



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ»

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ : ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ Π. ΛΥΡΙΤΗΣ

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΕΡΕΥΝΑΣ ΠΑΘΗΣΕΩΝ ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ «Θ.ΓΑΡΟΦΑΛΙΔΗΣ»
ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ : ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ Ι. ΔΟΝΤΑ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ
ΤΟΥ ΜΥΛΩΝΑΚΗ Θ. ΓΕΩΡΓΙΟΥ

«ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΗΣ ΟΣΤΕΟΧΟΝΔΡΙΤΙΔΑΣ ΤΟΥ ΙΣΧΙΟΥ»

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ : ΛΥΡΙΤΗΣ Π. ΓΕΩΡΓΙΟΣ
ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

ΑΘΗΝΑ 2015

Βιογραφικό σημείωμα

Ονομάζομαι Μυλωνάκης Γεώργιος και είμαι Ορθοπαιδικός Χειρουργός. Είμαι παντρεμένος με την Μαρία Γώγου, Επισκέπτρια Υγείας της Β' ΔΥΠΕ. Γεννήθηκα το 1980 στην Ρόδο όπου και πέρασα όλα τα σχολικά μου χρόνια και το 1998 αποφοίτησα από το Καζούλειο Γενικό Λύκειο Ρόδου με βαθμό "Άριστα". Το 1999 πέτυχα στις Πανελλήνιες εξετάσεις την εισαγωγή μου στην Ιατρική Σχολή Κρήτης απ' όπου και αποφοίτησα το 2005 με βαθμό "Λίαν καλώς". Στην συνέχεια υπηρέτησα την στρατιωτική μου θητεία σαν οπλίτης ιατρός έως το 2006 στην 95 ΑΔΤΕ. Το 2007 διορίστηκα στο Γενικό Νοσοκομείο Ρόδου ως ειδικευόμενος Γενικής Χειρουργικής για ένα έτος όπως αυτό απαιτείται για την λήψη της ειδικότητας της Ορθοπαιδικής. Έπειτα εκπλήρωσα την 9μηνη υποχρεωτική υπηρεσία υπαίθρου στο Κέντρο Υγείας Αρχαγγέλου Ρόδου έως το Αύγουστο του 2009. Τον Σεπτέμβριο του 2009 ξεκίνησα την ειδίκευσή μου στην ειδικότητα της Ορθοπαιδικής στο Γενικό Νοσοκομείο Ρόδου έως τον Αύγουστο του 2011 οπότε και συνέχισα στο Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών "ΚΑΤ" και στην ΣΤ' Ορθοπαιδική Κλινική έως τον Μάρτιο του 2013. Παράλληλα το χρονικό αυτό διάστημα παρακολούθησα τα μαθήματα του μεταπτυχιακού προγράμματος του Πανεπιστημίου Αθηνών "Μεταβολικά Νοσήματα των Οστών". Από τον Μάρτιο του 2013 έως και τον Σεπτέμβριο του ίδιου έτους έλαβα 6μηνη εκπαίδευση στο τμήμα Μικροχειρουργικής και Χειρουργικής άνω άκρου του Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών "ΚΑΤ". Τον Σεπτέμβριο του 2013 και για 1 έτος είχα την τύχη να εκπαιδευθώ στην Β' Παιδοορθοπαιδική Κλινική του Νοσοκομείου Παιδών Αθηνών "ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ". Τον Οκτώβριο του 2014 πέτυχα στις εξετάσεις για την απόκτηση του τίτλου της Ορθοπαιδικής. Από τον Ιανουάριο του 2015 μέχρι τον Μάιο εργάστηκα σαν Clinical Fellow σε νοσοκομεία της Μεγάλης Βρετανίας(University Hospitals of Leicester και Princess Royal University Hospital of London). Από το Ιούνιο του 2015 μέχρι σήμερα παρακολουθώ τις εργασίες του τμήματος Αθλητικών Κακώσεων του Γ.Ν.Α ΚΑΤ λαμβάνοντας υποτροφία από την Ελληνική Αρθροσκοπική Εταιρεία.

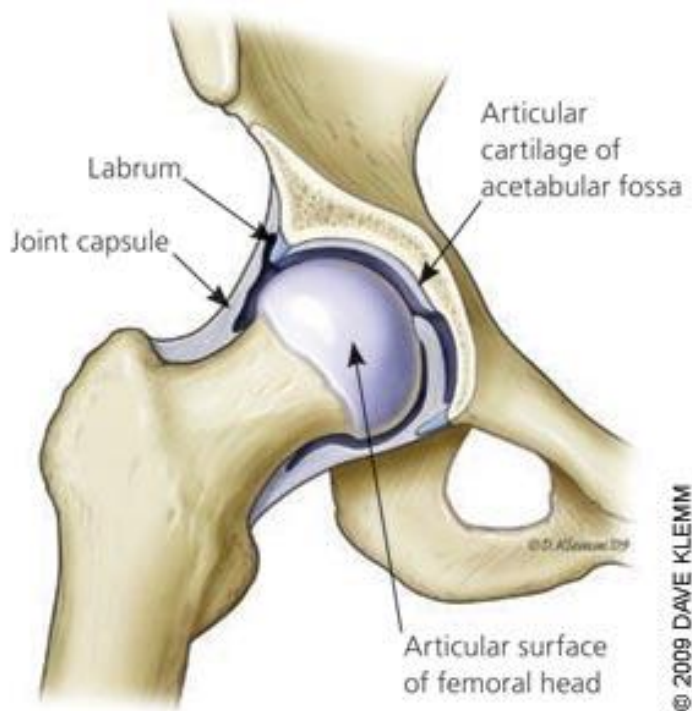
ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Βιογραφικό.....	σελίδα 2
Ανατομία της άρθρωσης του ισχίου και του αρθρικού χόνδρου.....	σελίδα 4
Η άρθρωση του ισχίου.....	σελίδα 4
Ο αρθρικός χόνδρος.....	σελίδα 5
Ιστολογία.....	σελίδα 5
Χονδροκύτταρα.....	σελίδα 5
Η θεμέλια ουσία.....	σελίδα 6
Οι στιβάδες.....	σελίδα 7
Εμβιομηχανική.....	σελίδα 8
Οστεοχονδρίτιδα ισχίου.....	σελίδα 10
Εισαγωγή.....	σελίδα 10
Ορολογία της νόσου.....	σελίδα 10
Κλινικά χαρακτηριστικά.....	σελίδα 11
Ταξινόμηση της νόσου Legg-Calve-Perthes.....	σελίδα 11
Αιτιολογία της νόσου.....	σελίδα 13
Μετάλλαξη του κολλαγόνου τύπου II.....	σελίδα 13
Θρομβοφιλία και Υποξία.....	σελίδα 14
Ανωμαλία στο μονοπάτι του IGF-1.....	σελίδα 18
Περιβαλλοντικοί παράγοντες.....	σελίδα 18
Σοβαρός τραυματισμός.....	σελίδα 19
Ο ρόλος της λεπτίνης.....	σελίδα 19
Παθογένεση και Βιολογία.....	σελίδα 25
Διαχωριστική Οστεοχονδρίτιδα μετά από νόσο Legg-Calve-Perthes.....	σελίδα 32
Η διαχωριστική οστεοχονδρίτιδα ως αυτοτελής οντότητα.....	σελίδα 39
Συζήτηση.....	σελίδα 43
Βιβλιογραφία.....	σελίδα 45

ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΤΗΣ ΑΡΘΡΩΣΗΣ ΤΟΥ ΙΣΧΙΟΥ ΚΑΙ ΤΟΥ ΑΡΘΡΙΚΟΥ ΧΟΝΔΡΟΥ

Η άρθρωση του ισχίου

Η άρθρωση του ισχίου είναι ίσως η πιο σημαντική άρθρωση στο ανθρώπινο σώμα καθώς είναι αυτή που συνδέει το κάτω άκρο με τον κορμό και είναι απαραίτητη σε όλες τις κινήσεις, από τις πιο απλές καθημερινές δραστηριότητες έως τις πιο περίπλοκες αθλητικές ασκήσεις. Στην ουσία η άρθρωση του ισχίου αποτελεί μια τύπου “σφαίρα σε θήκη” άρθρωση (“ball and socket joint”), όπου η σφαίρα είναι η κεφαλή του μηριαίου οστού και το κυπέλλιο η κοτύλη της λεκάνης (εικόνα 1).



Εικόνα 1 : Η άρθρωση του ισχίου η οποία καλύπτεται από τον αρθρικό θύλακο (joint capsule). Η αρθρική επιφάνεια της μηριαίας κεφαλής (articular surface of femoral head) και της κοτύλης (articular cartilage of acetabular fossa) καλύπτονται από λεπτό αρθρικό χόνδρο

Η αρθρική επιφάνεια της άρθρωσης του ισχίου (δηλαδή η περιοχή στην οποία έρχονται σε επαφή η κεφαλή του μηριαίου οστού και η κοτύλη) καλύπτεται από αρθρικό (ή "υαλοειδή") χόνδρο. Πρόκειται για ιστό του ανθρώπινου σώματος που υπό φυσιολογικές συνθήκες είναι εξαιρετικά λείος και στιλπνός και έχει, όπως αναφέρει η επιστήμη της εμβιομηχανικής, εξαιρετικά χαμηλό "συντελεστή τριβής" ("friction coefficient").

Αυτό σημαίνει ότι οι δύο επιφάνειες της άρθρωσης του ισχίου μπορεί να γλιστρούν μεταξύ τους πρακτικά χωρίς τριβή και επομένως, υπό φυσιολογικές

συνθήκες, χωρίς να υφίστανται καμία απολύτως φθορά. Η ιδιότητα αυτή διευκολύνεται ακόμα περισσότερο από την ύπαρξη μέσα στην άρθρωση του ισχίου μικρής ποσότητας αρθρικού υγρού που δρα ως "λιπαντικό" της άρθρωσης.

Ο αρθρικός χόνδρος

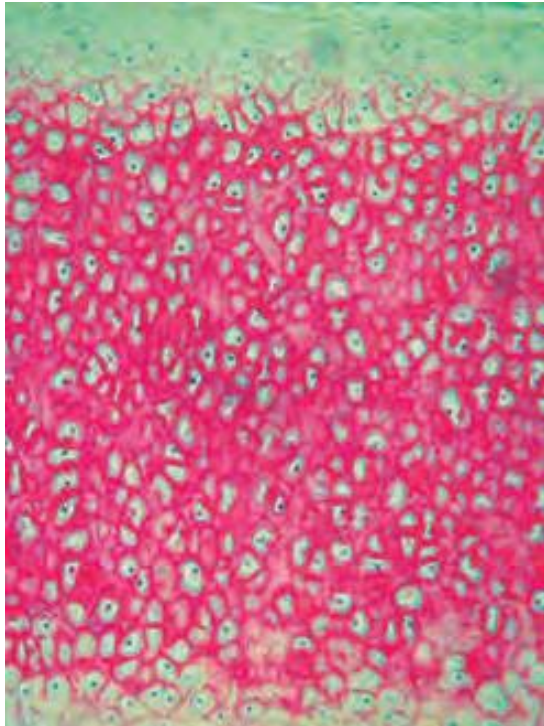
Ο χόνδρος αποτελεί εξειδικευμένη μορφή συνδετικού ιστού. Αποτελείται από χονδροκύτταρα και εκτεταμένη εξωκυττάρια ή μεσοκυττάρια ουσία, η οποία συγκροτείται από ίνες και θεμέλια ουσία. Η στερεά σύσταση της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας επιτρέπει στον ιστό να δέχεται μηχανικές πιέσεις χωρίς να υπόκειται μόνιμη παραμόρφωση. Η κύρια λειτουργία του χόνδρου είναι η εξασφάλιση ολισθηρής επιφάνειας για τις αρθρώσεις, διευκολύνοντας έτσι τις κινήσεις των οστών⁽²⁾. Ανάλογα με τη σύσταση της εξωκυττάριας ουσίας διακρίνονται 3 είδη χόνδρινου ιστού : α) ο υαλοειδής, β) ο ελαστικός και γ) ο ινώδης χόνδρος⁽³⁾. Ο αρθρικός χόνδρος αποτελεί παράδειγμα υαλοειδούς χόνδρου. Δεν έχει περιχόνδριο, είναι ένας λείος σπλιπνός ιστός με χροιά υπόλευκη ή υποκίτρινη⁽⁴⁾. Εντοπίζεται στις αρθρικές επιφάνειες των μακρών και των σησαμοειδών οστών, καθώς και στα στερνικά άκρα των πλευρών⁽²⁾.

Ιστολογία

Ο αρθρικός χόνδρος αποτελείται από τα χονδροκύτταρα και την θεμέλια ουσία, της οποίας το 70-80% είναι νερό. Τα κύρια μακρομόρια της θεμέλιας ουσίας είναι μόρια κολλαγόνου, υαλουρονικού οξέος, πρωτεογλυκανών καθώς και μικρές ποσότητες γλυκοπρωτεϊνών. Το κολλαγόνο και πρωτεογλυκάνες σχηματίζουν ένα δίκτυο που προσδίδει στον αρθρικό χόνδρο τις μηχανικές του ιδιότητες. Το κολλαγόνο ευθύνεται για την αντοχή εφελκυσμού του αρθρικού χόνδρου, ενώ οι πρωτεογλυκάνες της θεμέλιας ουσίας μαζί με τα μόρια νερού που συγκρατούν, ευθύνονται για την ελαστικότητα του χόνδρου, δηλαδή την ικανότητά του να ανθίσταται στις παραμορφώσεις⁽⁵⁾.

Χονδροκύτταρα

Αποτελούν το 1-5% του συνολικού όγκου και το 10% του βάρους του αρθρικού χόνδρου των ενηλίκων ανθρώπων (εικόνα 2)⁽⁵⁾. Το μέγεθός τους κυμαίνεται από 3-40 μm. Ιδιαίτερο χαρακτηριστικό γνώρισμά τους είναι η απομόνωσή τους, αφού δεν υπάρχει επαφή κυττάρου με κύτταρο. Στην περιφέρεια του αρθρικού χόνδρου τα νεαρά χονδροκύτταρα έχουν ελλειπτικό σχήμα με τον επιμήκη άξονα να διατάσσεται παράλληλα με την επιφάνεια. Στο εσωτερικό του χόνδρου είναι στρογγυλά και εμφανίζονται σε ομάδες μέχρι και 8 χονδροκυττάρων οι οποίες ονομάζονται ισογενείς ομάδες⁽²⁾.



Εικόνα 2 : Οπτικό μικροσκόπιο. Χρώση Αιματοξυλίνης-Ηωσίνης. Χονδροκύτταρα υαλοειδούς χόνδρου στην ακτινωτή στιβάδα.

Η δραστηριότητα και η λειτουργία των χονδροκυττάρων του αρθρικού χόνδρου στην διάρκεια της σκελετικής ανάπτυξης. Στον αναπτυσσόμενο σκελετό τα χονδροκύτταρα βρίσκονται σε υψηλή πυκνότητα και στο μέγιστο της μεταβολικής τους δραστηριότητας για να παράγουν νέο ιστό, ώστε να επεκτείνουν και να ανακατασκευάζουν τις αρθρικές επιφάνειες. Στον ώριμο σκελετό δεν παρουσιάζουν αξιοσημείωτο πολλαπλασιασμό και μεταβολική δραστηριότητα και δεν μεταβάλλουν τον όγκο ιστού, αλλά αντικαθιστούν τα εκφυλισμένα μακρομόρια της μεσοκυττάριας ουσίας και ανακατασκευάζουν τις αρθρικές επιφάνειες.

Η θεμέλια ουσία

Το 40% του υαλοειδούς αρθρικού χόνδρου αποτελείται από κολλαγόνο ενσωματωμένο μέσα σε άμορφη θεμέλια ουσία. Το υπόλοιπο αποτελείται από πρωτεογλυκάνες και μικρές ποσότητες γλυκοπρωτεϊνών⁽⁶⁾. Το κολλαγόνο αντιστοιχεί στο 50-60% του ξηρού βάρους του αρθρικού χόνδρου⁽⁶⁾ και αποτελείται επαναλαμβανόμενες αλληλουχίες αμινοξέων (γλυκίνη, προλίνη, υδροξυπρολίνη) και έχει χαρακτηριστική τριπλή ελικοειδή δομή. Το κολλαγόνο τύπου II είναι ινώδους μορφής, αποτελεί το 90-95% του κολλαγόνου του ώριμου αρθρικού χόνδρου(80% στο εμβρυικό) και είναι αυτό που παρέχει τις μοναδικές βιολογικές και μηχανικές ιδιότητες στον αρθρικό χόνδρο ^(6,7).

Οι πρωτεογλυκάνες αποτελούν το 25-35% του ξηρού βάρους του αρθρικού χόνδρου⁽⁶⁾. Παρέχουν στον αρθρικό χόνδρο ελαστικότητα στις συμπιεστικές δυνάμεις αλλά και αντισυγκολλητικές ιδιότητες στην επιφάνειά του⁽⁸⁾. Οι

πρωτεογλυκάνες είναι μεγάλα μακρομόρια μακρομόρια που αποτελούνται από ένα πρωτεϊνικό κέντρο στο οποίο προσφύονται αλυσίδες πολυσακχαριτών (γλυκοζάμινογλυκάνες). Η κύρια πρωτεΐνη του αρθρικού χόνδρου είναι η αγγρεκάνη, η οποία αποτελείται από ένα κέντρο υαλουρονικού οξέος με πολυάριθμες πλάγιες αλυσίδες γλυκοζάμινογλυκανών⁽⁵⁾.

Εκτός από τις πρωτεογλυκάνες και το κολλαγόνο, ο αρθρικός χόνδρος περιέχει ένα μικρό κλάσμα μη κολλαγόνων πρωτεϊνών οι οποίες μαζί με τις γλυκοπρωτεΐνες αποτελούν το 15-20% του ξηρού βάρους του αρθρικού χόνδρου και φαίνεται ότι βοηθούν στην οργάνωση και διατήρηση της μακρομοριακής κατασκευής της μεσοκυττάριας ουσίας⁽⁶⁾. Τα υπόλοιπα συστατικά του αρθρικού χόνδρου είναι τα λιπίδια, τα φωσφολιπίδια, οι γλυκοπρωτεΐνες και τα ανόργανα κρυσταλλικά άλατα. Εκτός από τις μηχανικές ιδιότητες που προσδίδει η θεμέλια ουσία στον αρθρικό χόνδρο, προστατεύει τα χονδροκύτταρα από μηχανικές βλάβες κατά τη φυσιολογική χρήση των αρθρώσεων, βοηθώντας τα να διατηρήσουν το σχήμα και το φαινότυπό τους, ενώ από αυτήν διέρχονται ή και σε αυτήν αποθηκεύονται οι θρεπτικές ουσίες που χρησιμοποιούν και οι ουσίες που απεκκρίνουν τα χονδροκύτταρα ,ενώ επίσης δρά και ως αγωγός σημάτων για αυτά (διαβιβάζει ερεθίσματα που προέρχονται από μηχανικές φορτίσεις του αρθρικού χόνδρου)⁽⁶⁾.

Οι στιβάδες

Ανάλογα με την διάταξη των χονδροκυττάρων και των ινιδίων κολλαγόνου καθώς και την βιοχημική του σύσταση, ο αρθρικός χόνδρος υποδιαιρείται σε 4 στιβάδες (εικόνα 3):

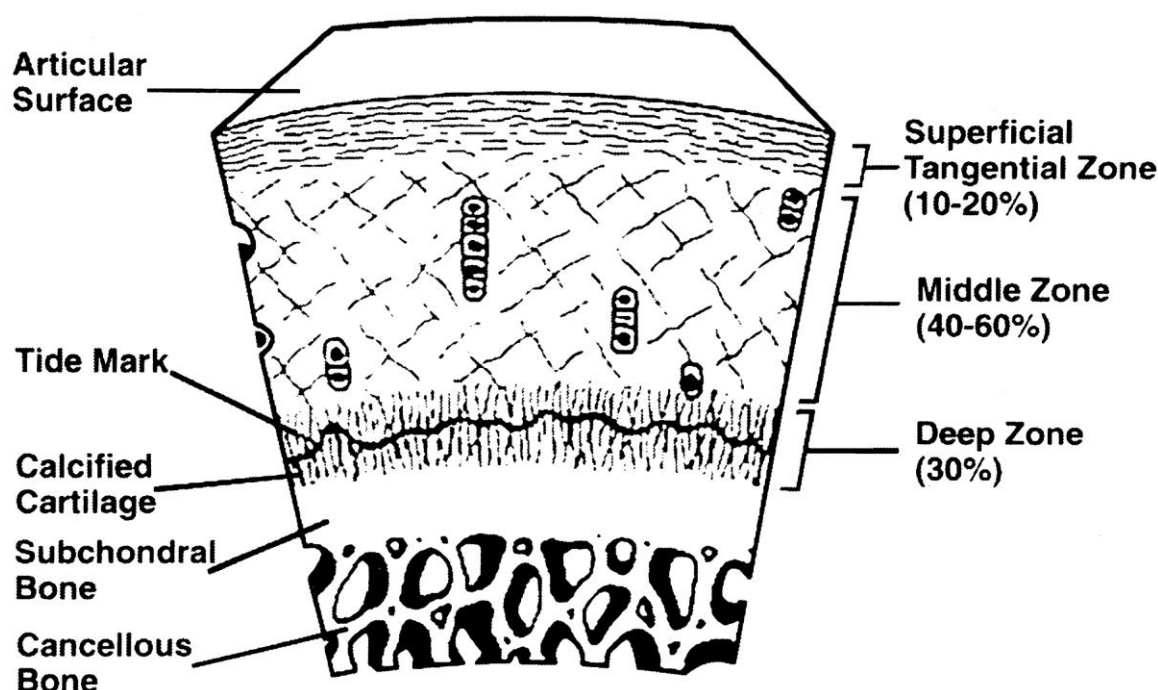
1) *Η επιφανειακή στιβάδα ή στιβάδα των επαπτόμενων ινών* του αρθρικού χόνδρου περιλαμβάνει τα ανώτερα 10-20% του ιστού. Οι ίνες κολλαγόνου είναι προσανατολισμένες παράλληλα προς την επιφάνεια του χόνδρου και τα χονδροκύτταρα έχουν σχήμα ελλειπτικό με τον επιμήκη άξονά τους να φέρεται παράλληλα με την επιφάνεια

2) *Η μεταβατική ή διάμεση στιβάδα* καταλαμβάνει περίπου το 40-60% του συνολικού πάχους του ιστού. Τα κύτταρα έχουν περισσότερο σφαιρικό σχήμα, τα ινίδια του κολλαγόνου διατάσσονται με γωνία 45° σε σχέση με την επιφάνεια, ενώ απαντώνται σε τυχαίες προσανατολισμένες ίνες. Η περιεκτικότητα σε πρωτεογλυκάνες είναι η μέγιστη και η μεταβατική στιβάδα μεταφέρει δυνάμεις τάσεως από την επιφανειακή ζώνη στις βαθύτερες στιβάδες και τις μετατρέπει σε δυνάμεις συμπίεσης.

