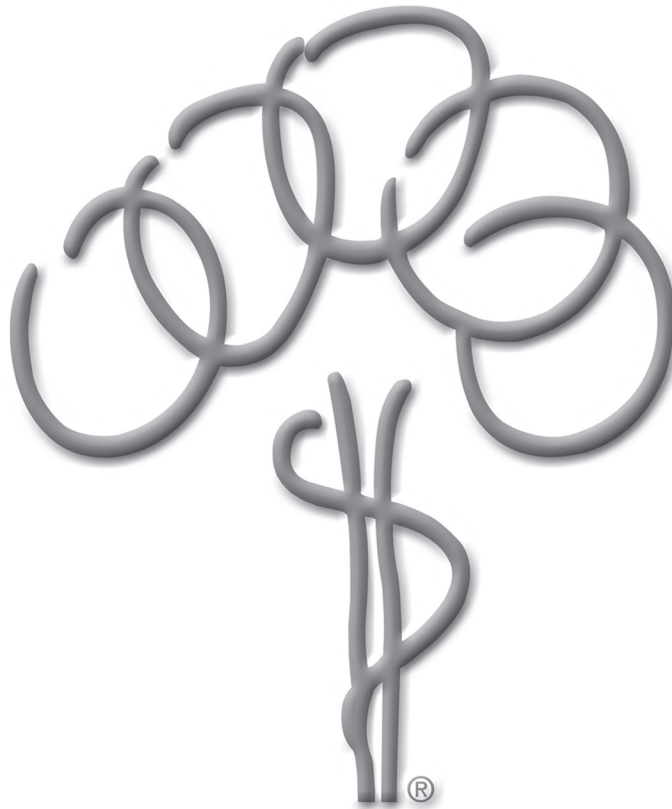




Acta Orthopaedica et Traumatologica Hellenica



**ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΗΣ
ΚΑΙ ΤΡΑΥΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ**

Βραβείο Ακαδημίας Αθηνών 2004

Τριμηνιαία έκδοση • Τόμος 67 • Τεύχος 1 • Ιανουάριος - Φεβρουάριος - Μάρτιος 2016 • ΑΘΗΝΑΙ

www.acta-ortho.gr

www.eexot.gr

**HELLENIC ASSOCIATION OF ORTHOPAEDIC SURGERY
AND TRAUMATOLOGY**

Athens Academy Award 2004

Quarterly edition • Volume 67 • Number 1 • January - February - March 2016 • ATHENS

ISSN 2241-4347

ΚΩΔ. ΕΝΤΥΠΟΥ: 013970



ΕΚΔΟΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΠΡΟΕΔΡΟΣ:

ΜΕΛΗ:

ΠΑΠΑΪΩΑΝΝΟΥ ΝΙΚΟΛΑΟΣ
ΓΡΙΒΑΣ Β. ΘΕΟΔΩΡΟΣ
ΕΥΑΓΓΕΛΟΠΟΥΛΟΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ - ΣΕΡΓΙΟΣ
ΚΑΤΕΡΟΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ
ΚΟΡΡΕΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ
ΚΟΥΛΑΛΗΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ
ΜΑΡΚΕΑΣ Γ. ΝΙΚΟΛΑΟΣ
ΜΑΥΡΟΓΕΝΗΣ ΑΝΔΡΕΑΣ
ΜΑΧΑΙΡΑΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ
ΜΕΓΑΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ
ΜΠΑΜΠΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ
ΞΕΝΑΚΗΣ ΘΕΟΔΩΡΟΣ
ΠΑΠΑΔΑΚΗΣ ΣΤΑΜΑΤΙΟΣ
ΤΡΙΑΝΤΑΦΥΛΛΟΠΟΥΛΟΣ ΙΩΑΝΝΗΣ

EDITORIAL BOARD

EDITOR IN CHIEF: ΠΑΡΑΙΟΑΝΝΟΥ ΝΙΚΟΛΑΟΣ

MEMBERS:

