ΚΥΑΝΟΙ ΣΚΛΗΡΟΙ, ΧΑΜΗΛΟ ΥΨΟΣ)	<i>ΘΑΝΑΤΗΦΟΡΑ</i> (ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΑ #, ΣΟΒΑΡΕΣ ΠΑΡΑΜΟΡΦΩΣΕΙΣ)	<i>ΣΟΒΑΡΗ</i> (ΛΕΥΚΟΙ ΣΚΛΗΡΟΙ, ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΟΔΟΝΤΩΝ)	<i>ΗΠΙΑ ΠΡΟΣ ΜΕΤΡΙΑ</i> (ΧΑΜΗΛΟ ΑΝΑΣΤΗΜΑ, ΛΕΥΚΟΙ ΣΚΛΗΡΟΙ)



ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ (GLORIEUX)

ΤΥΠΟΣ	V	VI	VII	V III	IX
ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΤΗΤΑ	<i>AD</i> (COL1A1 or COL1A2)		<i>AD</i> (IIA -CO1A1 or COL1A2) <i>AR</i> (IIB - CRTAP)	<i>AD</i> ; (COL1A1 or COL1A2)	<i>AD</i> (COL1A1 or COL1A2)
ΒΑΡΥΤΗΤΑ	<i>ΗΠΙΑ</i>		<i>ΘΑΝΑΤΗΦΟΡΑ</i>	<i>ΣΟΒΑΡΗ</i>	<i>ΗΠΙΑ ΠΡΟΣ ΜΕΤΡΙΑ</i>
ΚΑΤΑΓΜΑΤΑ	ΛΙΓΑ -100		ΠΟΛΛΑ	ΠΟΛΛΑ	ΠΟΛΛΑ
ΟΣΤΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΟΡΦΩΣΕΙΣ	ΑΣΥΝΗΘΗΣ		ΣΟΒΑΡΗ	ΜΕΤΡΙΑ ΠΡΟΣ ΣΟΒΑΡΗ	ΗΠΙΑ ΠΡΟΣ ΜΕΤΡΙΑ
ΣΚΛΗΡΟΙ	ΜΠΛΕ		IIA ΒΑΘΥ ΜΠΛΕ IIB ΑΝΟΙΧΤΟ ΜΠΛΕ	ΜΠΛΕ ΣΤΗ ΓΕΝΝΗΣΗ/ ΣΤΑΔΙΑΚΗ ΒΕΛΤΙΩΣΗ	ΚΦ ΕΩΣ ΓΚΡΙ
ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΑΚΟΗΣ	50%		ΟΧΙ	ΣΥΧΝΑ	ΚΑΠΟΙΟΙ
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΟΔΟΝΤΟΦΥΙΑΣ	ΣΠΑΝΙΑ		+	+	+/-
ΥΨΟΣ	ΚΦ		ΠΑΡΑ ΠΟΛΥ ΚΟΝΤΟ	ΠΟΛΥ ΚΟΝΤΟ	ΚΟΝΤΟ (ΠΟΙΚΙΛΛΕΙ)

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΟ

- ΠΟΛΥΕΠΙΠΕΔΗ- ΕΞΑΡΤΑΤΑΙ ΑΠΟ ΤΥΠΟ, ΗΛΙΚΙΑ, ΒΑΡΥΤΗΤΑ
- ΣΥΝΤΗΡΗΤΙΚΗ Ή ΠΡΟΦΥΛΑΚΤΙΚΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ (ΗΛΩΣΕΙΣ)
- ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΤΑΓΜΑΤΩΝ (ΗΛΩΣΕΙΣ)
- ΦΥΣΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ-ΠΡΟΛΗΨΗ ΠΑΡΑΜΟΡΦΩΣΕΩΝ
- ΣΤΟΜΑΤΙΚΗ ΥΓΙΕΙΝΗ, ΑΚΟΗ



ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΔΙΦΩΣΦΟΝΙΚΑ IV, PER OS

Age (years)	Dosage	Frequency
<2-0	0.5 mg/kg per day for 3 days	Every 2 months
2-0-3-0	0.75 mg/kg per day for 3 days	Every 3 months
>3-0	1.0 mg/kg per day for 3 days; maximum dose 60 mg/day	Every 4 months

An acute-phase reaction regularly happens after first exposure to pamidronate. In an attempt to reduce this reaction, only half the indicated dose is administered on the first day of the very first cycle of treatment. The maximum concentration of pamidronate in the infusion solution is 0.1 mg/mL. The infusion should be given over 3-4 h.

Table 4: Pamidronate treatment schedule as used in the Shriners Hospital for Children, Montreal



Reference	N	Age at start (years)	Follow-up (years)	Data provided	Bisphosphonate used
Brummen et al ¹⁴	4	12-17	5.1-8.1	Clinical summary	Olapadronate oral, pamidronate oral
Glorieux et al ¹⁵	30	3-16	1.3-5.0	Clinical summary	Pamidronate iv
Plotkin et al ¹⁶	9	0.2-1.8	1.0	Clinical summary	Pamidronate iv
Lee et al ¹⁷	6	4-13	1.0-1.9	Clinical summary	Pamidronate iv
Astrom and Soderhall ¹⁸	28	0.6-18	2.9	Clinical summary	Pamidronate iv
Zacharin et al ¹⁹	14	1-14	1.8-2.0	Clinical summary	Pamidronate iv
Banerjee et al ²⁰	10	1-12	0.9-3.0	Clinical summary	Pamidronate iv
Giraud et al ²¹	7	1-15	1.7	Clinical summary	Pamidronate iv
Rauch et al ²²	45	1-17	1.0-4.0	Histomorphometry	Pamidronate iv
Shapiro et al ²³	8	34-63	1.8-2.5	Clinical summary	Pamidronate iv
Adami et al ²⁴	48	22-48	1.0-2.0	Clinical summary	Neridronate iv
Rauch et al ²⁵	165	0.04-17	0.3-4.0	Biochemistry	Pamidronate iv
Rauch et al ²⁶	56	0.2-15	4.0	Densitometry	Pamidronate iv
Zeitlin et al ²⁷	118	0.04-15	1.0-4.0	Anthropometry	Pamidronate iv
Montpetit et al ²⁸	42	7-15	2.0	Grip force	Pamidronate iv
Grissom and Harcke ²⁹	19	1-17	NA	Radiography	Pamidronate iv
Falk et al ³⁰	6	1-14	2.3-3.3	Clinical summary	Pamidronate iv
Maasalu et al ³¹	15	0.8-13	1-5	Clinical summary	Alendronate oral

Only reports containing more than three patients are listed. N=number of patients with osteogenesis imperfecta included in the report. NA=not available.