3) *Η ακτινωτή ή εν τω βάθει στιβάδα* είναι η τελευταία περιοχή υαλοειδούς χόνδρου καθώς η επόμενη ζώνη μεταπίπτει στο οστό. Καταλαμβάνει περίπου το 30% του συνολικού πάχους του ιστού. Χαρακτηρίζεται από μεγάλες ίνες κολλαγόνου που σχηματίζουν δέσμες οι οποίες είναι προσανατολισμένες κάθετα προς την αρθρική επιφάνεια και προσφύονται στο υποκείμενο υποχόνδριο οστό, γεγονός που βοηθάει στην μεταφορά

φορτίων σε αυτό. Τα κύτταρα στην εν τω βάθει στιβάδα συναθροίζονται σε στήλες και είναι ελαφρά επιμηκυμένα και προσανατολισμένα στην κατεύθυνση των κολλαγόνων ινών, κάθετα προς την αρθρική επιφάνεια.

4) Η αποτιτανωμένη στιβάδα καταλαμβάνει το 5% του συνολικού πάχους του χόνδρου. Είναι η περιοχή εκείνη του ιστού όπου συντελείται η μετάπτωση στο υποχόνδριο οστόν, ελαχιστοποιώντας τον βαθμό ακαμψίας μεταξύ του άκαμπτου οστού και του περισσότερο ελαστικού χόνδρου. Η διάταξη των ινιδίων κολλαγόνου και των χονδροκυττάρων είναι παρόμοια με αυτή της εν τω βάθει στιβάδας. Χαρακτηριστικό γνώρισμα μια λεπτή, ορατή στο μικροσκόπιο κυματοειδής βασεόφιλη γραμμή, αποτέλεσμα συγκέντρωσης βασεόφιλου αποτιτανωμένου υλικού⁽⁶⁾.



Εικόνα 3: Σχηματική αναπαράσταση των στιβάδων του αρθρικού χόνδρου. Διακρίνονται η αρθρική επιφάνεια (articular surface), η επιφανειακή στιβάδα (superficial tangential zone), η διάμεση στιβάδα (middle zone), η εν τω βάθει στιβάδα (deep zone), η κυματοειδής βασεόφιλη γραμμή (tide mark), το υποχόνδριο οστόν (subchondral bone) και το σπογγώδες οστόν (cancellous bone).

Εμβιομηχανική

Η επιφάνεια του αρθρικού χόνδρου, σύμφωνα με τα διεθνή πρότυπα κατασκευής επιφανειών που χρησιμοποιούνται από του μηχανικούς για τις μεταλλικές επιφάνειες, θεωρείται λεία⁽⁹⁾. Ο συντελεστής τριβής του φυσιολογικού αρθρικού χόνδρου είναι εξαιρετικά χαμηλός, τρεις φορές μικρότερος από την ολίσθηση πάγου προς πάγο και κατά 30% μικρότερος

από την ιδεατή τεχνητή άρθρωση. Η ελαστικότητα του φυσιολογικού αρθρικού χόνδρου σε εφελκυστικές δυνάμεις εξαρτάται κυρίως από το κολλαγόνο και κυμαίνεται από 0,193 MPa έως 10,13 MPa, ανάλογα με τη θέση, το βάθος και τον προσανατολισμό του εξεταζόμενου δείγματος, π.χ. είναι υψηλότερη σε δείγματα από περιοχές χαμηλής φόρτισης, από δείγματα της επιπολής στιβάδας του αρθρικού χόνδρου⁽¹⁰⁾.

Η ελαστικότητα του φυσιολογικού χόνδρου σε συμπιεστικές δυνάμεις εξαρτάται κυρίως από τις πρωτεογλυκάνες και από τη θέση, τη βιοχημική σύσταση του εξεταζόμενου δείγματος, όπως σε αρθρικό χόνδρο μηριαίας κεφαλής και κυμαίνεται από 0,679 MPa (κάτω-έξω επιφάνεια) έως 1,816 MPa (άνω-έσω επιφάνεια)⁽¹⁰⁾.

Το νερό είναι το κύριο υγρό συστατικό του αρθρικού χόνδρου. Ο χόνδρος είναι ανάγγειος ιστός και τα χονδροκύτταρα προσλαμβάνουν τα θρεπτικά συστατικά μέσω διάχυσης από την αρθρική κοιλότητα. Το υγρό που διαπερνά το στρώμα του χόνδρου έχει σημαντικό μηχανικό ρόλο. Οι δυνάμεις εφελκυσμού αποτελούν σημαντικό παράγοντα φόρτισης του αρθρικού χόνδρου και ενάν δεν υπήρχε αυξημένο κλάσμα νερού εντός ιστού, ο ιστός θα ήταν ιδιαίτερα επιρρεπής σε βλάβη από συνεχή χρήση. Οι δυνάμεις εφελκυσμού ωθούν το υγρό έξω από τον ιστό και κατά την διάρκεια μιας μέρας μειώνουν αποτελεσματικά το συνολικό κλάσμα νερού. Λειτουργικά η μηχανική συμπίεση του χόνδρου προκαλεί ταχεία μετακίνηση του υγρού εντός του ιστού που με την σειρά του υποστηρίζει το φορτίο που ασκείται. Ο μηχανισμός αυτός επιτρέπει την μακροβιότητα του αρθρικού χόνδρου υπό τον επαναλαμβανόμενο εφελκυσμό στον οποίο υπόκειται καθώς η φόρτιση δημιουργείται από την αλληλεπίδραση υγρού-συμπαγούς στοιχείου και δεν δημιουργείται από την αλληλεπίδραση συμπαγούς-συμπαγούς στοιχείου⁽⁵⁾.

Συμπερασματικά λοιπόν ο υαλοειδής αρθρικός χόνδρος : 1) διαμορφώνει μια λεία και ολισθηρή επιφάνεια 2) παρέχει τη δυνατότητα άμεσης συναρμογής των αρθρικών επιφανειών και τη διενέργεια κίνησης με τον μικρότερο συντελεστή τριβής 3) διαθέτει μεγάλη ελαστικότητα 4) σκληρότητα στην συμπίεση 5) εξαιρετική δυνατότητα ευρείας κατανομής των φορτίων που ασκούνται σε αυτόν και τέλος 6) αξιοσημείωτη ανθεκτικότητα σε δυνάμεις διάτμησης. Όλα αυτά τα χαρακτηριστικά γνωρίσματα του υαλοειδούς χόνδρου του παρέχουν τη θεωρητική δυνατότητα να επιτελεί όλες αυτές τις λειτουργίες σε όλη τη διάρκεια του ανθρώπινου βίου.

ΟΣΤΕΟΧΟΝΔΡΙΤΙΔΑ ΤΟΥ ΙΣΧΙΟΥ

Εισαγωγή

Η οστεοχονδρίτιδα (ΟΧ) είναι μια αναπτυξιακή ορθοπεδική νόσος που χαρακτηρίζεται από κλινικά σημεία, όπως πόνος στις αρθρώσεις, ύδραρθρο και δυσλειτουργία που προκαλείται από την δημιουργία σχισμών οι οποίες εκτείνονται από τον αρθρικό χόνδρο έως το υποχόνδριο οστού. Η πλειοψηφία των μελετών που στοχεύουν στην περιγραφή των αιτιολογικών παραγόντων και της παθογένεσης της οστεοχονδρίτιδας εστιάζονται στην χειρουργική αφαίρεση οστεοχόνδρινων τεμαχίων από εφήβους και ενήλικες που παρουσίασαν συμπτώματα ΟΧ⁽¹¹⁾. Τα τεμάχια αυτά ήταν παρόντα για μήνες ή και χρόνια. Είναι κατανοητό ότι είναι σχεδόν αδύνατο να προσδιοριστεί η παθογένεση της νόσου εξετάζοντας αυτά τα τελικού σταδίου τεμάχια ιστού⁽¹²⁾. Επίσης η μελέτη νεανικών πτωματικών οστεοχόνδρινων δειγμάτων είναι δύσκολη και επί του παρόντος δεν υπάρχει καθιερωμένη δοκιμασία ελέγχου ασυμπτωματικών παιδιών ή εφήβων για ΟΧ. Και οι δύο αυτοί παράγοντες έχουν εμποδίσει την κατανόηση της παθογένεσης της νόσου στους ανθρώπους. Αντιθέτως, στην κτηνιατρική βιβλιογραφία η ΟΧ ορίζεται ως η εστιακή διαταραχή της ενδοχόνδρινης οστεοποίησης⁽¹³⁾. Εκτεταμένες μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε νεαρά ζώα διαφορετικών ειδών, έχουν δείξει πρώιμες, αναπτυσσόμενες βλάβες ακόμα και πριν την ηλικία όπου η κλινική νόσος εκδηλώνεται⁽¹⁴⁻¹⁶⁾.

Ορολογία της νόσου

Η αξιολόγηση της βιβλιογραφίας σχετικά με την ΟΧ περιπλέκεται από την ποικιλία των ορολογιών που έχουν χρησιμοποιηθεί. Το 1887 ο König πρότεινε τον όρο "διαχωριστική οστεοχονδρίτιδα" για να περιγράψει μια υποκείμενη βλάβη στον αρθρικό χόνδρο που προκαλεί τον σχηματισμό ελεύθερων σωματίων παρά την απουσία σημαντικού τραύματος⁽¹⁷⁾. Μετέπειτα ιστολογικές μελέτες δεν έχουν υποστηρίξει μια πρωτογενή φλεγμονώδη αιτιολογία της νόσου, κάνοντας τον όρο "οστεοχόνδρωση" πιο ακριβή, όπως προτάθηκε άλλωστε και από τον Howald το 1942⁽¹⁸⁻¹⁹⁾. Ωστόσο, η αρχική φράση συνεχίστηκε και στην πραγματικότητα οι όροι "οστεοχονδρίτιδα" και "οστεοχόνδρωση" συχνά χρησιμοποιούνται εναλλακτικά. Στην κλινική πράξη όταν μία σχισμή ή ένα κάταγμα είναι παρόντα στον υπερκείμενο αρθρικό χόνδρο, η κατάσταση αυτή συνηθίζεται παγκοσμίως να περιγράφεται σαν "διαχωριστική οστεοχονδρίτιδα", αν και "διαχωριστική οστεοχόνδρωση" είναι ο πιο δόκιμος όρος. Στην κτηνιατρική εστιακές ανωμαλίες της ενδοχόνδρινης οστεοποίησης που περιλαμβάνουν το σύμπλεγμα αρθρικός-επιφυσιακός χόνδρος αναφέρονται σαν οστεοχόνδρωση άσχετα από την ανατομική

εντόπιση. Αντιθέτως στον άνθρωπο, οι εκδηλώσεις της ΟΧ σε διαφορετικές ανατομικές περιοχές έχουν λάβει διαφορετικές ονομασίες. Επιπροσθέτως, ο όρος "οστεοχόνδρωση" περιλαμβάνει καταστάσεις που προσβάλλουν το σύμπλεγμα αρθρικός-επιφυσιακός χόνδρος, την επίφυση και ποικίλες αποφυσιακές εντοπίσεις. Αυτός ο γενικός όρος έχει επίσης χρησιμοποιηθεί για να περιγράψει ασθένειες πρωτογενούς οστεονεκρωτικής αιτιολογίας, όπως η νόσος Legg-Calvé-Perthes⁽²⁰⁾.

Κλινικά χαρακτηριστικά

Η νόσος Legg-Calvé-Perthes προσβάλλει τα παιδιά και κυρίως εκείνα με ηλικία μεταξύ 4 και 8 ετών. Η εμφάνιση της νόσου σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 4 ετών σχετίζεται με καλύτερη πρόγνωση. Η νόσος είναι πιο συχνή σε νεαρά αγόρια απ'ότι σε κορίτσια με αναλογία περίπου 5:1. Αν και συνήθως προσβάλλεται το ένα ισχίο, στο 10 με 20% των περιπτώσεων παρατηρείται αμφοτερόπλευρη προσβολή, αν και σπάνια στα κορίτσια. Στην περίπτωση της αμφοτερόπλευρης προσβολής, συνήθως επηρεάζονται διαδοχικά και όχι ταυτόχρονα. Αμφοτερόπλευρος συμμετρικός κατακερματισμός συνήθως υποδηλώνει την παρουσία και άλλων ασθενειών όπως υποθυρεοειδισμός ή δρεπανοκυτταρική αναιμία. Η νόσος Legg-Calvé-Perthes είναι σπάνια στη μαύρη φυλή. Ένα οικογενειακό ιστορικό της νόσου μπορεί να ανιχνευθεί στο 6% περίπου των περιπτώσεων.

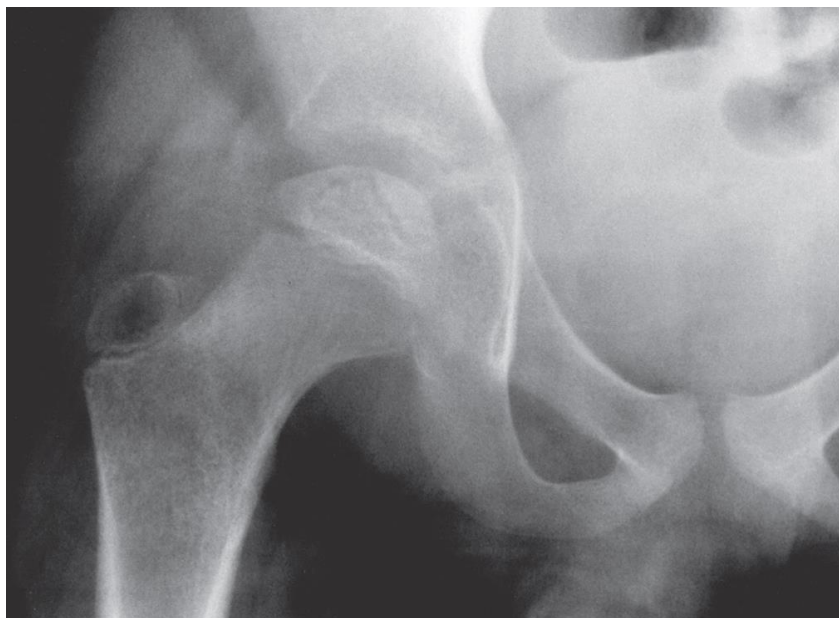
Τα κυριότερα κλινικά συμπτώματα είναι η χλωδότητα βάδισης, ο πόνος και ο περιορισμός της κίνησης της άρθρωσης. Περιστασιακά, ακτινολογικές αλλαγές σημειώνονται σε ασθενείς που στερούνται κλινικών συμπτωμάτων. Ιστορικό τραύματος διαπιστώνεται σε ένα 25% περίπου των περιπτώσεων με οξεία έναρξη των συμπτωμάτων από την ημέρα του τραυματισμού. Αυτές οι ποικίλες κλινικές εκδηλώσεις αντιπροσωπεύουν μια διγγνωστική πρόκληση για τον γιατρό που εξετάζει ένα παιδί με επώδυνο ισχίο. Η πιθανότητα της νόσου Legg-Calvé-Perthes θα πρέπει να ελέγχεται σε κάθε παιδί με οξέα συμπτώματα από το ισχίο, όπως και σε αυτά με χρόνια.

Ταξινόμηση της νόσου Legg-Calvé-Perthes

Ο Catterall και συνεργάτες ταξινόμησαν τους ασθενείς με τη νόσο ανάλογα με το ποσοστό συμμετοχής της επίφυσης της μηριαίας κεφαλής. Ομάδα I με τμηματική συμμετοχή της μηριαίας κεφαλής λιγότερο από 50%, ομάδα II και III με συμμετοχή περισσότερο από 50% της μηριαίας κεφαλής και σχηματισμό απολύματος και ομάδα IV με συμμετοχή του συνόλου της μηριαίας κεφαλής. Επίσης επισήμαναν ορισμένα ακτινολογικά ευρήματα, τα οποία περιέγραψαν ως "κεφαλή σε κίνδυνο" και τα οποία σχετίζονταν με φτωχά προγνωστικά αποτελέσματα, ιδιαίτερα σε ασθενείς των ομάδων I, II, III και IV.

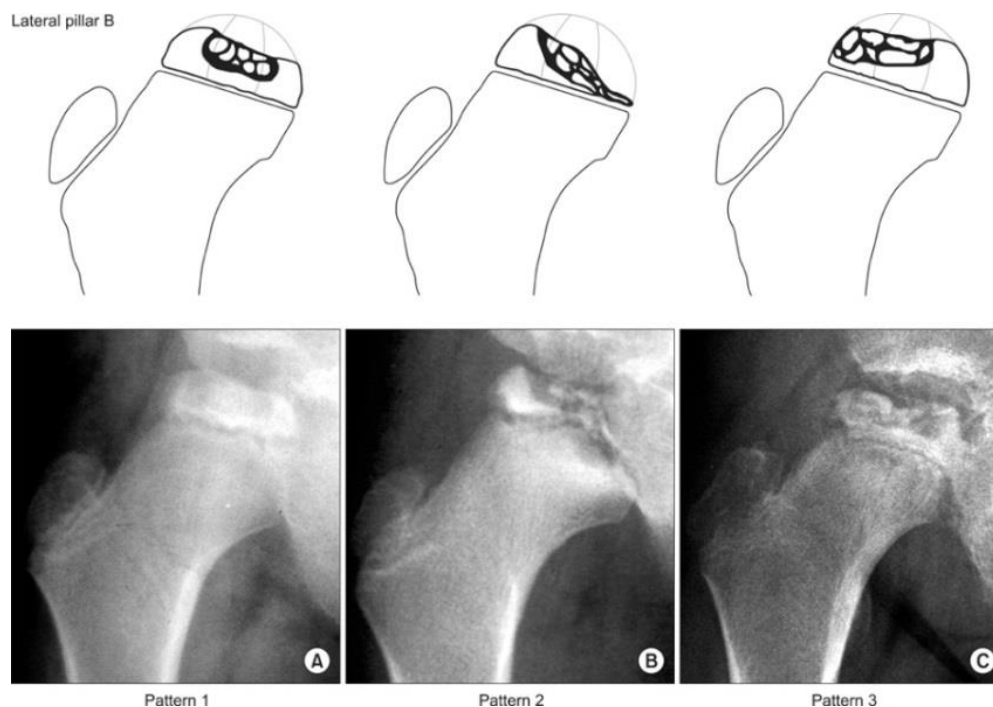
Τα ευρήματα αυτά της “κεφαλής σε κίνδυνο” περιλαμβάνουν (1) το πλάγιο υπεξάρθρωμα της μηριαίας κεφαλής από την κοτύλη (2) την στική οστεοποίηση εξωτερικά της μηριαίας κεφαλής (3) την διάχυτη μεταφυσιακή αντίδραση (σχηματισμός μεταφυσιακών κύστεων) και (4) τον σχηματισμό μιας ακτινοδιαγαστικής περιοχής σχήματος V στην εξωτερική πλευρά του συζευκτικού χόνδρου

Οι Salter και Thomson υποστήριξαν τον καθορισμό του βαθμού συμμετοχής περιγράφοντας την έκταση του υποχόνδριου κατάγματος στο άνω-έξω τμήμα της μηριαίας κεφαλής. Αν η έκταση του κατάγματος (γραμμή) είναι μικρότερη του 50% του θόλου της μηριαίας κεφαλής θεωρείται τύπου A και και μπορούν να αναμένονται καλά αποτελέσματα. Εάν η γραμμή του κατάγματος είναι πάνω από το 50% του θόλου της κεφαλής τότε η ταξινόμηση είναι τύπου B και η πρόγνωση θεωρείται πτωχή (εικόνα 4).



Εικόνα 4 : Τύπου B υποχόνδριο κάταγμα του περιλαμβάνει πάνω από 50% της μηριαίας κεφαλής

Ο Herring και συνεργάτες περιέγραψαν μια ταξινόμηση που βασίζεται στο ύψος διατήρησης της εξωτερικής κολώνας της επίφυσης της μηριαίας κεφαλής. Στην ομάδα A διατηρείται το 100% της εξωτερικής κολώνας, στην ομάδα B το ύψος της εξωτερικής κολώνας έχει μειωθεί στο 50% και στην ομάδα Γ κάτω από το 50% (εικόνα 5). Μια στατιστικά σημαντική συσχέτιση βρέθηκε μεταξύ του τελικού αποτελέσματος και του ύψους της εξωτερικής κολώνας (Stulberg ταξινόμηση). Οι ασθενείς της ομάδας A είχαν όλοι ομοιόμορφα καλά αποτελέσματα, οι ασθενείς της ομάδας B που είχαν ηλικία έναρξης της νόσου μικρότερη από 8-9 έτη είχαν ευνοϊκότερα αποτελέσματα από αυτούς μεγαλύτερης ηλικίας, ενώ οι ασθενείς της ομάδας Γ είχαν την χειρότερη πρόγνωση με απώλεια της σφαιρικότητας της μηριαίας κεφαλής, άσχετα με την ηλικία έναρξης ή τον τύπο της θεραπείας⁽²¹⁾.



Εικόνα 5 :Ταξινόμηση νόσου Legg-Calvé-Perthes κατά Herring με βάση το ύψος της εξωτερικής κολώνας της μηριαίας επίφυσης.

Αιτιολογία της νόσου

Από την αναγνώριση της νόσου Legg-Calvé-Perthes (LCP) ως ξεχωριστής οντότητας το 1910 έως σήμερα πολυάριθμες θεωρίες για την αιτιολογία της νόσου έχουν προταθεί. Αποτελεί μια πρόκληση να ανευρεθεί ένας και μόνο αιτιολογικός παράγοντας που να δικαιολογεί τα ποικίλα κλινικά και επιδημιολογικά χαρακτηριστικά της LCP. Η πιθανότητα η νόσος να προκαλείται από πολλαπλούς αιτιολογικούς παράγοντες οι οποίοι μοιράζονται ένα κοινό παθογενητικό μονοπάτι, δεν έχει ακόμα αποκλειστεί. Η επικρατούσα άποψη είναι πως η νόσος είναι μια πολυπαραγοντική ασθένεια η οποία προκαλείται από τον συνδυασμό γενετικών και περιβαλλοντολογικών παραγόντων. Σύμφωνα με την άποψη αυτή, οι γενετικοί παράγοντες προκαλούν μια "ευαισθησία" η οποία οδηγεί στην διακοπή της παροχής αίματος στη μηριαία κεφαλή, ενώ οι περιβαλλοντολογικοί παράγοντες όπως το επαναλαμβανόμενο υποκλινικό τραύμα ή η μηχανική υπερφόρτιση που σχετίζεται με την υπερδραστηριότητα των παιδιών, προκαλούν την νόσο⁽²²⁾.