BABIS GEORGIOS
EVANGELOPOULOS DIMITRIOS - SERGIOS
GRIVAS THEODOROS
KATEROS KONSTANTINOS
KORRES DIMITRIOS
KOULALIS DIMITRIOS
MACHERAS GEORGIOS
MARKEAS G. NIKOLAOS
MAVROGENIS ANDREAS
MEGAS PANAGIOTIS
PARADAKIS STAMATIOS
TRIANTAFYLOPOULOS IOANIS
XENAKIS THEODOROS



Ι Δ Ι Ο Κ Τ Η Τ Η Σ :

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΗΣ ΚΑΙ ΤΡΑΥΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ

Βραβείο Ακαδημίας Αθηνών 2004

Φλέμινγκ 20 (Ν. Φιλοθέη), 151 23 Μαρούσι, Αθήνα, Τηλ.: 210-685.4156, Fax: 210-685.4187

Website: www.eexot.gr, e-mail: info@eexot.gr

www.acta-ortho.gr

Εθνική Αναγνώριση του Acta Orthopaedica et Traumatologica Hellenica:

Σύμφωνα με την Απόφ. ΚΕΣΥ αριθμ. 2339/9-05-2008, Νόμος 2256/94, άρθρο 1 παρ. 2, ΦΕΚ 1287/2-07-2008

οι δημοσιευμένες εργασίες των ιατρών αποτελούν κριτήριο συγκριτικής αξιολόγησης για την κατάληψη θέσης του κλάδου ιατρών ΕΣΥ.

ΕΚΔΟΤΗΣ: Έλενα Λαγανά

Διεύθυνση Marketing και Διαφημιστικού Τμήματος: Νατάσα Παπαθανασίου

Σύμβουλοι Διαφήμισης και Επικοινωνίας: Ένια Ζεντέλη, Έφη Παπαγεωργοπούλου

Διεύθυνση Σύνταξης: Μαρία Γκελντή

Επιμέλεια-Διόρθωση κειμένων: Άννα Ραπάνη

Υπεύθυνος Παραγωγής: Μιχάλης Σπυρόπουλος

ΕΚΔΟΣΕΙΣ ΚΑΥΚΑΣ: ΑΓ. ΓΕΩΡΓΙΟΥ 4, 153 42 ΑΓ. ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ - ΤΗΛ./ FAX: 210 6777590

E-mail: kafkas@otenet.gr, Website: www.kafkas-publications.com

ΕΚΔΟΣΕΙΣ ΚΑΥΚΑΣ
KAFKAS
KAFKAS PUBLICATIONS

PUBLISHED BY KAFKAS MEDICAL PUBLICATIONS: AG. GEORGIOY 4, 153 42 AG. PARASKEVI - TEL./FAX: 21067 77 590

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

AYDINU UFUK
COMBALIA ANDRES
ROSE PETER
RUGGIERI PIETRO
SEIBELROCK KLAUS
TURCOTTE ROBERT
ULLRICH CHRISTOFER
VILLAS -TOMÉ CARLOS
ΒΕΡΕΤΤΑΣ ΔΙΟΝΥΣΙΟΣ ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ
ΓΡΙΒΑΣ Β. ΘΕΟΔΩΡΟΣ
ΚΑΝΑΒΑΚΗΣ ΕΜΜΑΝΟΥΗΛ
ΚΑΠΕΤΑΝΟΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ
ΚΟΡΟΒΕΣΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ
ΜΑΛΙΖΟΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ
ΜΗΤΣΟΥ ΑΡΓΥΡΙΟΣ
ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΠΟΥΛΟΣ ΗΛΙΑΣ
ΠΑΠΑΓΕΛΟΠΟΥΛΟΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ
ΣΑΠΚΑΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ
ΤΣΙΡΙΚΟΣ ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ
ΤΥΛΛΙΑΝΑΚΗΣ ΜΙΝΩΑΣ,
ΧΡΙΣΤΟΔΟΥΛΟΥ ΑΝΑΣΤΑΣΙΟΣ

ΚΡΙΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ANGELINI ANDREA
COLL MESA LUIS
FLIGGER ΙΩΑΝΝΗΣ
HALDI LOUMBNA
HANTES MIHAIL
LOSENSKY JAN PRAGUE
ΑΓΓΟΥΡΑΚΗΣ ΠΑΥΛΟΣ
ΑΛΕΞΑΚΗΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ
ΑΝΤΩΝΟΓΙΑΝΝΑΚΗΣ ΕΜΜΑΝΟΥΗΛ
ΒΑΪΟΠΟΥΛΟΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ
ΒΑΣΙΛΕΙΟΥ ΙΩΑΝΝΗΣ
ΓΕΩΡΓΑΚΟΥΛΙΑΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ
ΓΙΑΝΝΑΚΟΠΟΥΛΟΣ ΧΡΗΣΤΟΣ
ΓΚΛΙΑΤΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ
ΓΡΙΒΑΣ ΘΕΟΔΩΡΟΣ
ΔΑΛΙΑΝΑ ΖΩΗ
ΔΗΜΗΤΡΙΑΔΗΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ
ΙΩΑΝΝΙΔΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ
ΙΩΑΝΝΙΔΗΣ ΘΕΟΛΟΓΟΣ
ΘΕΟΔΩΡΑΤΟΣ ΓΕΡΑΣΙΜΟΣ
ΚΑΖΑΚΟΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ
ΚΑΡΑΔΗΜΑΣ ΙΩΑΝΝΗΣ
ΚΟΚΚΙΝΗΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ
ΚΟΡΜΑΣ ΘΕΟΔΩΡΟΣ
ΚΩΣΤΑΚΟΣ ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ
ΛΥΚΟΜΗΤΡΟΣ ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ
ΜΑΓΝΗΣΑΛΗΣ ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ
ΜΑΣΤΡΟΚΑΛΟΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ

ΜΙΧΟΣ ΙΩΑΝΝΗΣ
ΜΠΑΔΕΚΑΣ ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ
ΜΠΑΜΠΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ
ΜΠΑΣΙΑΡΗΣ ΧΑΡΑΡΑΛΑΜΠΟΣ
ΜΠΕΛΤΣΙΟΣ ΜΙΧΑΗΛ
ΜΠΕΝΕΤΟΣ ΙΩΑΝΝΗΣ
ΝΙΚΟΛΑΟΥ ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ
ΝΙΚΟΛΟΠΟΥΛΟΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ-ΣΑΒΒΑΣ
ΝΤΟΥΝΗΣ ΕΛΕΥΘΕΡΙΟΣ
ΠΑΛΑ ΕΛΙΖΑ
ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΣ ΑΝΤΩΝΙΟΣ
ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ
ΠΑΠΑΗΛΙΟΥ ΙΩΑΝΝΗΣ
ΠΑΠΑΚΩΣΤΑΣ ΙΩΑΝΝΗΣ
ΠΑΠΑΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣ ΙΩΣΣΗΦ
ΠΑΤΡΙΚΟΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ
ΠΑΤΣΙΑΟΥΡΑΣ ΘΩΜΑΣ
ΠΑΥΛΙΔΗΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ
ΠΕΤΣΑΤΩΔΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ
ΣΚΟΠΑ ΧΡΥΣΟΥΛΑ
ΣΤΑΜΑΤΗΣ ΕΜΜΑΝΟΥΗΛ
ΤΡΙΑΝΤΑΦΥΛΛΟΠΟΥΛΟΣ ΙΩΑΝΝΗΣ
ΤΡΟΒΑΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ
ΤΣΑΜΤΣΙΟΥΡΗΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ
ΦΑΝΔΡΙΔΗΣ ΕΜΜΑΝΟΥΗΛ
ΧΑΝΤΖΩΚΟΣ ΙΠΠΟΚΡΑΤΗΣ
ΧΡΟΝΟΠΟΥΛΟΣ ΕΥΣΤΑΘΙΟΣ