Μετάλλαξη του κολλαγόνου τύπου II

Πρόσφατα, ασιατικές οικογένειες με πολλά μέλη τους που βρέθηκαν να έχουν προσβληθεί από οστεονέκρωση της μηριαίας κεφαλής αυτοσωμικό επικρατή τύπο βρέθηκαν να έχουν μια μετάλλαξη στο γονίδιο του κολλαγόνου τύπου II

(αντικατάσταση της γλυκίνης με σερίνη στο κωδικόνιο 1170 του γονιδίου COL2A1)⁽²³⁻²⁵⁾. Σε αντίθεση με άλλες σκελετικές δυσπλασίες και τύπου II κολλαγονοπάθειες, τα προσβεβλημένα άτομα με αυτή τη μετάλλαξη δεν φαίνεται να έχουν εμφανείς ενδείξεις άλλων σκελετικών ανωμαλιών. Στους ασθενείς με ανοικτές επιφυσιακές πλάκες, παρατηρήθηκαν παρόμοιες ακτινολογικές ανωμαλίες με εκείνους της νόσου LCP^(24,25). Δεν είναι ξεκάθαρο αυτή τη στιγμή εάν αυτές οι αλλαγές οφείλονται σε μια ισχαιμική διεργασία ή αποτελούν κάποιο τύπο σκελετικής δυσπλασίας. Πιθανολογείται ότι η μετάλλαξη αυτή του κολλαγόνου προκαλεί μια εξασθένηση της θεμέλιας ουσίας του χόνδρου, θέτοντας σε κίνδυνο την ακεραιότητα των αιμοφόρων αγγείων εντός του χόνδρου σε κάθε μηχανική φόρτιση. Ακόμα και αν αυτή η μετάλλαξη αποτελεί την αιτία της νόσου LCP, αυτή απαριθμεί ένα μικρό αριθμό ασθενών με οικογενή αμφοτερόπλευρη νόσο, καθώς ακόμα δεν έχουν αναφερθεί σποραδικές ετερόπλευρες ή μη οικογενείς αμφοτερόπλευρες περιπτώσεις⁽²⁶⁾.

Θρομβοφιλία και Υποξία

Η θρομβοφιλία η οποία οδηγεί σε θρομβωτική φλεβική απόφραξη της ημιαίας κεφαλής έχει προταθεί σαν μία αιτία της νόσου LCP. Σε μία μελέτη όπου αναφέρθηκε η συσχέτιση μεταξύ της LCP και ανωμαλιών της πήξης, ο Glueck και συνεργάτες⁽²⁷⁾ βρήκαν ότι 19 από τους 44 ασθενείς με LCP νόσο είπαν ανεπάρκεια της C-πρωτεΐνης και άλλοι 4 από τους 44 ασθενείς με την ίδια ασθένεια, ανεπάρκεια της S-πρωτεΐνης. Οι 7 ασθενείς είχαν αυξημένη λιποπρωτεΐνη α και 3 είχαν υποπρωτεϊνωδόλυση. Συνολικά, 75% των ασθενών της μελέτης είχαν διαταραχές της πήξης. Ωστόσο σε ορισμένες μελέτες έχουν αναφερθεί χαμηλότερα ποσοστά αυξημένων ανωμαλιών πήξης και νόσου LCP απ'ότι αναφέρθηκαν στην έρευνα του Glueck και συνεργατών⁽²⁷⁻³¹⁾, ενώ άλλοι ερευνητές δεν βρήκαν καμία απολύτως συσχέτιση⁽³²⁻³⁵⁾. Είναι δύσκολο να αποκρυπτογραφήσει κανείς γιατί υπάρχει αυτή η διαφορά. Ωστόσο το μικρό μέγεθος δείγματος σε ορισμένες μελέτες, ο σχεδιασμός αναδρομικής μελέτης, η χρήση μη ικανοποιητικών ελέγχων και το μη συγκεκριμένο εύρος εργαστηριακής τιμής των επιπέδων του παράγοντα πήξης σε διάφορες ηλικιακές ομάδες, μπορεί να αποτελούν μερικούς από τους παράγοντες σύγχυσης.

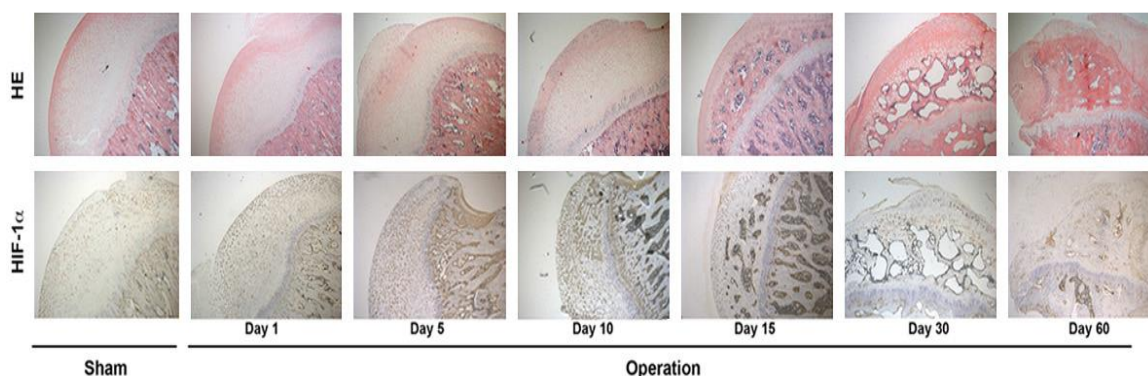
Σύμφωνα με μια προοπτική μελέτη, σε μια τυχαία σειρά 50 διαδοχικών ασθενών με νόσο LCP δεν είχαν καμία διαφορά στον επιπολασμό της ανεπάρκειας της πρωτεΐνης C, της πρωτεΐνης S ή της αντιθρομβίνης III, ούτε μετάλλαξη του παράγοντα V Leiden μεταξύ της ομάδας μελέτης και της εκτιμώμενης συχνότητας στον πληθυσμό⁽³⁶⁾. Πιο πρόσφατα σε μια μελέτη ελέγχου περιπτώσεων από το Cincinnati που αποτελείται από 72 μη επιλεγμένους διαδοχικούς ασθενείς με LCP και 197 υγιείς ασθενείς, επίσης δεν ανευρέθηκε καμία αύξηση στον επιπολασμό της ανεπάρκειας σε

πρωτεΐνη C και Σ, καθώς και αντιθρομβίνης III , ούτε υπερομοκυστεϊναιμία ή αύξηση των επιπέδων του αναστολέα 1 του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου⁽³⁷⁾.Επίσης στην μελέτη αυτή δεν βρέθηκε αυξημένος επιπολασμός του παράγοντα V Leiden (8 από τους 72 της ομάδας μελέτης σε σύγκριση με τους 7 από τους 197 της ομάδας ελέγχου) και των αντισωμάτων αντικαρδιολιπίνης (19 από τους 72 της ομάδας μελέτης σε σύγκριση με τους 22 από τους 197 της ομάδας ελέγχου) σε ασθενείς με LCP. Σε μια μεγαλύτερη μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε ένα γκρούπ από την Ολλανδία διαπιστώθηκε αυξημένος επιπολασμός της μετάλλαξης του παράγοντα V Leiden (16 από τους 166 σε σχέση με τους 16 από τους 509 υγιείς μάρτυρες), καθώς επίσης παρατηρήθηκε και μεγαλύτερος αριθμός της μετάλλαξης G20210A της προθρομβίνης (9 από του 169 της ομάδας ασθενών σε σχέση με τους 11 από τους 512 των υγιών μαρτύρων)⁽³⁸⁾.

Ακόμη και σε ορισμένες οικογένειες οι οποίες μελετήθηκαν και φέρουν σε πολλές γενεές μετάλλαξη του παράγοντα V Leiden ,το ποσοστό της νόσου LCP φαίνεται να ποικίλει αρκετά. Σε μία οικογένεια , μόνο 1 από τα 11 μέλη βρέθηκε να είναι ετερόζυγο για μετάλλαξη στον παράγοντα V Leiden (G1691A) και έπασχε από νόσο LCP. Σε άλλη οικογένεια , τα 3 από τα 10 μέλη ήταν είτε ετερόζυγα είτε ομόζυγα για μετάλλαξη του παράγοντα V Leiden και είχαν τη νόσο LCP⁽³⁰⁾. Εκτιμάται πως η νόσος LCP αναπτύσσεται σε 1 στα 2777 παιδιά (0.036%) στα οποία είναι παρούσα και η μετάλλαξη στον παράγοντα V Leiden⁽³⁷⁾.Καθώς τα θρομβωτικά επεισόδια δεν συνήθη στην παιδική ηλικία ακόμα και σε εκείνους τους ασθενείς με κληρονομική θρομβοφιλία, η σημασία της κληρονομούμενης ή της επίκτητης θρομβοφυλίας στην παθογένεση της νόσου LCP δεν είναι ξεκάθαρη μέχρι σήμερα⁽³⁹⁾.

Η οστεογένεση και η αγγειογένεση είναι δύο σημαντικές και στενά συνδεδεμένες διαδικασίες κατά την διάρκεια της οστικής ανάπτυξης και ανακατασκευής. Το μονοπάτι του επαγόμενου από την υποξία παράγοντα 1-άλφα (HIF-1a) έχει αναγνωριστεί σαν συστατικό-κλειδί σε αυτή την διαδικασία όπου συμμετέχει και ελέγχει τα μεσεγχυματικά κύτταρα. Η πρόσφατη γνώση δείχνει ότι ο Hif-1a είναι ο κυριότερος ανταποκριτής σε ποικίλλες υποξικές καταστάσεις και ο οποίος ενεργοποιείται και συσσωρεύεται ταχέως στα κύτταρα. Μελέτες έδειξαν ότι η υπερέκφραση του HIF-1a σε ώριμους οστεοβλάστες αυξάνει την αγγειογένεση και την οστεογένεση μέσω της δράσης του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα VEGF πάνω στα ενδοθηλιακά κύτταρα⁽⁴⁰⁻⁴²⁾. Σε μελέτη του Zhang W. και συνεργατών⁽⁴³⁾ σε ένα μοντέλο επίμυος με νέκρωση της μηριαίας κεφαλής εκτιμήθηκε ο πιθανός ρόλος του HIF-1a και το VEGF. Χρησιμοποιήθηκαν 6 εβδομάδων Sprague-Dawley επίμυες. Στην ομάδα με ισχαιμική νέκρωση της μηριαίας κεφαλής η διακοπή της παροχής αίματος έγινε με αγγειοτομή στην περιοχή του μηριαίου αυχένα. Οι ομάδες της έρευνας ήταν έξι (η κάθε μία είχε από 5 επίμυες) και το κάθε γκρούπ ελέγχθηκε στις ημέρες 1,5,10,15,30 και 60 αντίστοιχα. Οι παθοφυσιολογικές αλλαγές στην μηριαία κεφαλή ελέγχθηκαν με γυμνό μάτι, με χρώση ηωσίνης αιματοξυλίνης και με ανοσοιστοχημικές

μεθόδους. Όπως φαίνεται στην **εικόνα 6** η μηριαία κεφαλή του επίμυος ανέδειξε παθοφυσιολογικές μεταβολές νέκρωσης την 5^η και 10^η ημέρα, ενώ το στρώμα χόνδρου ήταν υπερτροφικό και χαλαρό. Την 15^η και 30^η ημέρα η μηριαία κεφαλή παρουσιάζει στοιχεία οστεονέκρωσης και κατάρρευσης έως την 60^η ημέρα όπου επέρχεται η αποσύνθεση και ακολουθεί η ανακατασκευή (εικόνα 6, πάνω σειρά)



Εικόνα 6 : Ιστοπαθολογική εξέταση της μηριαίας κεφαλής. Άνω, χρώση ηωσίνης και αιματοξυλίνης πραγματοποιήθηκε σε μοντέλο επίμυος με ισχαιμική νέκρωση της μηριαίας κεφαλής που μιμήθηκε τις παθοφυσιολογικές αλλαγές της οστεονέκρωσης. Κάτω, ανοσοιστοχημική χρώση χρησιμοποιώντας αντι-HIF 1α αντίσωμα

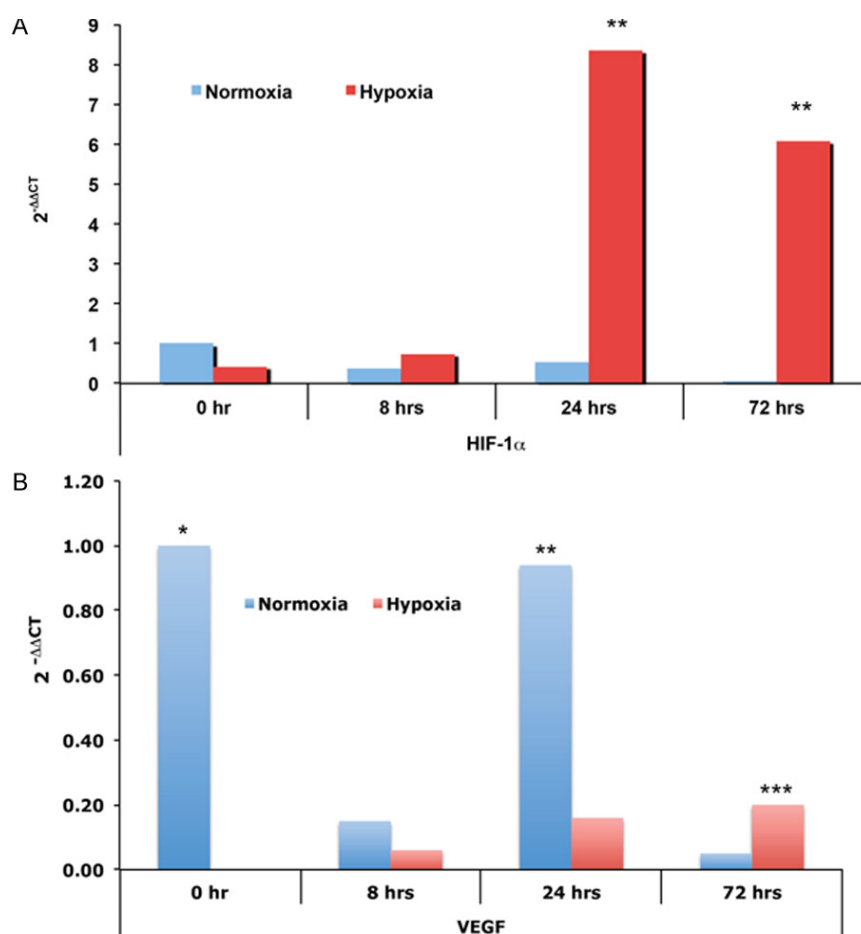
Από την στιγμή που ο HIF-1a είναι ο κύριος παράγοντας ανταπόκρισης στην ισχαιμική βλάβη, η έκφρασή του στην μηριαία κεφαλή αυξάνεται όπως φαίνεται και στην εικόνα 6 από την 1^η ημέρα μετά την επέμβαση διακοπής της παροχής αίματος και παραμένει σε υψηλά επίπεδα έως την 10^η ημέρα. Από την 10^η έως την 30^η ημέρα η ανοσοιστοχημεία έδειξε πως η έκφραση του HIF-1a επέστρεψε σε χαμηλά επίπεδα, κάτι που δείχνει πως μειώνεται λόγω της παθοφυσιολογικής διαδικασίας της οστεονέκρωσης και της κατάρρευσης (εικόνα 6 κάτω σειρά).

Για να εξετάσουμε την έκφραση του HIF-1a στα χονδροκύτταρα στο πρώιμο στάδιο υποξίας, αυτά απομονώθηκαν και καλλιεργήθηκαν σε υποξικές και νορμοξικές συνθήκες ενώ μετρήθηκαν τα επίπεδα mRNA του HIF-1a. Τα επίπεδα mRNA του HIF-1a στα χονδροκύτταρα σε υποξικές θερμοκοιτίδες ήταν σημαντικά υψηλότερα σε σχέση με τα κύτταρα σε νορμοξικές συνθήκες τόσο στις 24 όσο και στις 72 ώρες (πίνακας 1, εικόνα 7A).

Η έκφραση του VEGF μελετήθηκε σε πραγματικό χρόνο με RT-PCR ανάλυση (πίνακας 1). Τα επίπεδα mRNA του VEGF σε χονδροκύτταρα σε υποξικές συνθήκες έδειξαν αυξητικές τάσεις, αλλά στις νορμοξικές συνθήκες τα αποτελέσματα ήταν ασταθή. Στις 72 ώρες τα επίπεδα του VEGF ήταν σημαντικά υψηλότερα στις υποξικές συνθήκες σε σχέση με τις νορμοξικές συνθήκες (πίνακας 1, εικόνα 7B).

Χρόνος επώασης	VEGF		HIF-1a	
	Normoxia	Hypoxia	Normoxia	Hypoxia
0 hr	1	0.00	1.00	0.43
8 hrs	0.15	0.06	0.39	0.75
24 hrs	0.94	0.16	0.55	8.36
72 hrs	0.05	0.20	0.06	6.09

Πίνακας 1: Επίπεδα mRNA του VEGF και του HIF-1a σε χονδροκύτταρα που καλλιεργήθηκαν σε υποξικές και νορμοξικές συνθήκες.



Εικόνα 7 : Έκφραση του HIF-1a και του VEGF. Χονδροκύτταρα απομονώθηκαν από νεογέννητο επίμυ και καλλιεργήθηκαν σε υποξικές και νορμοξικές συνθήκες. Η έκφραση του mRNA των HIF-1a και VEGF ελέγχθηκε με RT-PCR.

Εν κατακλείδι, τα πρωτογενή δεδομένα που προκύπτουν από αυτή την έρευνα είναι ότι η υποξία μπορεί να είναι ένας κύριος αιτιολογικός παράγοντας για την ισχαιμική νέκρωση της μηριαίας κεφαλής και πως ο HIF-1a, VEGF συμμετέχουν στην παθοφυσιολογική διαδικασία της ισχαιμικής οστεονέκρωσης χρονικά και χωρικά.

Ανωμαλία στο μονοπάτι του IGF-1

Μια τροποίηση στο μονοπάτι του ινσουλινοειδούς αυξητικού παράγοντα 1 (IGF-1) ως αιτία της νόσου LCP αξίζει προσοχής, καθώς ο IGF-1 είναι γνωστό να επηρεάζει την μεταγεννητική ανάπτυξη διαφόρων ιστών, περιλαμβάνοντας τον εγκέφαλο και τον σκελετό. Έτσι μια δυσλειτουργία στο μονοπάτι του IGF-1 μπορεί θεωρητικά να εξηγήσει την καθυστερημένη σκελετική ωρίμανση, την υπερκινητική συμπεριφορά και μικρές συγγενείς ανωμαλίες που παρατηρούνται στους ασθενείς με νόσο LCP. Χαμηλά επίπεδα ορού του IGF-1 καθώς και της πρωτεΐνης σύνδεσης 3 του IGF-1 έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με νόσο LCP^(44,45). Τα αποτελέσματα αυτά όμως έρχονται σε σύγκρουση με μια άλλη μελέτη που αναφέρει φυσιολογικά επίπεδα πρωτεΐνης σύνδεσης του IGF-1⁽⁴⁶⁾.

Περιβαλλοντικοί παράγοντες

Μια ποικιλία περιβαλλοντικών παραγόντων έχουν προταθεί πως παίζουν ρόλο στον κίνδυνο ανάπτυξης της οστεοχονδρίτιδας σε διάφορα ζώα, περιλαμβάνοντας την διατροφή, την άσκηση, την διάπλαση, άλλους εμβιομηχανικούς παράγοντες, την αντίδραση στο στρες στο ενδομήτριο περιβάλλον και ορμονικές αλληλεπιδράσεις^(47,48). Από όλα αυτά, η διατροφή αποτελεί το αντικείμενο των περισσότερων μελετών. Σε ζωικά μοντέλα της νόσου, διαιτητικοί παράγοντες έχουν εμπλακεί στον κίνδυνο στον κίνδυνο ανάπτυξης οστεοχονδρίτιδας, περιλαμβάνοντας την ανεπάρκεια χαλκού, την περίσσεια φωσφόρου και την περίσσεια διαιτητικής ενέργειας⁽⁴⁹⁻⁵²⁾. Ωστόσο η σχέση μεταξύ νόσου και διατροφής είναι μακριά από την ξεκάθαρη πορεία αιτία-αποτέλεσμα. Για παράδειγμα στα γουρούνια, η προσθήκη στη διατροφή ειδικών αμινοξέων και ιχνοστοιχείων μείωσε τη βαρύτητα αλλά όχι την συχνότητα των βλαβών της οστεοχονδρίτιδας όταν συγκρίθηκαν με ομάδα που ελάμβανε κανονική δίαιτα⁽⁵³⁾. Παρόμοια, μειώνοντας την διατροφική ενέργεια και αυξάνοντας τις συγκεντρώσεις των μικροϊχνοστοιχείων μειώθηκε η συχνότητα της οστεοχονδρίτιδας σε νεαρούς ίππους σε μια προοπτική μελέτη που έγινε σε 17 αναπαραγωγικές κτηνοτροφικές μονάδες, αλλά δεν εξάλειψε την κατάσταση⁽⁵⁴⁾. Είναι πιθανό να υπάρχουν κάποια παράθυρα ευαισθησίας κατά την διάρκεια των οποίων διαιτητικοί παράγοντες να παίζουν σημαντικούς ρόλους στην εκδήλωση της οστεοχονδρίτιδας, αλλά να ποικίλουν στα διάφορα είδη ζώων και στην ανατομική εντόπιση και δεν έχουν απόλυτα ξεκαθαριστεί μέχρι σήμερα⁽⁵⁵⁾. Με την έως σήμερα γνώση μας δεν υπάρχουν αρκετές αναφορές που να εξετάζουν την πιθανή συσχέτιση μεταξύ διατροφής και ανάπτυξης οστεοχονδρίτιδας στους ανθρώπους.

Σοβαρός τραυματισμός

Οι υποστηρικτές του μείζονος τραυματισμού ως αιτιολογία για την ανάπτυξη οστεοχονδρίτιδας έχουν προτείνει ότι η διάδοση της νόσου σε νεαρά αγόρια σε σύγκριση με τα κορίτσια σχετίζεται με την εντονότερη αθλητική δραστηριότητα και την μεγαλύτερη τάση για τραυματισμούς υπερδραστηριότητας⁽⁵⁶⁾. Στις περισσότερες περιπτώσεις οστεοχονδρίτιδας σε ανθρώπους δεν υπάρχει ιστορικό ενός συμβάντος τραυματισμού, ωστόσο επαναλαμβανόμενο στρές θα μπορούσε να ήταν σημαντικό για την ανάπτυξη των βλαβών της νόσου⁽⁵⁷⁾. Αυτή η τελευταία υπόθεση υποστηρίζεται περιστασιακά από το γεγονός ότι οι περισσότεροι ασθενείς που ανέπτυξαν νεανική οστεοχονδρίτιδα έχουν μακρύ ιστορικό συμμετοχής σε συγκεκριμένες ασκήσεις ή αθλήματα⁽⁵⁸⁾. Είναι ωστόσο πιθανό, οι πιο ενεργείς αθλητικά ασθενείς να γίνονται πιο εύκολα συμπτωματικοί και να τίθεται πιο εύκολα η διάγνωση της οστεοχονδρίτιδας, από άλλους λιγότερο δραστήριους. Σε φυσικά απαντώμενη νόσο στα ζώα, ο ρόλος της αθλητικής δραστηριότητας δεν είναι ξεκάθαρος και φαίνεται να παίζει δευτερεύοντα ρόλο. Για παράδειγμα μια μεγάλη μελέτη με άλογα, μια ελεγχόμενη άσκηση επηρέασε την κατανομή αλλά όχι τον συνολικό αριθμό των βλαβών της νόσου⁽⁵⁹⁾. Μια άλλη μελέτη βρήκε ότι μια κανονική περιορισμένη άσκηση μειώνει τον κίνδυνο ανάπτυξης οστεοχονδρίτιδας σε νεαρούς ίππους⁽⁶⁰⁾. Ελεύθερα οστεοχόνδρινα θραύσματα μπορούν να προκληθούν σε πειραματικά μοντέλα ζώων είτε με επαναλαμβανόμενες συγκρούσεις είτε με οξεία συμπίεση και στροφή, ωστόσο τα μοντέλα αυτά δεν μπορούν να αναπαράγουν τις πιο συνήθεις αναγνωρισμένες πρώιμες οστεοχόνδρινες βλάβες με άθικτο τον υπερκείμενο αρθρικό χόνδρο^(61,62).

Η ιδέα του μείζονος τραυματισμού σαν μόνου αιτιολογικού παράγοντα τίθεται σε αμφισβήτηση από το γεγονός της εμφάνισης οστεοχονδρίτιδας σε ανατομικές περιοχές που δεν εκτίθενται σε αυξημένο στρές κατά την φυσικής δραστηριότητας και επειδή δεν μπορεί να δικαιολογήσει τις πρώιμες ιστολογικές αλλοιώσεις στις περιοχές προτίμησης της οστεοχονδρίτιδας σε νεαρά ζώα^(63,64). Έτσι, ενώ το τραύμα αποτελεί αναμφίβολα ένα επιβαρυντικό παράγοντα κλειδί στην εμφάνιση των κλινικών συμπτωμάτων της νόσου (προκαλώντας για παράδειγμα τον διαχωρισμό της αρθρικής επιφάνειας και την απελευθέρωση οστεοχόνδρινου τεμαχίου), ωστόσο μοιάζει λιγότερο πιθανό να αποτελεί τον πρωταρχικό παράγοντα ανάπτυξης της νόσου.

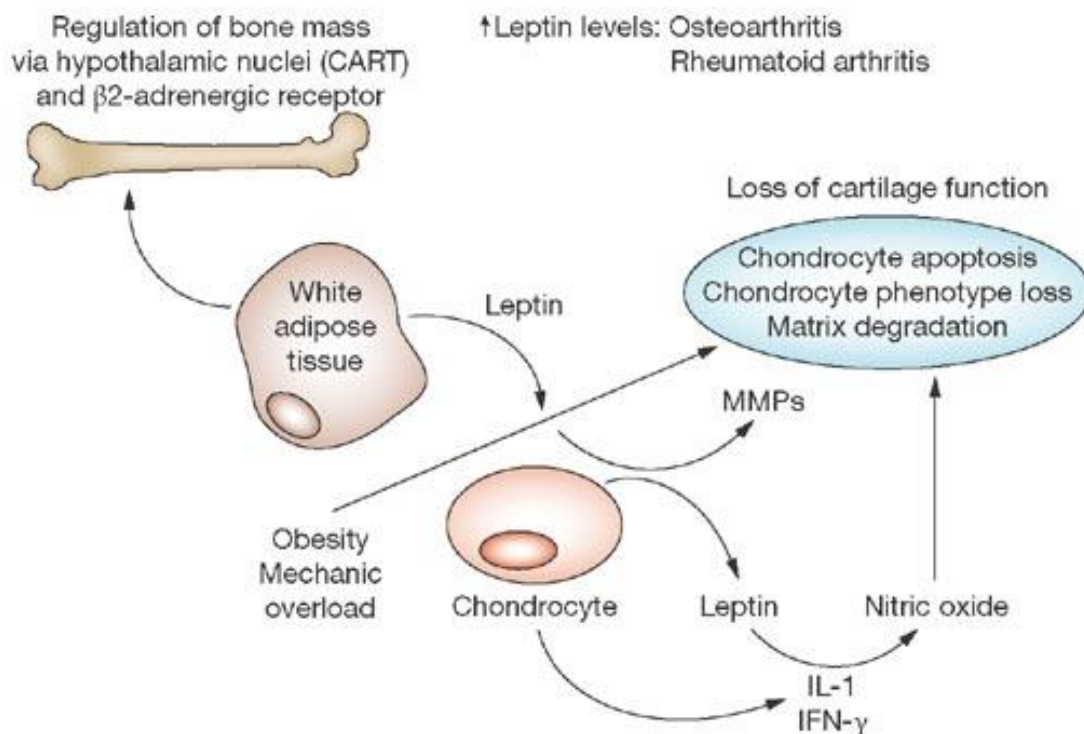
Ο ρόλος της λεπτίνης

Η παχυσαρκία θεωρείται ένα κλινικό σημείο κινδύνου για την ανάπτυξη της νόσου Legg-Calve-Perthes (LCP)⁽⁶⁵⁾. Καμία μελέτη ωστόσο δεν έχει συσχετίσει τον υψηλό δείκτη μάζας-σώματος (BMI) με τη πτωχή πρόγνωση

της νόσου LCP. Το σωματικό λίπος από μόνο του δρα σαν συστηματικός μεσολαβητής. Ένδειξη που ενισχύει αυτή την υπόθεση έρχεται από πρόσφατες μελέτες που δείχνουν ότι ο λιπώδης ιστός δεν είναι απλά μια αδρανής αποθήκη ενέργειας αλλά και ένα ενεργό ενδοκρινές όργανο το οποίο εκκρίνει πολυάριθμες κυτοκίνες, αλλά και μόρια που μοιάζουν με κυτοκίνες και λέγονται αντιποκίνες. Οι αντιποκίνες ρυθμίζουν τις συστηματικές μεταβολικές, σκελετικές και αναπαραγωγικές διαδικασίες⁽⁶⁶⁾. Μια αντιποκίνη που φαίνεται να επηρεάζει όλες αυτές τις διαδικασίες είναι η λεπτίνη⁽⁶⁷⁾.

Η λεπτίνη είναι ένα 16-kDa πολυπεπτίδιο ορμόνη που κωδικοποιείται από το γονίδιο της παχυσαρκίας (ob)⁽⁶⁷⁾ και εκκρίνεται πρωταρχικά από τα λιποκύτταρα για να ρυθμίζει τη μάζα του λιπώδους ιστού και το σωματικό βάρος⁽⁶⁸⁾. Μεταλλάξεις είτε στα ob γονίδια είτε στα γονίδια που κωδικοποιούν τον υποδοχέα της λεπτίνης και σχετίζονται με ο BMI είναι 2 έως 4 φορές πιο συχνά στους παχύσαρκους. Επίσης, η λεπτίνη δρα στον οστίτη ιστό μέσω κεντρικών και περιφερικών μονοπατιών. Η εξαρτώμενη από την λεπτίνη αναστολή της οστικής ανακατασκευής μεσολαβείται από τους πυρήνες του υποθαλάμου (μέσω του νευροπεπτιδίου CART) και του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (εικόνα 8)⁽⁶⁹⁾.

Η λεπτίνη επίσης δρα περιφερειακά με την σύνδεσή της σε υποδοχείς στους οστεοβλάστες, διεγείροντας την διαφοροποίηση και αναστέλλοντας την οστεοκλαστική δραστηριότητα, η οποία μπορεί να ενισχύσει τον σχηματισμό του οστού και να μειώσει την οστική απορρόφηση^(70,71). Αν και η λεπτίνη έχει αντίθετα αποτελέσματα στο οστό μέσω των κεντρικών και περιφερικών μονοπατιών, ωστόσο φαίνεται να υπάρχει μια ισορροπία. Επιπλέον, η λεπτίνη είναι ένας ισχυρός αγγειογόνος παράγοντας, καθώς συνδέεται στον υποδοχέα της (OB-Rb) στα ενδοθηλιακά κύτταρα με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση του STAT3 μονοπατιού και την ενισχυμένη δραστηριότητα σύνδεσης του DNA⁽⁷²⁾. Επιπρόσθετα, η λεπτίνη προάγει τον πολλαπλασιασμό των ενδοθηλιακών κυττάρων και την νεοαγγειογένεση⁽⁷³⁾.



Εικόνα 8: Μια σχηματική αναπαράσταση των βασικών παθοφυσιολογικών δράσεων που ασκεί η λεπτίνη στα οστά και στον χόνδρο. Η λεπτίνη δρά μέσω δύο ανταγωνιστικών μονοπατιών στην ρύθμιση της οστικής ανακατασκευής. Το μονοπάτι του συμπαθητικού νευρικού συστήματος προάγει την διαφοροποίηση των οστεοκλαστών. Αντίθετως το CART αναστέλλει την διαφοροποίηση των οστεοκλαστών. Η λεπτίνη δρά στην ομοιόσταση του χόνδρου με την προώθηση της σύνθεσης μεταλλοπρωτεασών και οξειδίου του αζώτου. Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν μία νέα περιφερειακή λειτουργία της λεπτίνης ως βασικός ρυθμιστής του μεταβολισμού των χονδροκυττάρων, και υποδεικνύουν ότι η λεπτίνη μπορεί να παίζει ένα σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία του αρθρικού εκφυλιστικών ασθενειών. IFN- γ : ιντερφερόνη γ , IL-1: ιντερλευκίνη 1, CART: cocaine-amphetamine regulated transcript. νευροπεπτίδιο που εκκρίνεται από τον υποθάλαμο

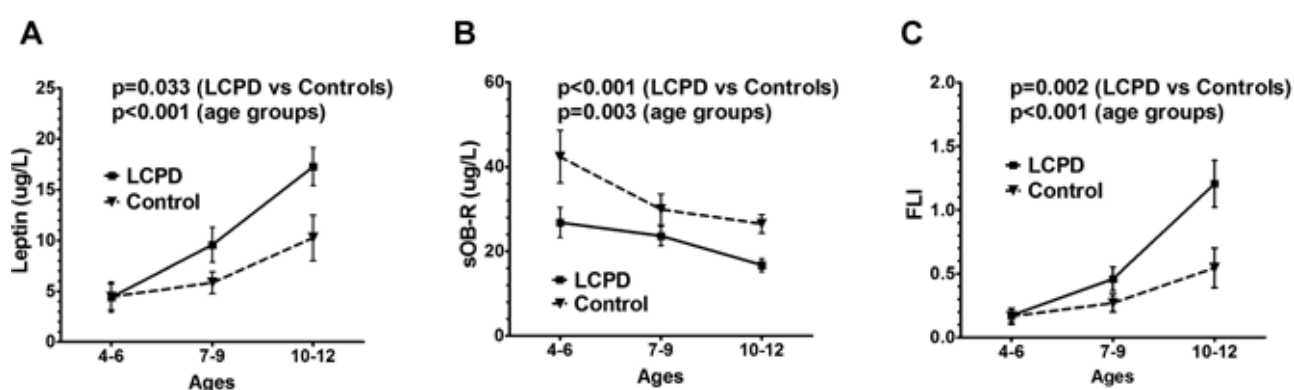
Ωστόσο ο ρόλος της λεπτίνης στην παθογένεση της νόσου LCP δεν έχει ποτέ διερευνηθεί. Για τον λόγο αυτό πραγματοποιήθηκε μια μελέτη η οποία σαν στόχο είχε να μετρήσει την έκφραση της κυκλοφορούμενης λεπτίνης και του υποδοχέα της και να διερευνήσει την σχέση τους με την σοβαρότητα της LCP και θεραπευτικά αποτελέσματα⁽⁷⁴⁾. Στην μελέτη αυτή πήραν μέρος ασθενείς και υγιείς μάρτυρες που προσήλθαν την τριετία 2006-2009 στο Chonbuk National University Hospital, Jeonju της Νότιας Κορέας. Συμπεριλήφθηκαν 41 ασθενείς με νόσο LCP και 41 υγιείς μάρτυρες συγκεκριμένης ηλικίας (<1 έτος διαφορά) και φύλου. Οι υγιείς μάρτυρες ήταν παιδιά που αντιμετωπίστηκαν για κάταγμα στο ίδιο νοσοκομείο. Από την μελέτη είχαν αποκλεισθεί ασθενείς που έπασχαν από νόσημα που μπορεί να επηρέαζε τα επίπεδα λεπτίνης στον ορό όπως κάποια φλεγμονώδης νόσος ή ενδοκρινολογική δυσλειτουργία, καθώς και τα παιδιά εκείνα που έπασχαν από οστεονέκρωση του ισχίου, επιφυσιική δυσπλασία ή μηριαίο κάταγμα. Ανάμεσα στις δύο ομάδες μετρήθηκαν τα επίπεδα λεπτίνης του ορού και του υποδοχέα της sOB-R με

την μέθοδο ELISA, καθώς και ο δείκτης ελεύθερης λεπτίνης FLI (free leptin index) που αποτελεί τον λόγο λεπτίνης ορού προς τον υποδοχέα της sOB-R.

Η μέση ηλικία των ασθενών με νόσο LCP ήταν 8.2 ± 2.2 έτη και οι 38 συμμετέχοντες ήταν αγόρια (92.7%). Τα επίπεδα λεπτίνης ορού και το FLI στους ασθενείς με LCP ήταν σημαντικά υψηλότερο σε σχέση με την ομάδα ελέγχου($p = 0.042$ και 0.013) ενώ τα επίπεδα του sOB-R στους ασθενείς με LCP ήταν σημαντικά χαμηλότερα συγκρινόμενα με των υγιών μαρτύρων ($p = 0.003$, πίνακας 2). Επιπλέον τα επίπεδα λεπτίνης ορού, sOB-R και το FLI διέφεραν σημαντικά μεταξύ της ομάδας των ασθενών και εκείνης των υγιών μαρτύρων ανεξάρτητα από την ηλικία ($p = 0.033$, $p < 0.001$ και $p = 0.002$ αντίστοιχα)(εικόνα 9)

	Σύνολο(n=82)	LCPD(n=41)	Υγιείς μάρτυρες (n=41)	p-Value
Ηλικία (έτη)	8.5 ± 2.4	8.2 ± 2.2	8.9 ± 2.5	0.197
Φύλο (αγόρια)	76 (92.7%)	38 (92.7%)	38 (92.7%)	1.000
BMI (kg/m ²)	20.1 ± 4.5	21.1 ± 4.2	20.2 ± 4.7	0.355
BMI % (≥95)	24 (29.3%)	13 (31.7%)	11 (26.8%)	0.809
Λεπτίνη (μg/L)	8.93 ± 7.70	10.50 ± 8.08	7.36 ± 7.06	0.042
sOB-R (μg/L)	26.80 ± 13.22	22.36 ± 9.99	31.24 ± 14.63	0.003
FLI	0.49 ± 0.56	0.61 ± 0.61	0.36 ± 0.47	0.013

Πίνακας 2: LCPD : νόσος Legg-Calve-Perthes , BMI : δείκτης μάζας σώματος, sOB-R : διαλυτός υποδοχέας λεπτίνης, FLI : δείκτης ελεύθερης λεπτίνης (λεπτίνη/sOB-R)



Εικόνα 9: Σύγκριση των επιπέδων λεπτίνης ορού, του υποδοχέα της sOB-R και του δείκτη ελεύθερης λεπτίνης FLI ανάμεσα σε ασθενείς με νόσο Legg-Calve-Perthes (LCPD) και τους υγιείς μάρτυρες (control) σε τρία ηλικιακά γκρούπ 4-6, 7-9 και 10-12 ετών. Διαπιστώνεται ότι τα επίπεδα λεπτίνης και το FLI ήταν σημαντικά αυξημένα στους ασθενείς με LCP, ενώ τα επίπεδα του υποδοχέα sOB-R ήταν αυξημένα στους υγιείς μάρτυρες.

Επίσης υπολογίσθηκε η σχέση μεταξύ λεπτίνης και βαρύτητας της νόσου ή των θεραπευτικών αποτελεσμάτων μεταξύ των ασθενών με LCP, όπου η λεπτίνη, το sOB-R και το FLI ήταν οι εξαρτημένες μεταβλητές και η εξωτερική κολώνα της επίφυσης της μηριαίας κεφαλής (κατά Herring ταξινόμηση) και η Stulberg ταξινόμηση οι σταθεροί παράγοντες. Ο βαθμός προσβολής της εξωτερικής κολώνας διέφερε σημαντικά σε σχέση με την ηλικία ($p<0.001$), τα επίπεδα λεπτίνης ορού ($p<0.001$), τα επίπεδα sOB-R ($p=0.045$) και το FLI ($p<0.001$). Επίσης, στην Stulberg ταξινόμηση υπήρχε σημαντική διαφορά σε σχέση με την ηλικία ($p<0.001$), την λεπτίνη ($p<0.001$), το sOB-R ($p=0.003$) και το FLI ($p<0.001$) (πίνακας 3).

Ταξινόμηση εξωτερικής κολώνας					
	A (n=6)	B (n=14)	B-C (n=11)	C (n=10)	p-Value
Ηλικία (έτη)	6.0±1.8	7.5±1.7	8.1±2.0	10.5±1.4	<0.001
Λεπτίνη (μg/L)	3.85±3.54	6.92±7.88	12.65±6.60	17.1±6.39	<0.001
sOB-R (μg/L)	20.15±8.64	27.62±12.26	22.33±7.91	16.36±10.00	0.045
FLI	0.16±0.08	0.35±0.49	0.68±0.56	1.18±0.59	<0.001

Ταξινόμηση Stulberg					
	I (n=13)	II (n=10)	III(n=11)	IV και V (n=7)	p-Value
Ηλικία(έτη)	6.5±1.5	7.3±1.8	9.6±1.8	10.3±1.8	<0.001
Λεπτίνη (μg/L)	4.00±4.74	8.06±5.93	15.12±7.41	18.81±4.95	<0.001
sOB-R (μg/L)	24.29±11.39	29.59±10.25	18.30±4.90	14.81±4.06	0.003
FLI	0.15±0.11	0.33±0.28	0.97±0.70	1.32±0.37	<0.001

Πίνακας 3: sOB-R διαλυτός υποδοχέας λεπτίνης, FLI δείκτης ελεύθερης λεπτίνης

Στην μελέτη αυτή μετρήθηκαν τα επίπεδα της κυκλοφορούμενης λεπτίνης, του υποδοχέα της sOB-R καθώς και ο δείκτης ελεύθερης λεπτίνης FLI τόσο σε ασθενείς με νόσο Legg-Calve-Perthes όσο και σε υγιείς μάρτυρες. Σε φυσιολογικά παιδιά τα επίπεδα λεπτίνης αυξάνονται με την ηλικία μέχρι την εφηβεία και στα δύο φύλα, αλλά πάντα τα αγόρια έχουν χαμηλότερα επίπεδα από τα κορίτσια⁽⁷⁵⁾. Στην μελέτη αυτή τα επίπεδα λεπτίνης ορού και το FLI ήταν υψηλότερα, και του sOB-R χαμηλότερα στους ασθενείς με νόσο LCP σε σύγκριση με τους υγιείς.

Οι περισσότεροι παχύσαρκοι άνθρωποι έχουν υψηλές συγκεντρώσεις λεπτίνης στο πλάσμα, κάτι που δείχνει πως είναι ανθεκτικοί στις ανορεξικές και μεταβολικές επιδράσεις της ορμόνης. Διάφοροι μηχανισμοί μπορεί να δικαιολογούν αυτήν την αντίσταση στη δράση της λεπτίνης. Οι δύο υποθέσεις που έχουν προσελκύσει το μεγαλύτερο ενδιαφέρον είναι ότι η κυκλοφορούσα λεπτίνη αποτυγχάνει να προσεγγίσει τους στόχους της στον εγκέφαλο⁽⁷⁶⁾ και ότι συστατικά του ενδοκυττάρου OB-Rb καταρράκτη σηματοδότησης αποτυγχάνουν⁽⁷⁷⁾. Στην παρούσα μελέτη τα επίπεδα της κυκλοφορούσας λεπτίνης στους ασθενείς με νόσο LCP ήταν σημαντικά υψηλότερα και τα

επίπεδα του διαλυτού υποδοχέα της λεπτίνης σημαντικά χαμηλότερα σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες. Επιπρόσθετα, ο δείκτης αντίστασης στην λεπτίνη FLI ήταν υψηλότερος στην ομάδα ασθενών με LCP. Επιπλέον, η κυκλοφορούσα λεπτίνη, τα επίπεδα του διαλυτού υποδοχέα της και ο δείκτης FLI σχετίζονταν με την βαρύτητα της νόσου LCP και τα θεραπευτικά αποτελέσματα. Ως εκ τούτου η αντίσταση στην λεπτίνη σχετίζεται με την παθογένεση της νόσου.

Οι διαφορές στα επίπεδα λεπτίνης και του FLI ανάμεσα σε ασθενείς με LCP και υγιείς μάρτυρες τείνουν να αυξηθούν με την ηλικία. Αυτή η παρατήρηση θα μπορούσε να εξηγηθεί από το γεγονός ότι οι βαρύτερες ταξινομήσεις της εξωτερικής κολώνας ήταν πιο συχνές στους μεγαλύτερους σε ηλικία ασθενείς.

Μια διαφωνία παρατηρείται μεταξύ των ερευνητών σχετικά με τον περιφερικό και τον κεντρικό τρόπο δράσης της λεπτίνης στην οστική ανακατασκευή⁽⁷⁸⁾. Ο Ducy και οι συνεργάτες⁽⁷⁹⁾ ανέφεραν πως η λεπτίνη αναστέλλει στον οστικό σχηματισμό *in vivo*. Άλλοι ερευνητές βρήκαν πως η λεπτίνη διεγείρει τον πολλαπλασιασμό και την διαφοροποίηση των οστεοβλαστών *in vitro* και ενδοπεριτοναϊκή χορήγησή τους σε ποντίκια παχύσαρκα με ανεπάρκεια λεπτίνης (ob/ob) προκαλούσε αύξηση της οστικής μάζας⁽⁸⁰⁻⁸²⁾. Επιπλέον, η επίδραση της λεπτίνης στα οστά είναι ετερογενής μέσα στο ανθρώπινο σώμα. Σε *knock out* ποντίκια για την λεπτίνη διαπιστώθηκε αύξηση της οσφυϊκής σπονδυλικής οστικής μάζας και μείωση της μηριαίας οστικής μάζας⁽⁸³⁾. Η παρούσα μελέτη προτείνει πως η λεπτίνη θα μπορούσε να έχει σημαντικό ρόλο στην οστική ανακατασκευή μετά από ισχαιμική νέκρωση της μηριαίας κεφαλής.

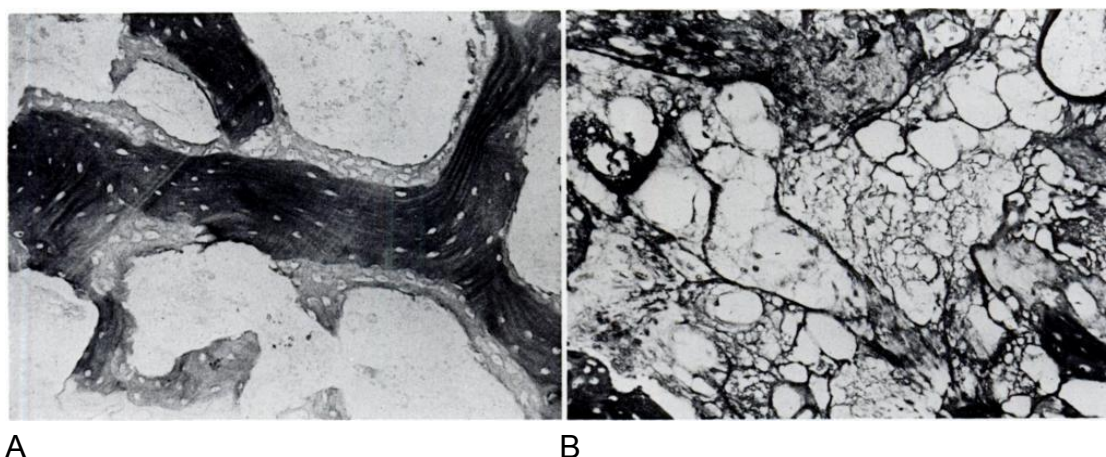
Η λεπτίνη αρχικά αναγνωρίστηκε ως προ-αγγειογενετικός παράγοντας και σαν θετικός ρυθμιστής του VEGF (αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας)^(84,85). Η λεπτίνη παράγεται από τα λιποκύτταρα και δεν εκκρίνεται μόνο στην κυκλοφορία του αίματος αλλά δρά επίσης και τοπικά πάνω στα ενδοθηλιακά κύτταρα προκαλώντας μια αγγειογενετική απόκριση. Ο Kim και οι συνεργάτες⁽⁸⁶⁾ ανέφεραν πως αυξημένη έκφραση του VEGF στον επιφυσιακό χόνδρο μετά από ισχαιμική νέκρωση της μηριαίας κεφαλής μπορεί να διεγείρει την επαναγγείωση της νεκρωτικής περιοχής και να αποκαταστήσει την μηριαία κεφαλή. Έτσι, καταλήγουμε στην υπόθεση ότι η αντίσταση στην λεπτίνη σε ασθενείς με LCP μειώνει την επαναγγείωση και σχετίζεται με φτωχά θεραπευτικά αποτελέσματα.

Παθογένεση και Βιολογία

Αν και η αιτιολογία της οστεοχονδρίτιδας του ισχίου παραμένει άγνωστη κλινικές και πειραματικές ενδείξεις υποστηρίζουν την ιδέα ότι η διακοπή της παροχής αίματος στην μηριαία κεφαλή αποτελεί το παθογενετικό γεγονός-κλειδί που συνδέεται με την διαδικασία της νόσου. Επιλεκτική αγγειογραφία⁽⁸⁷⁻⁸⁸⁾, σπινθηρογράφημα οστών⁽⁸⁹⁾, απεικόνιση με μαγνητική τομογραφία και μελέτες βιοψίας σε πρώιμα στάδια της νόσου έδειξαν μια ένδειξη πως η διαταραχή της αιμάτωσης και η ιστική βλάβη σχετίζονται με ισχαιμική νέκρωση της μηριαίας κεφαλής.

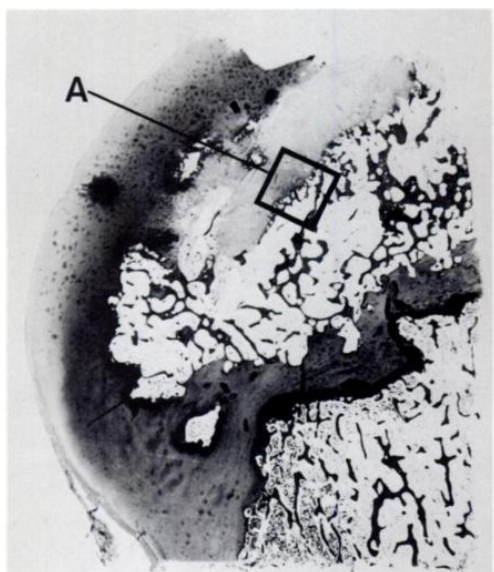
Είναι αμφίβολο εάν ένα μεμονωμένο επεισόδιο ή πολλαπλά επεισόδια ισχαιμίας είναι απαραίτητα για να εμφανισθεί η οστεοχονδρίτιδα του ισχίου. Η θεωρία των πολλαπλών εμφράκτων βασίζεται στις παρατηρήσεις από εάν ανώριμο μοντέλο σκύλου όπου μία χειρουργική επέμβαση προκάλεσε έμφρακτο της μηριαίας της κεφαλής χωρίς να οδηγήσει όμως τελικά σε παραμόρφωσή της και ιστολογικά χαρακτηριστικά της οστεοχονδρίτιδας του ισχίου^(90,91). Τα ευρήματα αυτά διαπιστώθηκαν μετά από ένα δεύτερο παρόμοιο χειρουργείο, οδηγώντας στο συμπέρασμα πως η νόσος οφείλεται σε >1 επεισόδια εμφράκτων της μηριαίας κεφαλής⁽⁹⁰⁾.

Σε μία κλινική μελέτη, το 51% από 57 δείγματα βιοψίας από μηριαίες κεφαλές ασθενών με οστεοχονδρίτιδα του ισχίου αποκάλυψαν τμήματα πλεγμένου νεκρωτικού οστού τοποθετημένο επάνω σε νεκρωτικό πεταλιώδες οστού με διαστήματα μυελού κατειλημμένα από νεκρωτικό κοκκιώδη ιστό, κάτι που υποστηρίζει την υπόθεση των 2 επεισοδίων εμφράκτων στα δείγματα αυτά⁽⁹²⁾(εικόνα 10).

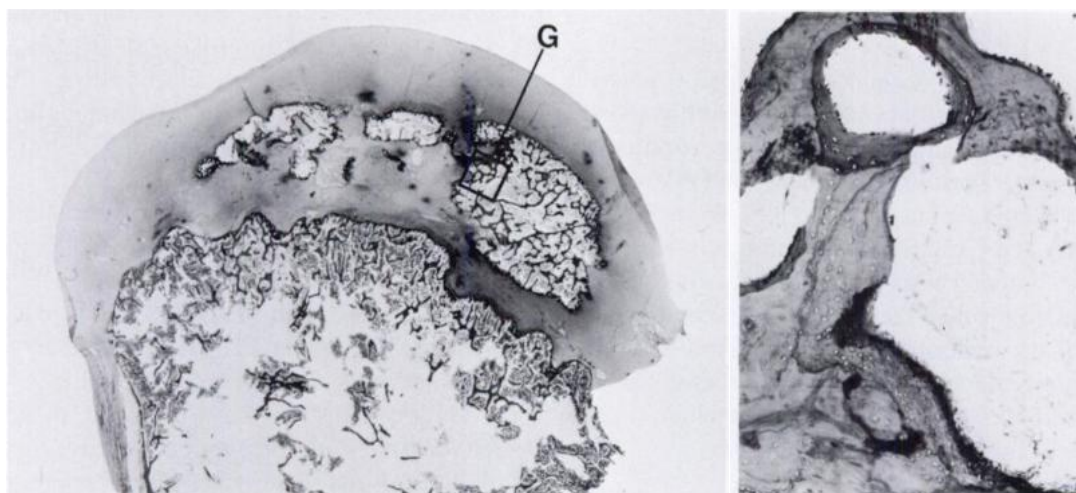


Εικόνα 10: Α. Μικροφωτογραφία τομής μηριαίας κεφαλής από κουτάβι 2 εβδομάδες μετά από 2^ο επεισόδιο εμφράκτου, όπου φαίνεται το νεκρωτικό πεταλιώδες οστό που καλύπτεται από ένα λεπτό πλέγμα νεκρωτικού αναγεννητικού ιστού, καθώς και μυελό των οστών να καταλαμβάνεται από νεκρωτικό χαλαρό κοκκιώδη ιστό (χρώση ηωσίνης αιματοξυλίνης). Β. Αντίστοιχη μικροφωτογραφία 6 εβδομάδες μετά και το 2^ο επεισόδιο εμφράκτου, όπου διαπιστώνεται διάχυτος νεκρωτικό οστούν με ώριμο νεκρωτικό κοκκιώδη ιστό(χρώση ηωσίνης αιματοξυλίνης) ⁽⁸⁸⁾.

Σε μία ανασκόπηση 6 μηριαίων κεφαλών και 5 δειγμάτων βιοψίας από ασθενείς με νόσο Legg-Calve-Perthes από τον Catterall και τους συνεργάτες⁽⁹³⁾, βρέθηκε η ύπαρξη πεπαχυσμένων οστικών δοκίδων με πολλαπλά επίπεδα συμπαγών γραμμών, χωρίς όμως καμία ένδειξη οστικής νέκρωσης σε μηριαίες κεφαλές σταδίου I κατά Catterall (εικόνα 11). Ωστόσο, σε μηριαίες κεφαλές σταδίου IV παρατηρήθηκε οστική νέκρωση στην κεντρική περιοχή και στην περιφέρεια εμφάνισαν μόνο 1 επεισόδιο εμφράκτου (εικόνα 12). Η επικρατούσα άποψη για αυτά τα ευρήματα είναι ότι απαιτούνται πολλαπλά επεισόδια εμφράκτων για να προκύψει η νόσος JCP. Αυτό σημαίνει πως αν πάψει η αιτία της ισχαιμίας ή εάν θεραπευτεί νωρίς, τότε η διάρκεια ή η σοβαρότητα της νόσου μπορεί να ελαχιστοποιηθεί. Μια άλλη ερμηνεία των ευρημάτων αυτών μπορεί να είναι πως η νόσος οφείλεται σε ένα επεισόδιο εμφράκτου αλλά η συνεχόμενη μηχανική υπερφόρτιση μπορεί να τραυματίσει τα αγγεία στις περιοχές επούλωσης της μηριαίας κεφαλής ή να προκαλέσει διαλείπουσα συμπίεση των αιμοφόρων αγγείων που διέρχονται από τον χόνδρο οδηγώντας σε δευτερεύοντα επεισόδια εμφράκτων. Αυτό σημαίνει ότι η αποφυγή της μηχανικής υπερφόρτισης θα ήταν ευεργετική για την διαδικασία της επούλωσης.



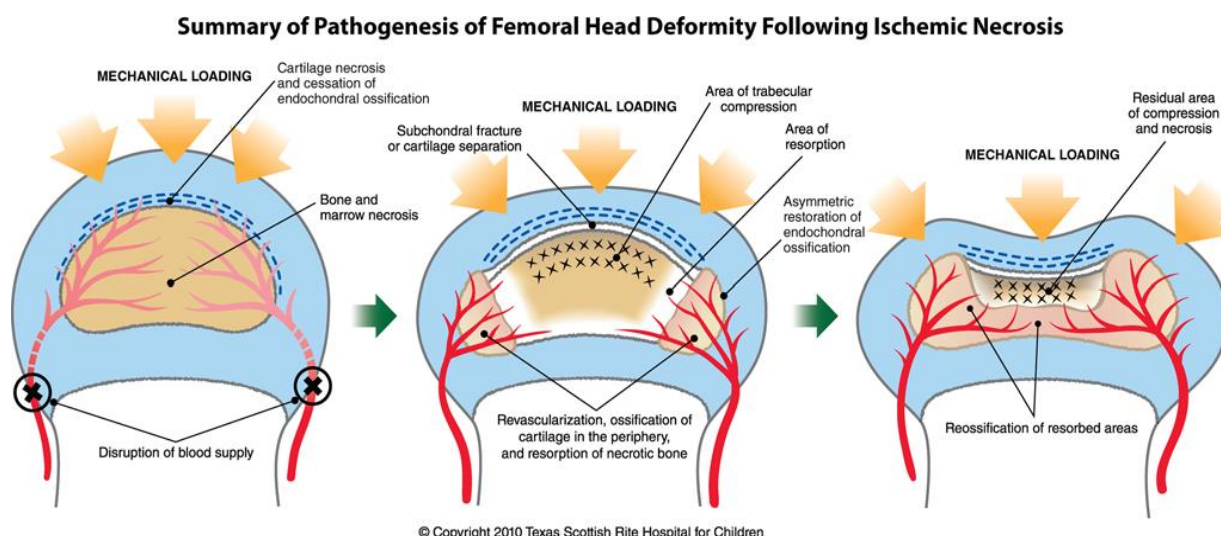
Εικόνα 11 : Κεντρική οβελιαία τομή μηριαίας κεφαλής ασθενούς σταδίου 1 κατά Catterall. Στην εν τω βάθει περιοχή (A) η διάταξη του δοκιδωτού είναι παρόμοια με την πλάκα του υποχόνδριου οστού όπου η ενεργής οστεοποίηση έχει διακοπεί. Το οστό δεν παρουσιάζει ενδείξεις ισχαιμικής νέκρωσης αλλά ούτε και οι εναπομείνουσες οστικές δοκίδες σημεία ανακατασκευής, αν και πεπαχυσμένες (χρώση ηωσίνη και αιματοξυλίνη) .



Εικόνα 12 : Κεντρική οβελιαία τομή μηριαίας κεφαλής από ασθενή σταδίου 4 κατά Catterall όπου δείχνει σημαντική πάχυνση του αρθρικού χόνδρου ο οποίος είναι διάτρητος από αιμοφόρα αγγεία. Η κεντρική περιοχή έχει αντικατασταθεί πλήρως από ινοχόνδρινο υλικό. Το σπογγώδες οστό στις έσω και έξω πλευρές παρουσιάζει εκτεταμένη ισχαιμική νέκρωση. Ακόμα και το οστό που σχηματίζεται από την ενδοχόνδρινη οστεοποίηση στην εν τω βάθει περιοχή του αρθρικού χόνδρου παρουσιάζει ενδείξεις ισχαιμικής νέκρωσης (χρώση ηωσίνης αιματοξυλίνης, x 2.5). Στην παράπλευρη εικόνα φαίνεται μεγέθυνση της περιοχής G με πεπαχυσμένες οστικές δοκίδες με εκτεταμένη ισχαιμική νέκρωση. Ο μυελός δείχνει να παραμένει βιώσιμος και παρατηρείται έκτοπος σχηματισμός νέου οστού στην επιφάνεια των νεκρών οστικών δοκίδων. (χρώση ηωσίνης αιματοξυλίνης, x 50).

Η περιορισμένη διαθεσιμότητα κλινικών δειγμάτων υπογραμμίζει το μεγαλύτερο εμπόδιο στην προσπάθεια να κατανοήσουμε την παθοφυσιολογία μιας κατάστασης πολυπαραγοντικής. Τα ευρήματα από μια ιστοπαθολογική ανασκόπηση 6 ολόκληρων μηριαίων κεφαλών , μερικές μεμονωμένες αναφορές νεκροψίας, καθώς και μερικές μελέτες που βασίζονται σε δείγματα βιοψίας που ελήφθησαν χειρουργικά, είναι όλα διαθέσιμα για να κατανοήσουμε την διαδικασία της νόσου⁽⁹²⁻⁹⁹⁾. Από τις μελέτες αυτές μπορεί να συνοψισθεί πως η παθολογική διαδικασία προσβάλλει τον αρθρικό χόνδρο, την επίφυση του οστού, την επιφυσιική πλάκα και την μετάφυση (εικόνα 13). Οι αλλαγές στον αρθρικό χόνδρο περιλαμβάνουν την αύξηση του πάχους, την νέκρωση των χονδροκυττάρων στην εν τω βάθει στιβάδα, την διακοπή της χονδρογενούς οστεοποίησης, τον διαχωρισμό του χόνδρου από το υποκείμενο υποχόνδριο οστόύν, την αγγειακή εισβολή στον χόνδρο και την νέα επιπρόσθετη οστεοποίηση. Στην επίφυση του οστού έχουν αναφερθεί η νέκρωση του χώρου του μυελού και του σπογγώδους οστού, το συμπτωστικό κάταγμα του σπογγώδους, η δημιουργία ινοαγγιώδους κοκκιωματώδους ιστού ,η απορρόφηση του νεκρωτικού οστού από τους οστεοκλάστες και η πάχυνση του σπογγώδους οστού λόγω του σχηματισμού νέου οστού. Οι αλλαγές της επιφυσιικής πλάκας πιο συχνά παρατηρούνται στο πρόσθιο τμήμα της μηριαίας κεφαλής με εστιακές περιοχές του αυξητικού χόνδρου να επεκτείνονται στην μετάφυση. Πρώιμη διακοπή της ανάπτυξης στη αυξητική

πλάκα παρατηρείται στο 30% των ασθενών με νόσο LCP προτείνοντας την θεωρία πως στην πλειοψηφία των ασθενών η αυξητική πλάκα συνεχίζει να λειτουργεί. Αλλαγές στην μετάφυση παρατηρούνται κυρίως στα αρχικά στάδια της οστεοχονδρίτιδας του ισχίου. Μερικοί ερευνητές έχουν βρεί συσχέτιση μεταξύ της παρουσίας ακτινοδιαυγαστικών αλλοιώσεων στην μετάφυση και στην πτωχή πρόγνωση, ενώ άλλοι ερευνητές όχι.



Εικόνα 13 : Μια απεικόνιση που συνδυάζει τις περιγραφόμενες ιστοπαθολογικές αλλαγές από νεκρωσίες ,βιοψίες και πειραματικές μελέτες της νόσου Legg-Calve-Perthes.Σημαντικές παθολογικές αλλαγές περιλαμβάνουν την νέκρωση του χόνδρου και του οστού, το υποχόνδριο κάταγμα και την επαναγγείωση της νεκρωτικής επίφυσης από την περιφέρεια. Με την έναρξη της ισχαιμικής νέκρωσης οι μηχανικές ιδιότητες της μηριαίας κεφαλής μειώνονται. Έχει προταθεί ότι όταν η φόρτιση της άρθρωσης του ισχίου ξεπερνάει την μηχανική αντοχή της νεκρωτικής μηριαίας κεφαλής, η παραμόρφωση ξεκινάει και εξελίσσεται. Η απορρόφηση του νεκρωτικού οστού και η ασύμμετρη αποκατάσταση της χονδρογενούς οστεοποίησης στην περιφέρεια συμβάλλει περαιτέρω στην παθογένεση της παραμόρφωσης της μηριαίας κεφαλής.

Η έλλειψη διαθεσιμότητας κλινικών δειγμάτων για έρευνα έχει οδηγήσει σε εναλλακτικές προσεγγίσεις για την διερεύνηση της παθογένεσης της οστεοχονδρίτιδας του ισχίου. Συγκεκριμένα, ένα μοντέλο χοιριδίου έχει επιτρέψει μια πιο συστηματική έρευνα της ισχαιμικής βλάβης, της διαδικασίας ανακατασκευής και της παθογένεσης της παραμόρφωσης της μηριαίας κεφαλής μετά από της διακοπή της επιφυσιικής παροχής αίματος. Τα βασικά συμπεράσματα είναι ότι η επαγωγή της ισχαιμίας προκαλεί μια ελάττωση της μηχανικής ακαμψίας της νεκρωτικής μηριαίας κεφαλής κάνοντας της πιο μαλακή σε σύγκριση με την φυσιολογική μηριαία κεφαλή από την πρώιμη

ισχαιμική νεκρωτική φάση του μοντέλου^(100,101). Στην νεκρωτική φάση, η μείωση των μηχανικών ιδιοτήτων της νεκρωτικής μηριαίας κεφαλής μπορεί να οφείλεται στην νέκρωση της εν τω βάθει στιβάδας του αρθρικού χόνδρου ⁽¹⁰²⁾, στις αλλαγές των υλικών ιδιοτήτων του νεκρωτικού ασβεστοποιημένου χόνδρου και του σπογγώδους οστού⁽¹⁰³⁾ και στην πιθανή συσσώρευση μικροκαταγμάτων στο νεκρωτικό οστό. Η επαναλαμβανόμενη φόρτιση είναι γνωστό ότι προκαλεί μικροκατάγματα στο οστό, τα οποία συνήθως εντοπίζονται και επισκευάζονται από τα οστεοκύτταρα⁽¹⁰⁴⁾. Ωστόσο, στο νεκρωτικό οστό δεν υπάρχουν διαθέσιμα κύτταρα για την επισκευή των μικροβλαβών που προκαλούνται από την επαναλαμβανόμενη φόρτιση.

Η αγγειακή εισβολή και η οστεοκλαστική επαναρρόφηση του νεκρωτικού οστού επιδεινώνει περαιτέρω τις μηχανικές ιδιότητες της μηριαίας κεφαλής που ισχαιμεί⁽¹⁰⁰⁾. Η επικράτηση της οστικής απορρόφησης δημιουργεί περιοχές ακτινοδιαγνωστικές εντός της νεκρωτικής επίφυσης και μια κατακερματισμένη εμφάνιση⁽¹⁰⁵⁾. Αναστολή της οστικής απορρόφησης χρησιμοποιώντας αντιαπορροφητικούς παράγοντες όπως διφωσφονικά και αναστολείς του RANKL, έχει δείξει πως μειώνει την παραμόρφωση σε μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε ζώα, οδηγώντας στο συμπέρασμα πως η διαδικασία της οστικής απορρόφησης είναι σημαντικό συστατικό της παθογένεσης της παραμόρφωσης της μηριαίας κεφαλής^(106,107).

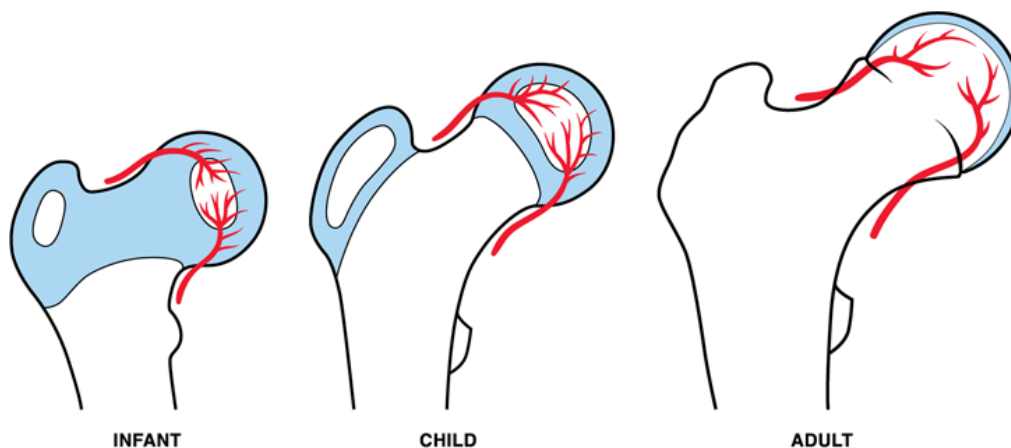
Είναι σημαντικό να εξετάσουμε την ανάπτυξη της παραμόρφωσης της μηριαίας κεφαλής στο πλαίσιο της φόρτισης, καθώς η άρθρωση του ισχίου αποτελεί την άρθρωση της μέγιστης φόρτισης του ανθρώπινου σώματος. Δυστυχώς, η σχέση μεταξύ φόρτισης της άρθρωσης του ισχίου και ανάπτυξης παραμόρφωσης της μηριαίας κεφαλής παραμένει δεν έχει μελετηθεί. Στα παιδιά οι πιέσεις επαφής του ισχίου που σχετίζονται με διάφορες καθημερινές δραστηριότητες παραμένουν άγνωστες. Στους ενήλικες μία συσκευή τοποθετημένη στην πρόθεση της μηριαίας κεφαλής μετά από ολική αρθροπλαστική ισχίου μας παρείχε σημαντικές πληροφορίες για την φόρτιση της άρθρωσης⁽¹⁰⁸⁾ (πίνακας 4).

Δραστηριότητα	Πίεση επαφής ισχίου (επί του σωματικού βάρους ΣΒ)
Φυσιολογικό περπάτημα	2.4 X ΣΒ
Τρέξιμο με 8Km/h	4.8 X ΣΒ
Ανύψωση άκρου	0.9 X ΣΒ
Στατικό ποδήλατο	1.0 X ΣΒ
Βάδιση σε κλίμακα	2.5 X ΣΒ

Πίνακας 4 : Μέτρηση πιέσεων φόρτισης μηριαίας κεφαλής με συσκευή τοποθετημένη στην μηριαία πρόθεση μετά από ολική αρθροπλαστική σε ενήλικα

Οι μετρήσεις δείχνουν ότι σημαντικές δυνάμεις ασκούνται στην μηριαία κεφαλή κατά την διάρκεια των κυριότερων καθημερινών δραστηριοτήτων. Για τις δραστηριότητες που πραγματοποιούνται με επαναληπτικό τρόπο , όπως το περπάτημα και το τρέξιμο, ο αριθμός των βημάτων ή η συχνότητα των φορτίσεων θα πρέπει να ληφθούν επίσης υπόψη. Για ένα άτομο, το μέγεθος και η συχνότητα φορτίσεων της άρθρωσης του ισχίου θα εξαρτάται από της λίστα των δραστηριοτήτων που πραγματοποιεί, την συχνότητά τους και το σωματικό βάρος. Σε μία ασθένεια όπου η παραμόρφωση της μηριαίας κεφαλής έχει προκληθεί λόγω μηχανικής εξασθένησης, η αποφυγή των δραστηριοτήτων που αυξάνουν την πίεση επαφής στο ισχίο , φαίνεται λογική. Προς το παρόν είναι άγνωστο ποια είναι εκείνη η "σημαντική" φόρτιση και ποια είναι η επίδραση του περιορισμού των δραστηριοτήτων στην πρόληψη της παραμόρφωσης.

Σε αντίθεση με την εξασθένηση της μηριαίας κεφαλής και την φόρτιση της άρθρωσης του ισχίου, που προκαλούν την παραμόρφωση, η επούλωση ή η ανακατασκευή δυνητικά σχετίζονται με την ηλικία έναρξης της νόσου και με τον περιορισμό της παραμόρφωσης. Κλινικές μελέτες δείχνουν σταθερά ένα καλύτερο αποτέλεσμα στο σχήμα της μηριαίας κεφαλής σε ασθενείς με πρώιμη ηλικία έναρξης της νόσου LCP⁽¹⁰⁹⁾. Δεν είναι ξεκάθαρο ποιοι παράγοντες είναι εκείνοι που καθορίζουν την επούλωση και την ανακατασκευή δυνητικά. Ένας σημαντικός βιολογικός παράγοντας που πρέπει να έχουμε στο νού μας είναι ότι η νόσος LCP επηρεάζει ευρύ ηλικιακό φάσμα παιδιών από την προσχολική ηλικία έως την εφηβεία και πως το ηλικιακό εύρος αναπαριστά μια αναπτυξιακή περίοδο όπου σημαντικές αλλαγές λαμβάνουν χώρα στην ανατομία, το μέγεθος και την αγγείωση της μηριαίας κεφαλής (εικόνα 14)⁽¹¹⁰⁻¹¹³⁾.



© Copyright 2010 Texas Scottish Rite Hospital for Children

Εικόνα 14 : Σχηματική απεικόνιση των σημαντικότερων αναπτυξιακών αλλαγών που συμβαίνουν στο εγγύς μηριαίο από την βρεφική ηλικία έως την ενηλικίωση. Σημειωτέες αλλαγές περιλαμβάνουν την μείωση του πάχους του χόνδρου καθώς και την αγγείωση, την αύξηση του μεγέθους της επίφυσης και την μείωση του αναπτυξιακού δυναμικού με την ηλικία. Είναι δεδομένο ότι η έναρξη της ισχαιμικής νέκρωσης σε διάφορα στάδια της ανάπτυξης της μηριαίας κεφαλής θα έχει σημαντικές επιπτώσεις στην επούλωση και στις δυνατότητες ανακατασκευής λόγω των παραπάνω αλλαγών.

Επιπλέον κάποιες ανεπαίσθητες αλλαγές όπως η παλινδρόμηση της αγγείωσης του χόνδρου και οι αλλαγές της αγγειακής ανατομίας του εγγύς μηριαίου, λαμβάνουν χώρα. Με δεδομένες αυτές τις αλλαγές, η έναρξη της νόσου σε διάφορες ηλικίες συνεπάγεται και διαφορετικές δυνατότητες ανάπτυξη και ανακατασκευής. Αυτοί οι παράγοντες φαίνεται να επηρεάζουν το τελικό αποτέλεσμα της μηριαίας κεφαλής.

Συμπερασματικά υπάρχουν πολλά ακόμα να μάθουμε για την αιτιολογία και την παθογένεση της οστεοχονδρίτιδας του ισχίου. Η παθογένεση της παραμόρφωσης της μηριαίας κεφαλής είναι ένα σύμπλεγμα όπου βιολογικοί και μηχανικοί παράγοντες παίζουν σημαντικό ρόλο και για να είναι δραστική μια θεραπεία θα πρέπει να λαμβάνει σοβαρά υπόψη τους παράγοντες αυτούς.

ΔΙΑΧΩΡΙΣΤΙΚΗ ΟΣΤΕΟΧΟΝΔΡΙΤΙΔΑ ΤΟΥ ΙΣΧΙΟΥ

Διαχωριστική οστεοχονδρίτιδα του ισχίου μετά από νόσο Legg-Calve-Perthes

Η διαχωριστική οστεοχονδρίτιδα (ΔΟΧ) (εικόνα 15) του ισχίου μετά από νόσο Legg-Calve-Perthes (LCP) είναι σπάνια και περιγράφηκε αρχικά από τον Haas⁽¹¹⁴⁾. Το 1982 ο Catterall βρήκε ότι μόνο 54 περιπτώσεις είχαν αναφερθεί στην βιβλιογραφία⁽¹¹⁵⁾. Διάφορες άλλες μελέτες αναφέρουν πως η ΔΟΧ εμφανίζεται στο 4% των ασθενών με νόσο LCP⁽¹¹⁶⁻¹¹⁹⁾. Η θεραπεία της βλάβης δεν έχει ξεκαθαριστεί και ποικίλλει από μια απλή παρατήρηση μέχρι και χειρουργική αφαίρεση του ελεύθερου οστεοχόνδρινου τεμαχίου. Έχει προταθεί μια μορφή θεραπείας που βασίζεται στην εμπειρία 13 ασθενών και στην ανασκόπηση της βιβλιογραφίας⁽¹²⁰⁾. Η έρευνα αυτή περιλαμβάνει 7 ασθενείς που είχαν ήδη περιγραφεί παλαιότερα από την ίδια ομάδα⁽¹²¹⁾ αλλά με περαιτέρω επανέλεγχο και 92 ισχία (από 87 παιδιά) από 28 άλλες προηγούμενα δημοσιευμένες εργασίες ⁽¹¹⁴⁻¹²¹⁾.



Εικόνα 15 : Διεγχειρητική φωτογραφία όπου φαίνεται η βλάβη της οστεοχονδρίτιδας στο πρόσθιο και άνω-έσω τμήμα της μηριαίας κεφαλής ⁽¹²⁴⁾

Σε 578 παιδιά (619 ισχία) με διαγνωσμένη νόσο LCP μεταξύ 1973 και 1998 , τα 13 είχαν διαχωριστική οστεοχονδρίτιδα. Όλα τα προσβεβλημένα παιδιά ήταν αγόρια και στα τρία από αυτά η προσβολή ήταν αμφοτερόπλευρη. Τα παιδιά αυτά προσέρχονταν για επανεξέταση για μέσο χρονικό διάστημα 16 έτη (3 έως 22) για νόσο LCP και 13 χρόνια (2 έως 19) για ΔΟΧ. Η μέση ηλικία τους ήταν 8.83 ετών (7 έως 11.5) όταν διαγνώσθηκε LCP και 11.67 ετών (7.67 έως 15.92) όταν η ΔΟΧ ήταν παρούσα. Ακτινολογικός έλεγχος και αξονική τομογραφία χρησιμοποιήθηκε για τον έλεγχο της φυσικής ιστορίας και της πορείας των οστεοχόνδρινων τεμαχίων.

Η συχνότητα εμφάνισης ΔΟΧ μετά από νόσο LCP ήταν 2.1 % στους ασθενείς της ομάδας. Οι ασθενείς με νόσο LCP ταξινομήθηκαν με βάση την βαρύτητα σε δύο ομάδες σύμφωνα με την κατάταξη Salter και Thompson⁽¹²²⁾, δύο από αυτά στην ομάδα Α κατά Salter (Catterall τύπου 1 και 2) και 11 στην ομάδα Β κατά Salter (Catterall τύπου 3 και 4). Η θεραπεία αυτών των 13 ισχίων περιελάμβανε νάρθηκα απαγωγής στα 7, μηριαία οστεοτομία στα 3 και απολύτως καμία θεραπεία στα υπόλοιπα 3. Τα ισχία αξιολογήθηκαν ακτινολογικά σύμφωνα με την ταξινόμηση του Mose⁽¹²³⁾ (8 ήταν καλά, 2 ήταν μέτρια και 3 κακά). Χρησιμοποιώντας μια σειρά ακτινογραφιών παρατηρήθηκε η ανάπτυξη της βλάβης. Μία ακτινοδιαυγαστική περιοχή σχηματίστηκε αρχικά στον θόλο της επίφυσης της μηριαίας κεφαλής ακολουθούμενη από πολλαπλούς μικροσκοπικούς πυρήνες οστεοποίησης οι οποίοι σταδιακά διευρύνθηκαν και συγχωνεύθηκαν για να σχηματίσουν τελικά ένα μικρό οστεοχόνδρινο τεμάχιο με διακριτά όρια (εικόνες 16 και 17)



Εικ. 16α



Εικ. 16β



Εικ. 16γ



Εικ. 16δ



Εικ. 16ε



Εικ. 16στ

Εικόνα 16: Ένα 8χρονο αγόρι με νόσο LCP του αριστερού ισχίου. Ακτινογραφίες που δείχνουν α) νόσο LCP σταδίου 3 κατά Catterall β) μετά από οστεοτομία ραιβότητας γ) σχηματισμός κρατήρα που περιέχει μικρά οστά στον ανώτερο θόλο της μηριαίας επίφυσης δ) μετά από πέντε χρόνια διαπιστώνεται ΔΟΧ με τα όρια του κρατήρα να έχουν υποστεί σκληρωτικές αλλαγές (βέλος) ε) 6 χρόνια και μήνες αργότερα φαίνεται η επούλωση της βλάβης με τα ακτινοδιαγαστικά όρια να έχουν γίνει δυσδιάκριτα στ) 18 χρόνια αργότερα στην ηλικία των 26 ετών όπου έχει επιτευχθεί οστική πύρωση



Εικ. 17α



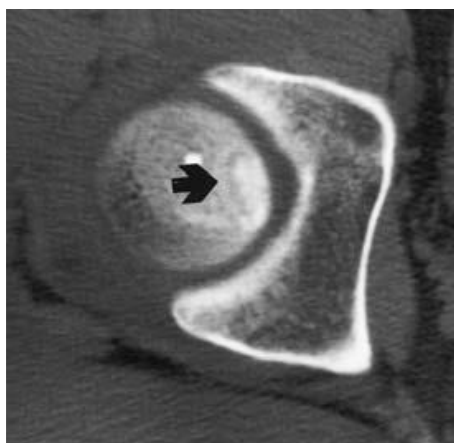
Εικ. 17β



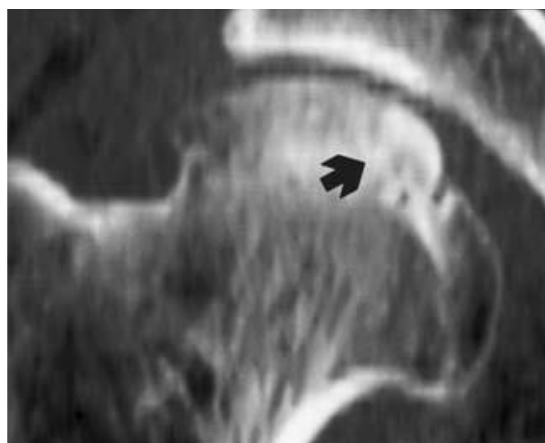
Εικ. 17γ



Εικ. 17δ



Εικ. 17ε

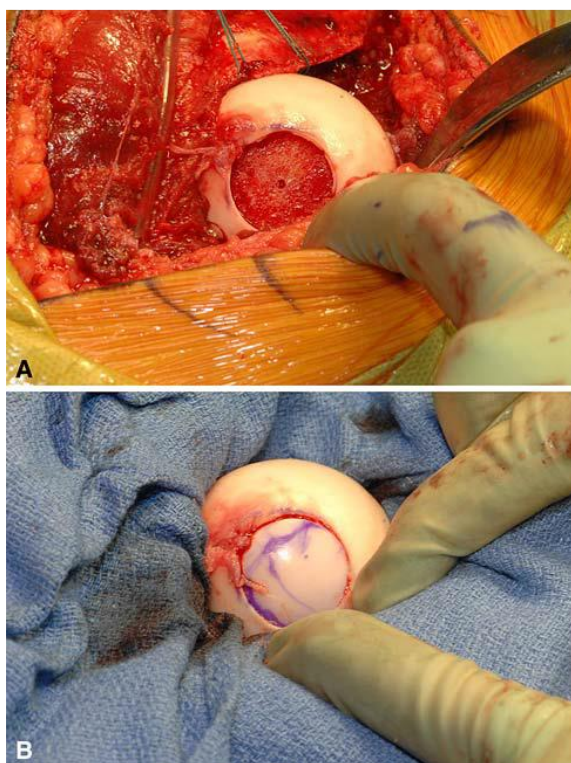


Εικ. 17στ

Εικόνα 17: Ένα 8χρονο αγόρι με νόσο LCP αριστερού ισχίου σταδίου 3 κατά Catterall το οποίο αντιμετωπίστηκε χειρουργικά με οστεοτομία ραιβότητας. Οι ακτινογραφίες δείχνουν α) μετά από 2 χρόνια στην ηλικία των 10 ετών με σχηματισμό κρατήρα που περιέχει οστάρια στο άνω-έσω τμήμα του θόλου της μηριαίας επίφυσης β) στην ηλικία των 12 και γ) 15 ετών με διεύρυνση της βλάβης δ) δέκα χρόνια αργότερα, 18 ετών με πλήρη εξαφάνιση της ΔΟΧ ε και στ) φαίνεται η διαδικασία επούλωσης της βλάβης.

Σε 10 ασθενείς δεν υπήρχαν συμπτώματα που να υποδηλώνουν ότι πάσχουν από ΔΟΧ. Οι τρεις παραπονιόντουσαν για επίμονο πόνο στο ισχίο και χωλότητα. Ο μέσος χρόνος από την εμφάνιση της νόσου LCP μέχρι την ανάπτυξη της ΔΟΧ ήταν 2.83 έτη (1 έως 5). Το μέσο μέγεθος του οστεοχόνδρινου τεμαχίου ήταν 15 x 7 mm . Στους ασθενείς που ανέπτυξαν ΔΟΧ καμία ειδική θεραπεία δεν δόθηκε εκτός από ένα ασθενή στον οποίο έγινε τρυπανισμός της βλάβης και τοποθέτηση μοσχεύματος (εικόνα 18)

Η κατάσταση των οστεοχόνδρινων τεμαχίων στον τελικό επανέλεγχο πρότεινε πως αυτόματη επούλωση είχε συμβεί σε 7 περιπτώσεις ενώ συνεχιζόταν η διαδικασία σε άλλους τρεις ασθενείς. Η επούλωση μετά από τρυπανισμό και χρήση οστικού μοσχεύματος παρατηρήθηκε σε 1 ασθενή, ενώ διαχωρισμός του τεμαχίου μέσα στην άρθρωση σε 2 ασθενείς . Στις 2 αυτές τελευταίες περιπτώσεις καμία θεραπεία δεν απαιτήθηκε καθώς το τεμάχιο παρέμεινε στον κοτυλιαίο βόθρο χωρίς να επηρεάζει την λειτουργία της άρθρωσης (εικόνα 19).



Εικόνα 18 : Έγχρωμη διεγχειρητική φωτογραφία όπου φαίνεται (Α) ο τρυπανισμός και η προετοιμασία της βλάβης και (Β) η τοποθέτηση του οστικού αλλομοσχεύματος ⁽¹²⁸⁾



Εικ. 19α



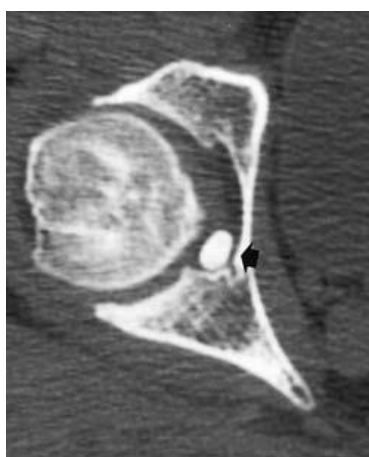
Εικ. 19β



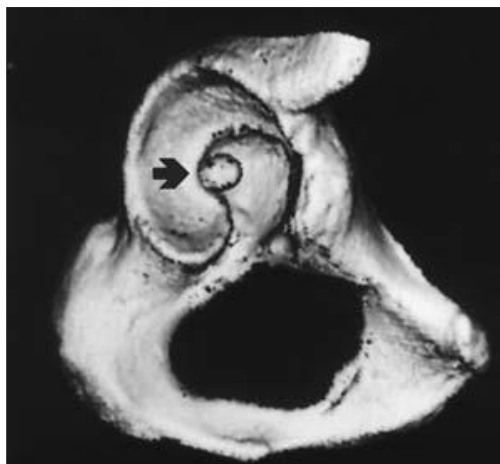
Εικ. 19γ



Εικ. 19δ



Εικ. 19ε



Εικ. 19στ

Εικόνα 19: Αγόρι 14 χρονών με ιστορικό 2 ετών με αμφοτερόπλευρη νόσο LCP. Ακτινογραφίες οι οποίες δείχνουν α) νόσο LCP δεξιού ισχίου σταδίου 1 κατά Catterall β) μετά από 3 μήνες σχηματισμός κρατήρα στον άνω θόλο της μηριαίας επίφυσης γ) στην ηλικία των 19 ετών πυρήνας οστεοποίησης στον κρατήρα με μερική ανύψωση δ) στην ηλικία των 30 ετών μετακίνηση του οστικού τεμαχίου στο έσω αρθρικό διάστημα (βέλος) Αξονική τομογραφία με τρισδιάστατη ανασύνθεση όπου δείχνει μεμονωμένο ελεύθερο οστικό τεμάχιο στον κοτυλιαίο βόθρο (ε και στ).

Η ΔΟΧ μπορεί να συμβεί στην επίφυση της μηριαίας κεφαλής σε ασθενείς με νόσο LCP αλλά έρευνες σχετικά με την πιθανότητα αυτή είναι σχετικά σπάνιες. Η παθογένεση της ΔΟΧ έχει συζητηθεί από διάφορους συγγραφείς. Ο Catterall⁽¹¹⁵⁾ δήλωσε ότι οι ρωγμές σχηματίζονται στον ινοχόνδρινο ιστό της επίφυσης κατά την διάρκεια της διαδικασίας επούλωσης της νόσου LCP. Το ελεύθερο χόνδρινο τεμάχιο οστεοποιείται και έτσι προκύπτει η ΔΟΧ. Ο Catterall επίσης πρότεινε ότι η οστεοποίηση συμβαίνει μετά την εισβολή κοκκιώδους ιστού στην ινοχόνδρινη περιοχή στο ανώτερο τμήμα της μηριαίας επίφυσης κάτι που υποδηλώνει πως όταν τα κέντρα οστεοποίησης δεν

συγχωνεύονται τότε μια περιοχή διαχωριστικής οστεοχονδρίτιδας μπορεί να σχηματιστεί. Επίσης προτάθηκε από τον Ratliff^(124,125) ότι η οστεοχονδρίτιδα είναι το αποτέλεσμα μιας μη επουλωμένης νεκρωτικής περιοχής που παραμένει και στην ενήλικη ζωή. Με μια σειρά από ακτινογραφίες παρατηρήθηκε από την ερευνητική ομάδα⁽¹²⁰⁾ η σταδιακή ανάπτυξη της ΔΟΧ. Μια ακτινοδιαυγαστική περιοχή σχηματίζεται στον θόλο της μηριαίας επίφυσης. Πολλαπλοί μικροσκοπικοί οστικοί πυρήνες εμφανίζονται και συνενώνονται δημιουργώντας ένα μικρό οστεοχόνδρινο τεμάχιο με διακριτά όρια. Η παρατήρηση αυτή συμφωνεί με την θεωρία του Catterall.

Οι Kamhi και MacEwen⁽¹²⁶⁾ ανέφεραν πως η βλάβη μπορεί να παραμένει σιωπηλή για αρκετά χρόνια και ότι ο διαχωρισμός του οστικού τεμαχίου από την βάση του είναι σπάνια. Από τα 92 ισχία που περιγράφονται στη βιβλιογραφία υπήρχε πληροφορία σχετικά με την συμπτωματολογία σε 63 ασθενείς, οι 19 ήταν ασυμπτωματικοί οι 25 ανέφεραν διαλείπον πόνο και 19 παραπονέθηκαν για εμπλοκή της άρθρωσης του ισχίου. Στην μελέτη από τους Rowe και συνεργάτες οι 10 από τους 13 ασθενείς ήταν ασυμπτωματικοί.

Η συντηρητική αντιμετώπιση είναι συνηθισμένη για αυτή την βλάβη εάν δεν υπάρχει παρεμβολή στην εμβιομηχανική της άρθρωσης του ισχίου. Η χειρουργική αφαίρεση του οστεοχόνδρινου τεμαχίου έχει προταθεί για ισχία με συμπτώματα εμπλοκής τα οποία συνήθως αναπτύσσονται σε περιπτώσεις ατελούς διαχωρισμού. Οι Osterman και Lindholm⁽¹²⁷⁾ θεώρησαν πως η αφαίρεση του τεμαχίου θα οδηγούσε σε δυσαρμονία της άρθρωσης και σε αυξημένο κίνδυνο οστεοαρθρίτιδας και επομένως αποτελούσε αντένδειξη η χειρουργική επέμβαση, εκτός και αν εμπόδιζε την κίνηση.

Σχετικά με την τύχη του του οστεοχόνδρινου τεμαχίου, θα θέλαμε να γνωρίζουμε πόσο συχνά αυτό διαχωρίζεται από την κοίτη του και εισέρχεται στην άρθρωση και πόσο συχνά αυτό επουλώνεται αυτόματα. Ανατρέχοντας στην βιβλιογραφία βρέθηκαν πληροφορίες για 66 από τα 92 ισχία. Το τεμάχιο παρέμεινε *in situ* χωρίς παρεκτόπιση στις 40 περιπτώσεις, με μερική παρεκτόπιση αλλά επίσης *in situ* στις 22 περιπτώσεις και τελείως παρεκτοπισμένο μέσα στην άρθρωση σε 4 ισχία. Ωστόσο, το ελεύθερο τεμάχιο στις τέσσερις αυτές περιπτώσεις είχε επικαθήσει στην κάτω έσω γωνία της άρθρωσης χωρίς να προκαλεί συμπτώματα.

Μόνο σε 3 δημοσιεύσεις περιγράφεται αυτόματη επούλωση του οστεοχόνδρινου τεμαχίου^(116,118,127). Στην μελέτη μας οι ασθενείς επανεξετάστηκαν μέχρι μια μέση ηλικία 24 ετών και παρατηρήθηκε αυτόματη επούλωση σε 7 περιπτώσεις ενώ σε 3 ασθενείς βρισκόταν σε εξέλιξη αυτή η διαδικασία. Συμπερασματικά ο διαχωρισμός των οστεοχόνδρινων τεμαχίων δεν είναι συνήθης στην ΔΟΧ μετά από νόσο LCP και σε 6 ασθενείς στους οποίους το ελεύθερο κομμάτι διαχωρίστηκε από την μηριαία κεφαλή δεν διαμαρτυρήθηκαν για οποιοδήποτε σύμπτωμα. Ο προτιμώμενος λοιπόν χειρισμός αυτών των ασθενών είναι η απλή παρατήρηση.

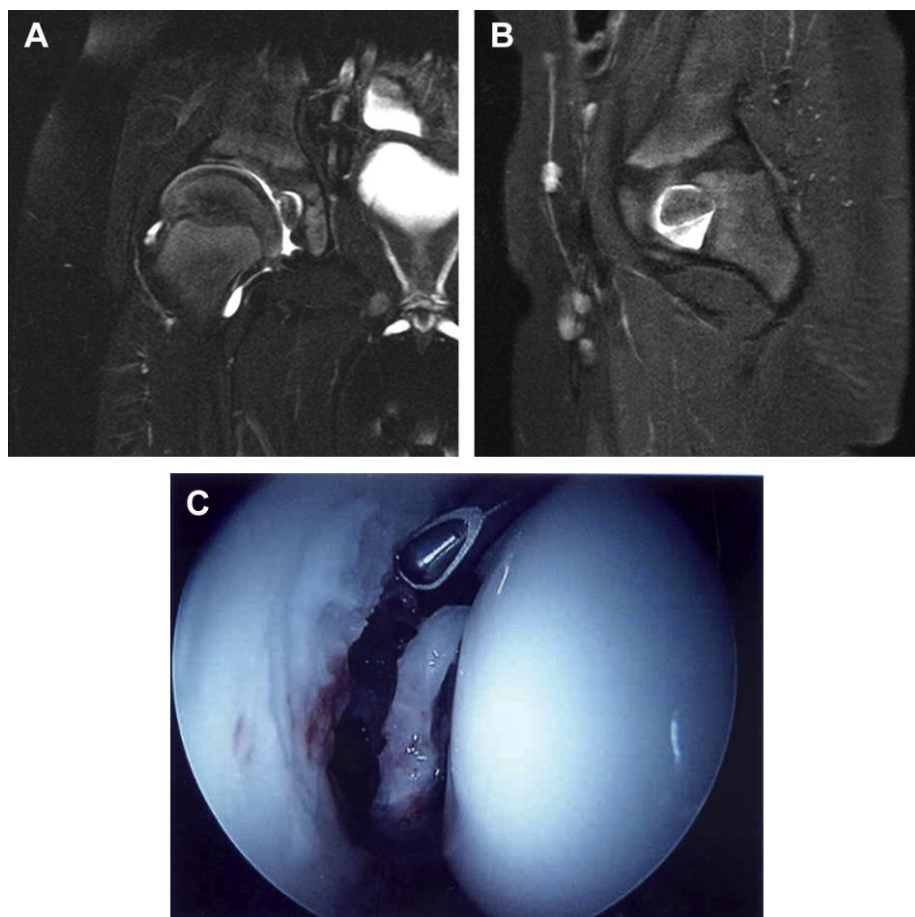
Η διαχωριστική οστεοχονδρίτιδα του ισχίου σαν αυτοτελής οντότητα

Μία από τις πρωταρχικές επικαλυπτόμενες παθολογίες που αναφέρονται στη διεθνή βιβλιογραφία είναι η νόσος Legg-Calve-Perthes, όπου και φαίνεται μια τάση ώστε να αναγνωριστεί η νόσος αυτή σαν την αιτία που προκαλεί την διαχωριστική οστεοχονδρίτιδα της μηριαίας κεφαλής, αλλά και επίσης αναφέρονται στο ίδιο άρθρο να αντιπροσωπεύουν τις ίδιες παθολογίες⁽¹²⁹⁻¹³¹⁾. Ο Rowe και συνεργάτες⁽¹²⁹⁾ πρότειναν πως το 2% έως 4% των ασθενών με νόσο LCP μπορούν να αναπτύξουν διαχωριστική οστεοχονδρίτιδα της μηριαίας κεφαλής. Ωστόσο, αυτός ο τύπος οστεοχόνδρινης βλάβης δεν φαίνεται να αναπαριστά την αρχική ξεκάθαρη μορφή ΔΟΧ, αλλά είναι σημαντικό να αναγνωρίσουμε πως αυτή η εστιακή βλάβη μπορεί να έχει το ίδιο αποτέλεσμα με την ΔΟΧ, που είναι ο κίνδυνος σχηματισμού ελεύθερων σωμάτων μέσα στην άρθρωση του ισχίου. Όταν διαγνωσθεί η νόσος, οι συγγραφείς προτείνουν πως η χειρουργική διερεύνηση και ο καθαρισμός της άρθρωσης του ισχίου είναι απαραίτητος⁽¹²⁹⁻¹³¹⁾.

Πέρα όμως από τη νόσο LCP, υπάρχουν και μερικές άλλες παθολογικές καταστάσεις που μπορούν να οδηγήσουν στην ανάπτυξη ΔΟΧ της μηριαίας κεφαλής, οι οποίες ωστόσο όπως και στην περίπτωση της νόσου LCP δεν εμφανίζονται οι γνήσιες μορφές ΔΟΧ εξ ορισμού. Ένα παράδειγμα είναι ένας αριθμός περιπτώσεων με προφανή οικογενούς μορφής ΔΟΧ μηριαίας κεφαλής, η οποία ωστόσο συνδυάζεται και κοντό ανάστημα και πρώιμη σύγκλειση της επιφυσιακής πλάκας και επιφυσιική δυσπλασία⁽¹³²⁾. Υπάρχει επίσης αναφορά στην σχέση με αναπτυξιακή δυσπλασία του ισχίου⁽¹³³⁾. Σε άλλες αναφορές δεν υπάρχει ξεκάθαρη παρουσία αληθούς ή μη ΔΟΧ. Μία τέτοια μελέτη είναι η αναφορά σε ένα μεσήλικα ασθενή που αντιμετωπίστηκε για τελικού σταδίου βλάβης ΔΟΧ ο οποίος είχε ένα ελεύθερο σώμα στην άρθρωση του ισχίου χωρίς όμως ξεκάθαρη αιτιολογία⁽¹³⁴⁾.

Παρά τις εκθέσεις αυτές που προκαλούν σύγχυση υπάρχουν μερικές αναφορές περιπτώσεων που μπορούν πραγματικά να αναπαραστούν ΔΟΧ της άρθρωσης του ισχίου και να εμπλέκουν τόσο την μηριαία κεφαλή όσο και την κοτύλη⁽¹³⁵⁻¹³⁸⁾. Η ΔΟΧ της κοτύλης αποτελεί την πιο σπάνια μορφή αυτής της παθολογίας και εμφανίζεται σαν μεμονωμένη μορφή σε τρεις αναφορές περιστατικών στην διεθνή βιβλιογραφία^(135,137,138). Η κάθε μία περίπτωση επιβεβαιώθηκε με προηγμένες απεικονιστικές μεθόδους αποδεικνύοντας πως τα ευρήματα συμφωνούν με ΔΟΧ και η θεραπεία για κάθε ασθενή διέφερε, από μία απλή παρατήρηση στο πέρασμα των χρόνων μέχρι χειρουργική εξάρθρωση και απόξεση της βλάβης^(135,137). Και οι 3 ασθενείς είχαν συμπτώματα από το ισχίο που τους οδήγησαν να εξεταστούν από Ορθοπαιδικό. Παρουσιάζουμε μια τέταρτη εργασία αναφοράς περίπτωσης, ευγενική προσφορά του Dr. Carl Nissen, ενός σκελετικά ανώριμου ασθενούς με ανοικτό τριακτινωτό χόνδρο και διαχωριστική οστεοχονδρίτιδα της κοτύλης⁽¹³⁹⁾. Η εικόνα 20(A) καταδεικνύει μια προεγχειρητική στεφανιαία MRI με ασταθή ΔΟΧ που παραμένει όμως *in situ*. Επιπλέον, στην εικόνα 20(B)

φαίνεται μια οβελιαία τομή από MRI όπου τονίζεται η εντόπιση της ΔΟΧ κοντά στον τριακτινωτό χόνδρο. Ο ασθενής αντιμετωπίστηκε με αρθροσκοπική αφαίρεση του ελεύθερου τεμαχίου, κάτι που οδήγησε προσωρινά τουλάχιστον στην ύφεση των συμπτωμάτων πόνου από το ισχίο (εικόνα 20C).

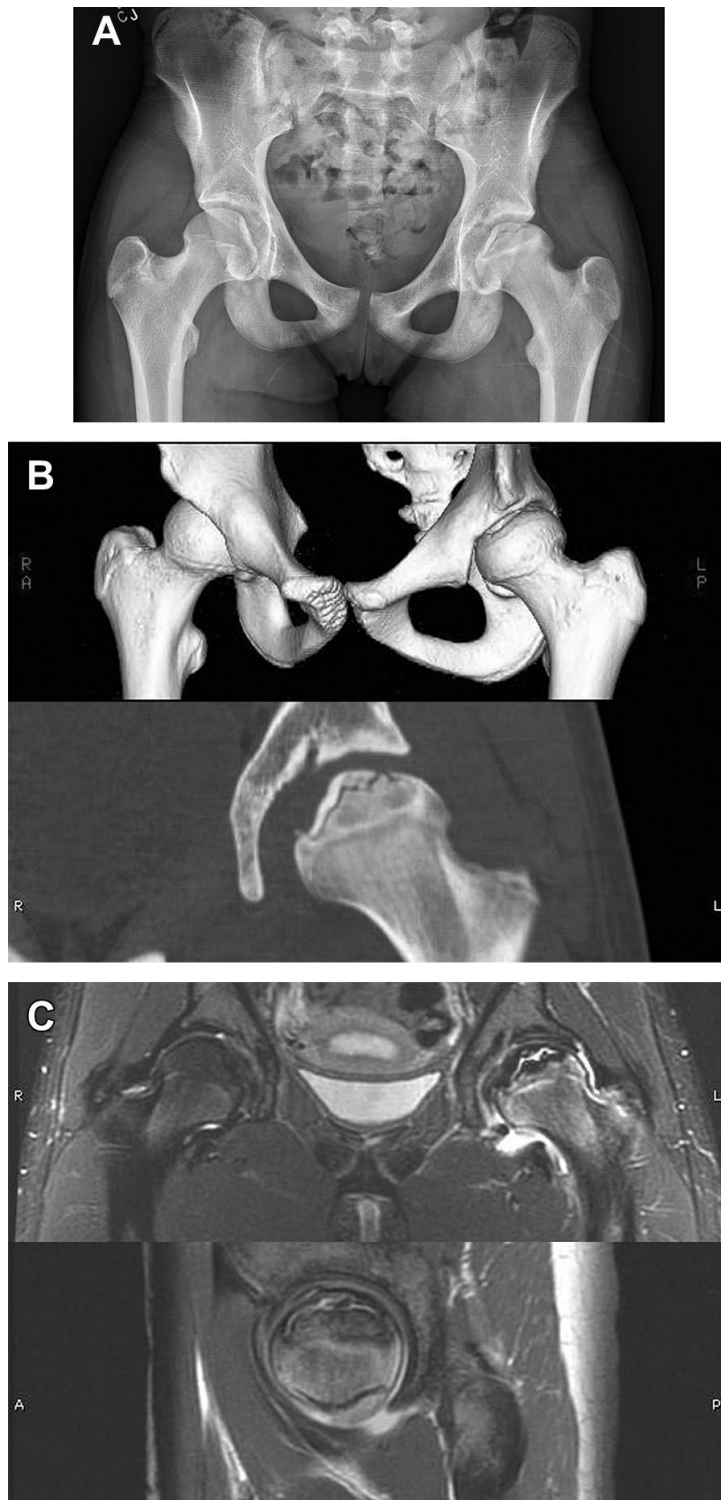


Εικόνα 20 : Ένας σκελετικά ανώριμος ασθενής ο οποίος παρουσιάστηκε με πόνο στο ισχίο έπειτα από ΔΟΧ της κοτύλης. (Α) Στεφανιαία T2 MRI λήψη όπου φαίνεται ασταθής ΔΟΧ η οποία όμως παραμένει in situ (Β) Οβελιαία λήψη MRI όπου εμπλέκεται στην βλάβη και τμήμα του τριακτινωτού χόνδρου (C) Διεγχειρητική αρθροσκοπική φωτογραφία πριν γεμίσουμε την άρθρωση με υγρό, όπου διαπιστώνεται η ασταθής ΔΟΧ της κοτύλης.

Η διαχωριστική οστεοχονδρίτιδα της μηριαίας κεφαλής φαίνεται να είναι πιο συχνή από αυτή της κοτύλης. Ωστόσο λόγω της επικάλυψης από άλλες παθολογικές καταστάσεις και της συνδυαζόμενης διάγνωσης με την νόσο LCP στην βιβλιογραφία, η πραγματική συχνότητα είναι άγνωστη^(130,131,136,140). Είναι απίθανο η αληθής τελικού σταδίου ΔΟΧ της μηριαίας κεφαλής να αποτελεί φυσική εξέλιξη της LCP. Αυτό δεν είναι ξεκάθαρο από την βιβλιογραφία.

Δεδομένου ότι η διαφορική διάγνωση αυτών των βλαβών της μηριαίας κεφαλής είναι ευρεία σε σχέση με τις υπόλοιπες αρθρώσεις, είναι δύσκολο να αναγνωριστούν ειδικά κλινικά ή απεικονιστικά ευρήματα της ΔΟΧ του ισχίου. Είναι σαφές ωστόσο, ότι οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν στη νεανική ή ενήλικη ζωή τους, ανεξάρτητα από το φύλο τους και συχνά με πόνο ή περιορισμό στην κίνηση του ισχίου. Αυτές οι βλάβες συνήθως φαίνονται με μια απλή ακτινογραφία (κάτι που σημαίνει ότι δεν απαιτείται προηγμένη απεικονιστική μέθοδος για την διάγνωση της ΔΟΧ) και βρίσκονται συχνά κοντά στο βοθρίο (εικόνα 18 Α)⁽¹³³⁾. Παρόλα αυτά μια εξειδικευμένη απεικονιστική μέθοδος όπως η υπολογιστική τομογραφία (CT) ή MRI μπορεί να είναι σημαντική για την θεραπεία και τον προεγχειρητικό σχεδιασμό όπως με ένα 16χρονο αθλητή που παρουσιάστηκε με πόνο στο ισχίο (εικόνες 18 Β και C). Αξιολογώντας αυτές τις εικόνες οι συγγραφείς επισημαίνουν πως η ΔΟΧ της μηριαίας κεφαλής μπορεί να καλύψει μια μεγάλη περιοχή και αυτό είναι μια πηγή σύγχυσης όσον αφορά της ύπαρξη εστιακής ΔΟΧ της μηριαίας κεφαλής σε σχέση με τη νόσο LCP ή άλλες μορφές ισχαιμικής νέκρωσης.

Η μόνη συναίνεση η οποία μπορεί να εξαχθεί από την βιβλιογραφία σχετικά με την ΔΟΧ της μηριαίας κεφαλής είναι πως η χειρουργική επέμβαση είναι συχνά απαραίτητη για να ανακουφίσει τον ασθενή από τα συμπτώματα, Η θεραπεία περιλαμβάνει χειρουργικό καθαρισμό, αφαίρεση των ελευθέρων σωμάτων, χονδροπλαστική και εσωτερική οστεοσύνθεση της βλάβης με ανοιχτή αρθροτομή ή αρθροσκόπηση^(130,136,137,140). Αυτοί οι ίδιοι συγγραφείς επίσης συζητάνε για πιο σημαντικές επεμβάσεις όπως το είδος της οστεοτομίας που θα αλλάξει την εμβιομηχανική της άρθρωσης του ισχίου, αλλά κάτι τέτοιο φαίνεται να πραγματοποιείται αρχικά για σχετιζόμενη παθολογία κατά τη στιγμή της διάγνωσης. Σε μία αναφορά κλινικής περίπτωσης βλάβης , ο αρθρικός χόνδρος ήταν τελείως απογυμνωμένος και χρειάστηκε η επιτυχής τοποθέτηση αλλομοσχεύματος μετά από απόξεση της περιοχής.



Εικόνα 18 : ΔΟΧ μηριαίας κεφαλής σε 16χρονο αθλητή με προοδευτικό πόνο στο ισχίο. (Α) Απλή προσθιοπίσθια ακτινογραφία λεκάνης με ΔΟΧ στο αριστερό ισχίο (Β) τρισδιάστατη ανασύνθεση και στεφανιαία CT λήψη όπου φαίνεται το μέγεθος και η εντόπιση της βλάβης (C) στεφανιαία λήψη T1 ακολουθία MRI και οβελιαίες προβολές οι οποίες αναδεικνύουν την αστάθεια, όπως και στην νόσο LCP και άλλους τύπους ισχαιμικής νέκρωσης.

Συζήτηση

Η οστεοχονδρίτιδα του ισχίου από την πρώτη της περιγραφή από τον König το 1887 έως και σήμερα αποτελεί αντικείμενο έρευνας για πολλούς ερευνητές σε όλο τον κόσμο. Η αναζήτηση στον ιστότοπο Pubmed.org του όρου “hip osteochondritis” οδήγησε στο αποτέλεσμα περίπου 722 άρθρων. Το συχνότερο αντικείμενο των ερευνών αποτελεί η αναζήτηση της αιτιολογίας της ιδιαίτερης αυτής νόσου που προσβάλλει κυρίως την παιδική ηλικία, όσο και του πολύπλοκου μηχανισμού της παθογένεσης της. Στην συντριπτική τους πλειοψηφία οι ερευνητές θεωρούν την ισχαιμία ως τον παράγοντα κλειδί για την έναρξη των παθοφυσιολογικών αλλαγών στην μηριαία κεφαλή. Τα συμπτώματα όμως συνήθως εμφανίζονται αργότερα και συνήθως είναι αυτά που οδηγούν τους ασθενείς στον γιατρό, ώστε να αναζητήσουν την αιτία του πόνου, της χωλότητας ή ακόμα και της εμπλοκής της άρθρωσης του ισχίου. Γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες, γενετικές μεταλλάξεις, διαταραχές του πηκτικού μηχανισμού έχουν προταθεί ως πιθανές αιτίες για την εκδήλωση της νόσου. Η αντιμετώπισή της οστεοχονδρίτιδας του ισχίου αποτελεί επίσης μια πρόκληση για τους γιατρούς που ασχολούνται με τις παθήσεις του μυοσκελετικού. Το σίγουρο είναι πως η οστεοχονδρίτιδα του ισχίου θα συνεχίσει να αποτελεί για τα επόμενα χρόνια πόλο έλξης του ενδιαφέροντος αρκετών ερευνητών που προσπαθούν να κατανοήσουν αυτή την πολυπαράγοντική κατάσταση.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ ΠΟΛΥ



Βιβλιογραφία

- 1) <http://www.asi-hip.gr/page/default.asp?id=13&la=1>
- 2) Standring S. Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice. 40th edition. Churchill Livingstone, 2008.
- 3) Athanasiou KA, Darling EM, Hu JCY. Articular Cartilage Tissue Engineering, Morgan & Claypool Publishers : San Rafael, CA, 2010
- 4) Buckwalter JA, Woo SL, Goldberg VM, Hadley EC, Booth F, Oegema TR, Eyre DR. Soft Tissue aging and musculoskeletal function. Current concepts review. J Bone Joint Surg 1993;75A: 1533-48
- 5) Α. Γεωργούλης, Ι. Μίχος .Χόνδρινες και Οστεοχόνδρινες Βλάβες, Κεφάλαιο 1^ο, Ανατομία-Ιστολογία και βιολογική μηχανική του αρθρικού χόνδρου.
- 6) Buckwalter JA, Mankin HJ. Articular cartilage. Tissue design and chondrocyte – matrix interactions. AAOS Instr Course Lect 1998;47 :477-86
- 7) Huber M, Trattnig S, Lintner F. Anatomy, biochemistry and physiology of articular cartilage. Invest. Radiol. 2000;35(10):573-80
- 8) Rosier RN, O'Keefe RJ .Autocrine regulation of articular cartilage. AAOS Instr Course Lect 1998;47:469-75
- 9) Bloebaum RD, Radley KM. Three-dimensional surface analysis of young adult human articular cartilage. J Anat 1995;187:293-301
- 10) Gordon SL, Premen AJ. Structure and function of cartilage. Adult and age-related changes. In: Gordon SL, Gonzalez-Mestre X, Garrett WE Jr. Sports and exercise in midlife .Rosemont IL: American Academy of Orthopaedic Surgeons, 1993:155-76
- 11) Yonetani Y, Nakamura N, Natsuume T, Shiozaki Y, Tanaka Y, Horibe S. Histological evaluation of juvenile osteochondritis dissecans of the knee: a case series. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2010; 18:723–730.
- 12) McCoy A., Toth F., Dolvik IN., Ekman S., Ellermann J., Olstad K., Ytrehus B., Carlson C., Articular Osteochondrosis: A comparison of Naturally-Occuring Human and Animal Disease. Osteoarthritis Cartilage. 2013 November; 21(11)
- 13) Ytrehus B, Carlson CS, Ekman S. Etiology and pathogenesis of osteochondrosis. Vet Pathol. 2007;44:429–448.
- 14) Olstad K, Ytrehus B, Ekman S, Carlson CS, Dolvik NI. Early lesions of osteochondrosis in the distal tibia of foals. J Orthop Res. 2007; 25:1094–110
- 15) Olstad K, Ytrehus B, Ekman S, Carlson CS, Dolvik NI. Early lesions of articular osteochondrosis in the distal femur of foals. Vet Pathol. 2011; 48:1165–1175.
- 16) Ytrehus B, Grindflek E, Teige J, Stubsjøen E, Grøndalen T, Carlson CS, et al. The effect of parentage on the prevalence, severity and location of lesions of osteochondrosis in swine. J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med. 2004; 51:188–195.

- 17) Wagoner G, Cohn BNE. Osteochondritis dissecans: a résumé of the theories of etiology and the consideration of heredity as an etiologic factor. Arch Surg. 1931; 23:1–25.
- 18) Edmonds EW, Polousky J. A Review of Knowledge in Osteochondritis Dissecans: 123 Years of Minimal Evolution from König to the ROCK Study Group. Clin Orthop Relat Res. 2013; 471:1118–1126.
- 19) Howald H. Zur kenntnis der osteochondrosis dissecans (osteochondrotos dissecans). Archiv für orthopädische und Unfall-Chirurgie. 1942; 41:730–788.
- 20) Atanda A Jr, Shah SA, O'Brien K. Osteochondrosis: common causes of pain in growing bones. Am Fam Physician. 2011; 83:285–291
- 21) Campbell's Operative Orthopaedics OSTEOCHONDROSIS OR EPIPHYSITIS AND OTHER MISCELLANEOUS AFFECTIONS Dr. S.Terry Canale. Chapter 32
- 22) Harry K.W.Kim Legg-Calve-Perthes Disease : Etiology,Pathogenesis and Biology. J Pediatr Orthop 2011;31:S141-S146
- 23) Liu YF, Chen WM, Lin YF, et al. Type II collagen gene variants and inherited osteonecrosis of the femoral head. N Engl J Med. 2005;352:2294–2301
- 24) Miyamoto Y, Matsuda T, Kitoh H, et al. A recurrent mutation in type II collagen gene causes Legg-Calve-Perthes disease in a Japanese family. Hum Genet. 2007;121:625–629.
- 25) Su P, Li R, Liu S, et al. Age at onset-dependent presentations of premature hip osteoarthritis, avascular necrosis of the femoral head,or Legg-Calve-Perthes disease in a single family, consequent upon a p.Gly1170Ser mutation of COL2A1. Arthritis Rheum. 2008;58:1701–1706.
- 26) Kenet G, Ezra E, Wientroub S, et al. Perthes' disease and the search for genetic associations: collagen mutations, Gaucher's disease and thrombophilia. J Bone Joint Surg Br. 2008;90:1507–1511.
- 27) Glueck CJ, Glueck HI, Greenfield D, et al. Protein C and S deficiency, thrombophilia, and hypofibrinolysis: pathophysiologic causes of Legg-Perthes disease. Pediatr Res. 1994;35(4 Pt 1):383–388.
- 28) Arruda VR, Belangero WD, Ozelo MC, et al. Inherited risk factors for thrombophilia among children with Legg-Calve-Perthes disease.J Pediatr Orthop. 1999;19:84–87.
- 29) Eldridge J, Dilley A, Austin H, et al. The role of protein C, protein S, and resistance to activated protein C in Legg-Perthes disease.Pediatrics. 2001;107:1329–1334.
- 30) Gruppo R, Glueck CJ, Wall E, et al. Legg-Perthes disease in three siblings, two heterozygous and one homozygous for the factor V Leiden mutation. J Pediatr. 1998;132:885–888.
- 31) Szepesi K, Posan E, Harsfalvi J, et al. The most severe forms of Perthes' disease associated with the homozygous Factor V Leiden mutation. J Bone Joint Surg Br. 2004;86:426–429.
- 32) Hayek S, Kenet G, Lubetsky A, et al. Does thrombophilia play an aetiological role in Legg-Calve-Perthes disease? J Bone Joint Surg Br. 1999;81:686–690.
- 33) Kealey WD, Mayne EE, McDonald W, et al. The role of coagulation abnormalities in the development of Perthes' disease.J Bone Joint Surg Br. 2000;82:744–746.

- 34) Lopez-Franco M, Gonzalez-Moran G, De Lucas JC Jr, et al. Legg perthes disease and heritable thrombophilia. *J Pediatr Orthop.*2005;25:456–459.
- 35) Sirvent N, Fisher F, el Hayek T, et al. Absence of congenital prethrombotic disorders in children with Legg-Perthes disease. *J Pediatr Orthop B.* 2000;9:24–27.
- 36) Hresko MT, McDougall PA, Gorlin JB, et al. Prospective reevaluation of the association between thrombotic diathesis and legg-perthes disease. *J Bone Joint Surg Am.* 2002;84-A:1613–1618.
- 37) Balasa VV, Gruppo RA, Glueck CJ, et al. Legg-Calve-Perthes disease and thrombophilia. *J Bone Joint Surg Am.* 2004;86-A:2642–2647.
- 38) Vosmaer A, Pereira RR, Koenderman JS, et al. Coagulation abnormalities in Legg-Calve-Perthes disease. *J Bone Joint Surg Am.* 2010;92:121–128.
- 39) Martinelli I, Mannucci PM, De Stefano V, et al. Different risks of thrombosis in four coagulation defects associated with inherited thrombophilia: a study of 150 families. *Blood.* 1998;92:2353–2358.
- 40) Wan C, Gilbert SR, Wang Y, Cao X, Shen X, Ramaswamy G, Jacobsen KA, Alaql ZS, Eberhardt AW, Gerstenfeld LC, Einhorn TA, Deng L, Clemens TL. Activation of the hypoxia-inducible factor-1alpha pathway accelerates bone regeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 686-91.
- 41) Wang Y, Wan C, Deng L, Liu X, Cao X, Gilbert SR, Bouxsein ML, Faugere MC, Guldberg RE, Gerstenfeld LC, Haase VH, Johnson RS, Schipani E, Clemens TL. The hypoxia-inducible factor alpha pathway couples angiogenesis to osteogenesis during skeletal development. *J Clin Invest* 2007; 117: 1616-26.
- 42) Towler DA. Vascular biology and bone formation: hints from HIF. *J Clin Invest* 2007; 117: 1477-80.
- 43) Zhang W.,Yuan Z.,Pei X.,Ma R.In vivo and in vitro characteristic of HIF-1a and relative genes in ischemic femoral head necrosis. *Int J Clin Exp Pathol* 2015;8(6):7210-7216
- 44) Neidel J, Zander D, Hackenbroch MH. Low plasma levels of insulin-like growth factor I in Perthes' disease: a controlled study of 59 consecutive children. *Acta Orthop Scand.* 1992;63:393–398.
- 45) Matsumoto T, Enomoto H, Takahashi K, et al. Decreased levels of IGF binding protein-3 in serum from children with Perthes' disease. *Acta Orthop Scand.* 1998;69:125–128.
- 46) Neidel J, Schonau E, Zander D, et al. Normal plasma levels of IGF binding protein in Perthes' disease: follow-up of previous report. *Acta Orthop Scand.* 1993;64:540–542.
- 47) Hintz HF. Factors which influence developmental orthopedic disease. *Proceedings of the American Association of Equine Practitioners.* 1987; 33:159–162.
- 48) McIlwraith, CW.; McIlwraith, CW., editors. American Quarter Horse Association. Summary of panel findings. *Proceedings Panel on Developmental Orthopedic Disease, AQHA Developmental Orthopedic Symposium; Amarillo, TX. Amarillo, TX: The American Quarter Horse Association;1986. p. 58*
- 49) Cymbaluk NF, Smart ME. A review of possible metabolic relationships of copper to equine bone disease. *Equine Vet J Suppl.* 1993; 16:19–26.

- 50) Hurtig M, Green SL, Dobson H, Mikuni-Takagaki Y, Choi J. Correlative study of defective cartilage and bone growth in foals fed a low copper diet. *Equine Vet J Suppl.* 1993; 16:66–73.
- 51) Savage CJ, McCarthy RN, Jeffcott LB. Effects of dietary phosphorus and calcium on induction of dyschondroplasia in foals. *Equine Vet J Suppl.* 1993; 16:80–83.
- 52) Savage CJ, McCarthy RN, Jeffcott LB. Effects of dietary energy and protein on induction of dyschondroplasia in foals. *Equine Vet J Suppl.* 1993; 16:74–79.
- 53) Frantz NZ, Andrews GA, Tokach MD, Nelssen JL, Goodband RD, Derouchey JM, et al. Effect of dietary nutrients on osteochondrosis lesions and cartilage properties in pigs. *Am J Vet Res.* 2008;69:617–624.
- 54) Gabel AA, Knight DA, Reed SM. Comparison of incidence and severity of developmental orthopedic disease on 17 farms before and after adjustment of ration. *Proceedings of the American Association of Equine Practitioners.* 1987; 33:163–170.
- 55) Van Grevenhof EM, Heuven HCM, van Weeren PR, Bijma P. The relationship between growth and osteochondrosis in specific joints in pigs. *Livestock Sci.* 2012; 143:85–90.
- 56) Atanda A Jr, Shah SA, O'Brien K. Osteochondrosis: common causes of pain in growing bones. *Am Fam Physician.* 2011; 83:285–291
- 57) Schenck RC Jr, Goodnight JM. Osteochondritis dissecans. *J Bone Joint Surg Am.* 1996; 78:439–456.
- 58) Cahill BR. Osteochondritis Dissecans of the Knee: Treatment of Juvenile and Adult Forms. *J Am Acad Orthop Surg.* 1995; 3:237–247.
- 59) van Weeren PR, Barneveld A. The effect of exercise on the distribution and manifestation of osteochondrotic lesions in the Warmblood foal. *Equine Vet J Suppl.* 1999; 31:16–25.
- 60) Lepeule J, Bareille N, Robert C, Ezanno P, Valette JP, Jacquet S, et al. Association of growth, feeding practices and exercise conditions with the prevalence of Developmental Orthopaedic Disease in limbs of French foals at weaning. *Prev Vet Med.* 2009; 89:167–177.
- 61) Douglas G, Rang M. The role of trauma in the pathogenesis of the osteochondroses. *Clin Orthop Relat Res.* 1981; 158:28–32.
- 62) Campbell CJ, Ranawat CS. Osteochondritis dissecans: the question of etiology. *J Trauma.* 1966;6:201–221.
- 63) Carlson CS, Meuten DJ, Richardson DC. Ischemic necrosis of cartilage in spontaneous and experimental lesions of osteochondrosis. *J Orthop Res.* 1991; 9:317–329
- 64) Carlson CS, Cullins LD, Meuten DJ. Osteochondrosis of the articular-epiphyseal cartilage complex in young horses: evidence for a defect in cartilage canal blood supply. *Vet Pathol.* 1995; 32:641–647
- 65) Catterall A. 1989. Legg–Calve´–Perthes disease. *Instr Course Lect* 38:297–303
- 66) Ahima RS. 2006. Adipose tissue as an endocrine organ. *Obesity (Silver Spring)* 14:242S–249S.
- 67) Friedman JM, Halaas JL. 1998. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 395:763–770.

- 68) Park BH, Wang MY, Lee Y, et al. 2006. Combined leptin actions on adipose tissue and hypothalamus are required to deplete adipocyte fat in lean rats: implications for obesity treatment. *J Biol Chem* 281:40283–40291.
- 69) Francisca Lago, Carlos Dieguez, Juan Gómez-Reino and Oreste Gualillo. Adipokines as emerging mediators of immune response and inflammation. *Nature Clinical Practice Rheumatology* (2007) 3, 716-724 doi:10.1038/ncprheum0674
- 70) Thomas T, Gori F, Khosla S, et al. 1999. Leptin acts on human marrow stromal cells to enhance differentiation to osteoblasts and to inhibit differentiation to adipocytes. *Endocrinology* 140:1630–1638.
- 71) Holloway WR, Collier FM, Aitken CJ, et al. 2002. Leptin inhibits osteoclast generation. *J Bone Miner Res* 17:200–209.
- 72) Sierra-Honigsmann MR, Nath AK, Murakami C, et al. 1998. Biological action of leptin as an angiogenic factor. *Science* 281:1683–1686.
- 73) Bouloumie A, Drexler HC, Lafontan M, et al. 1998. Leptin, the product of ob gene, promotes angiogenesis. *Circ Res* 83:1059–1066.
- 74) Lee JH, Zhou L, Lee D, Park BH, Kim JR. Role of Leptin in Legg-Calve-Perthes Disease. *Journal of Orth Res* 10 2013 1605-1610
- 75) Garcia-Mayor RV, Andrade MA, Rios M, et al. 1997. Serum leptin levels in normal children: relationship to age, gender, body mass index, pituitary-gonadal hormones, and pubertal stage. *J Clin Endocrinol Metab* 82:2849–2855
- 76) Banks WA, Farrell CL. 2003. Impaired transport of leptin across the blood–brain barrier in obesity is acquired and reversible. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 285:E10–E15
- 77) Munzberg H, Myers MG Jr. Molecular and anatomical determinants of central leptin resistance. *Nat Neurosci* 2005. 8:566–570
- 78) Takeda S. 2008. Central control of bone remodelling. *J Neuroendocrinol* 20:802–807
- 79) Ducky P, Amling M, Takeda S, et al. 2000. Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass. *Cell* 100:197–207
- 80) Cornish J, Callon KE, Bava U, et al. 2002. Leptin directly regulates bone cell function in vitro and reduces bone fragility in vivo. *J Endocrinol* 175:405–415.
- 81) Reseland JE, Syversen U, Bakke I, et al. 2001. Leptin is expressed in and secreted from primary cultures of human osteoblasts and promotes bone mineralization. *J Bone Miner Res* 16:1426–1433.
- 82) Steppan CM, Crawford DT, Chidsey-Frink KL, et al. 2000. Leptin is a potent stimulator of bone growth in ob/ob mice. *Regul Pept* 92:73–78.
- 83) Hamrick MW, Pennington C, Newton D, et al. 2004. Leptin deficiency produces contrasting phenotypes in bones of the limb and spine. *Bone* 34:376–383
- 84) Gonzalez RR, Cherfils S, Escobar M, et al. 2006. Leptin signaling promotes the growth of mammary tumors and increases the expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptor type two (VEGF-R2). *J Biol Chem* 281:26320–26328

- 85) Gonzalez RR, Rueda BR, Ramos MP, et al. 2004. Leptin induced increase in leukemia inhibitory factor and its receptor by human endometrium is partially mediated by interleukin 1 receptor signaling. *Endocrinology* 145:3850–3857.
- 86) Kim HK, Bian H, Randall T, et al. 2004. Increased VEGF expression in the epiphyseal cartilage after ischemic necrosis of the capital femoral epiphysis. *J Bone Miner Res* 19:2041–2048.
- 87) de Camargo FP, de Godoy RM Jr, Tovo R. Angiography in Perthes' disease. *Clin Orthop Relat Res.* 1984;191:216–220.
- 88) Theron J. Angiography in Legg-Calve-Perthes disease. *Radiology.*1980;135:81–92.
- 89) Conway JJ. A scintigraphic classification of Legg-Calve-Perthes disease. *Semin Nucl Med.* 1993;23:274–295.
- 90) Sanchis M, Zahir A, Freeman MA. The experimental simulation of Perthes disease by consecutive interruptions of the blood supply to the capital femoral epiphysis in the puppy. *J Bone Joint Surg Am.*1973;55:335–342.
- 91) Zahir A, Freeman AR. Cartilage changes following a single episode of infarction of the capital femoral epiphysis in the dog. *J Bone Joint Surg Am.* 1972;54:125–136
- 92) Inoue A, Freeman MA, Vernon-Roberts B, et al. The pathogenesis of Perthes' disease. *J Bone Joint Surg Br.* 1976;58-B:453–461.
- 93) Catterall A, Pringle J, Byers PD, et al. A review of the morphology of Perthes' disease. *J Bone Joint Surg Br.* 1982;64:269–275.
- 94) Catterall A, Pringle J, Byers PD, et al. Perthes' disease: is the epiphysial infarction complete? *J Bone Joint Surg Br.* 1982;64:276–281.
- 95) Dolman CL, Bell HM. The pathology of Legg-Calve-Perthes disease: a case report. *J Bone Joint Surg Am.* 1973;55:184–188.
- 96) McKibbin B, Ralis Z. Pathological changes in a case of Perthes' disease. *J Bone Joint Surg Br.* 1974;56B:438–447.
- 97) Milgram JW. Idiopathic Osteonecrosis of the Juvenile Femoral Head (Legg-Calve-Perthes disease), in *Radiologic and Histologic Pathology of Nontumorous Diseases of Bones and Joints*. Northbrook: Northbrook Publishing Company; 1990:1093–1113.
- 98) Ponseti IV. Legg-Perthes disease; observations on pathological changes in two cases. *J Bone Joint Surg Am.* 1956;38-A: 739–750.
- 99) Ponseti IV, Maynard JA, Weinstein SL, et al. Legg-Calve-Perthes disease: histochemical and ultrastructural observations of the epiphyseal cartilage and physis. *J Bone Joint Surg Am.* 1983;65: 797–807.
- 100) Pringle D, Koob TJ, Kim HK. Indentation properties of growing femoral head following ischemic necrosis. *J Orthop Res.* 2004;22:122–130.
- 101) Koob TJ, Pringle D, Gedbaw E, et al. Biomechanical properties of bone and cartilage in growing femoral head following ischemic osteonecrosis. *J Orthop Res.* 2007;25:750–757.
- 102) Kim HK, Su PH, Qiu YS. Histopathologic changes in growth-plate cartilage following ischemic necrosis of the capital femoral epiphysis: an experimental investigation in immature pigs. *J Bone Joint Surg Am.* 2001;83-A:688–697.

- 103) Hofstaetter JG, Roschger P, Klaushofer K, et al. Increased matrix mineralization in the immature femoral head following ischemic osteonecrosis. *Bone*. 2010;46:379–385
- 104) Seeman E, Delmas PD. Bone quality: the material and structural basis of bone strength and fragility. *N Engl J Med*. 2006;354: 2250–2261
- 105) Kim HK, Su PH. Development of flattening and apparent fragmentation following ischemic necrosis of the capital femoral epiphysis in a piglet model. *J Bone Joint Surg Am*. 2002;84-A:1329–1334
- 106) Kim HK, Morgan-Bagley S, Kostenuik P. RANKL inhibition: a novel strategy to decrease femoral head deformity after ischemic osteonecrosis. *J Bone Miner Res*. 2006;21:1946–1954.
- 107) Kim HK, Randall TS, Bian H, et al. Ibandronate for prevention of femoral head deformity after ischemic necrosis of the capital femoral epiphysis in immature pigs. *J Bone Joint Surg Am*. 2005;87:550–557.
- 108) Bergmann G, Deuretzbacher G, Heller M, et al. Hip contact forces and gait patterns from routine activities. *J Biomech*. 2001;34:859–871.
- 109) Rosenfeld SB, Herring JA, Chao JC. Legg-calve-perthes disease: a review of cases with onset before six years of age. *J Bone Joint Surg Am*. 2007;89:2712–2722.
- 110) Chung SM. The arterial supply of the developing proximal end of the human femur. *J Bone Joint Surg Am*. 1976;58:961–970.
- 111) Meszaros T, Kery L. Quantitative analysis of the growth of the hip joint: a radiological study. *Acta Orthop Scand*. 1980;51:275–283.
- 112) Ogden JA. Changing patterns of proximal femoral vascularity. *J Bone Joint Surg Am*. 1974;56:941–950.
- 113) Trueta J. The normal vascular anatomy of the human femoral head during growth. *J Bone Joint Surg Br*. 1957;39-B:358–394.
- 114) Haas A. Umbau von Perthes'scher Krankheit in osteochondritis dissecans. *Zentralbl F Chir* 1937;64:2873-5.
- 115) Catterall A. Current problems in orthopaedics: Legg-Calvé-Perthes disease: clinical features. Edinburgh, etc: Churchill Livingstone, 1982;34-63.
- 116) Bowen JR, Kumar VP, Joyce JJ, Bowen JC. Osteochondritis dissecans following Perthes' disease: arthroscopic-operative treatment. *Clin Orthop* 1986;209:49-56.
- 117) Brotherton B, McKibbin B. Perthes' disease treated by prolonged recumbency and femoral head containment: a long-term appraisal. *J Bone Joint Surg [Br]* 1977;59-B:8-14.
- 118) Katz JF, Siffert RS. Osteochondritis dissecans in association with Legg-Calvé-Perthes disease. *Int Orthop* 1979;3:189-95.
- 119) Rowe SM, Kim HS, Yoon TR. Osteochondritis dissecans in Perthes' disease. Report of 7 cases. *Acta Orthop Scand* 1989;60:545-7.
- 120) Sung Man Rowe, Eun Sun Moon, Taek Rim Yoon, Sung Taek Jung, Keun Bae Lee, Jae Joon Lee. Fate of the osteochondral fragments in osteochondritis dissecans after Legg-Calvé-Perthes' disease. *JBJS*, Vol 84-B, No 7, Sept 2002,1025-9
- 121) Rowe SM, Kim HS, Yoon TR. Osteochondritis dissecans in Perthes' disease. Report of 7 cases. *Acta Orthop Scand* 1989;60:545-7.

- 122) Salter RB, Thompson GH. Legg-Calvé-Perthes disease: the prognostic significance of the subchondral fracture and a two-group classification of the femoral head involvement. *J Bone Joint Surg [Am]* 1984;66-A:479-89.
- 123) Mose K. Legg-Calvi-Perthes disease. Universtetsforlaget 1. Aarhus 1964. (Quoted in Katz JF, Siffert RS. Osteochondritis dissecans in association with Legg-Calve-Perthes disease. *Inter Orthop (SICOT)* 1979;3:189-95).
- 124) Ratliff AHC. Pseudocoxalgia: a study of late results in the adult. *J Bone Joint Surg [Br]* 1956;38-B:498-9.
- 125) Ratliff AHC. Osteochondritis dissecans following Legg-Calvé-Perthes disease. *J Bone Joint Surg [Br]* 1967;49-B:108-11.
- 126) Kamhi E, MacEwen GD. Osteochondritis dissecans in Legg-Calve-Perthes disease. *J Bone Joint Surg [Am]* 1975;57-A:506-9.
- 127) Österman K, Lindholm TS. Osteochondritis dissecans following Perthes' disease. *Clin Orthop* 1980;152:247-54.
- 128) Korboi N, Evans MD, MS, Bertram C. Providence. Fresh-Stored Osteochondral Allograft for Treatment of Osteochondritis Dissecans the Femoral Head. *Clin Orthop Relat Res* (2010) 468:613–618
- 129) Rowe SM, Chung JY, Moon ES, et al. Computed tomographic findings of osteochondritis dissecans following Legg-Calve-Perthes disease. *J Pediatr Orthop* 2003;23(3):356–62
- 130) Wood JB, Klassen RA, Peterson HA. Osteochondritis dissecans of the femoral head in children and adolescents: a report of 17 cases. *J Pediatr Orthop* 1995; 15(3):313–6
- 131) Guilleminet M, Barbier JM. Osteochondritis dissecans of the hip. *J Bone Joint Surg Br* 1957;39(2):268–77 [in German].
- 132) Stattin EL, Tegner Y, Domellof M, et al. Familial osteochondritis dissecans associated with early osteoarthritis and disproportionate short stature. *Osteoarthr Cartil* 2008;16(8):890–6.
- 133) Linden B, Jonsson K, Redlund-Johnell I. Osteochondritis dissecans of the hip. *Acta Radiol* 2003;44(1):67–71.
- 134) Hagemann L, Berger S, Philipps B, et al. Osteochondrosis dissecans of the hip in adults—differential diagnosis of free joint bodies—case report. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 2006;144(3):301–4 [in German].
- 135) Hardy P, Hinojosa JF, Coudane H, et al. Osteochondritis dissecans of the acetabulum. Apropos of a case. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot* 1992;78(2): 134–7 [in French].
- 136) Kerschbaumer F, Hausbrandt D, Bauer R. Long-term observation of osteochondrosis dissecans of the hip. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 1980;118(5):708–12 [in German].
- 137) Matsuda DK, Safran MR. Arthroscopic internal fixation of osteochondritis dissecans of the femoral head. *Orthopedics* 2013;36(5):e683–6.
- 138) Werther K, Jensen KH. Osteochondritis dissecans of the acetabulum. *Ugeskr Laeger* 1997;159(22):3417–8.
- 139) Edmonds W.E., Heyworth B.E. Osteochondritis Dissecans of the Shoulder and Hip. *Clin. Sports Med* 33 (2014) 285-294
- 140) Siebenrock KA, Powell JN, Ganz R. Osteochondritis dissecans of the femoral head. *Hip Int* 2010;20(4):489–96.