SCIENTIFIC COMMITTEE

AYDINU UFUK
CHRISTODOULOU ANASTASIOS
COMBALIA ANDRES
GRIVAS B THEODOROS
KANAVAKIS EMMANOUIL
KAPETANOS GEORGE
KOROVESSES PANAGIOTIS
MALIZOS KONSTANTINOS
MITSOU ARGIRIOS
PANAGIOTOPOULOS ELIAS
PAPAGELOPOULOS PANAYIOTIS
ROSE PETER
RUGGIERI PIETRO
SAPKAS GEORGE
SEIBELROCK KLAUS
TSIRIKOS ATHANASIOS
TURCOTTE ROBERT
TYLLIANAKIS MINOS
ULLRICH CHRISTOFER
VERETTAS DIONYSIOS ALEXANDROS
VILLAS -TOMÉ CARLOS

REVIEWERS

AGGOURAKIS PAVLOS
ALEXAKIS DEMETRIOS
ANGELINI ANDREA
ANTONOGIANNAKIS EMMANOUIL
BABIS GEORGE
BADEKAS ATHANASIOS
BASIARIS CHARALAMPOS
BELTSIOS MICHAEL
BENETOS IOANNIS
CHRONOPOULOS EFSTATHIOS
COLL MESA LUIS
DALIANA ZOI
DIMITRIADIS DEMETRIOS
DOUNIS ELEFThERIOS
FANDRIDIS EMMANOUIL
FLIGGER IOANNIS
GEORGAKOULIAS NIKOLAOS
GIANNAKOPOULOS CHRISTOS
GLIATIS IOANNIS
GRIVAS THEODOROS
HALDI LOUMBNA
HANTES MIHAIL
HATZOKOS IPPOKRATIS
IOANNIDIS GEORGE
IOANNIDIS THEOLOGOS
KARADIMAS IOANNIS
KAZAKOS KONSTANTINOS
KOKKINIS KONSTANTINOS

KORMAS THEODOROS
KOSTAKOS ATHANASSIOS
LOSENSKY JAN PRAGUE
LYKOMITROS VASSILIOS
MAGNISALIS EVANGELOS
MASTROKALOS DEMETRIOS
MICHOS IOANNIS
NIKOLAOU VASSILIOS
NIKOLOPOULOS KONSTANTINOS-SAVVAS
PALA ELISA
RAPADOPOULOS ANTONIOS
RAPADOPOULOS GEORGE
RAPAILIOU IOANNIS
RAPAKOSTAS IOANNIS
RAPAPARASKEVAS IOSSIF
PATSAIOURAS THOMAS
PAVLIDIS NIKOLAOS
PATRIKOS GEORGE
PETSATODIS GEORGE
SKOPA CHRYSOULA
STAMATIS EMMANOUIL
THEODORATOS GERASIMOS
TRIANATAFYLOPOULOS IOANNIS
TROVAS GEORGE
TSAMTSIOURIS KONSTANTINOS
VAIOPOULOS GEORGE
VASSILIOU IOANNIS



**ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΗΣ ΚΑΙ ΤΡΑΥΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ**

Βραβείο Ακαδημίας Αθηνών 2004

**ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ
ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ
ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΗΣ ΚΑΙ ΤΡΑΥΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ
2016**

Πρόεδρος	Παναγιώτης Α. Ευσταθίου
Πρόεδρος 2015	Θεόφιλος Σ. Καραχάλιος
Α΄ Αντιπρόεδρος	Παντελής Κ. Νικολάου
Β΄ Αντιπρόεδρος	Σταμάτιος Α. Παπαδάκης
Γενικός Γραμματέας	Θεόδωρος Π. Κορμάς
Ταμίας	Κωνσταντίνος Θ. Κατέρος
Ειδικός Γραμματέας	Οδυσσέας Α. Παξινός
Εκπρόσωπος Μακεδονίας – Θράκης	Αλέξανδρος Α. Ελευθερόπουλος
Εκπρόσωπος Εκτάκτων Μελών	Δημήτριος Ε. Μαντάκος

**EXECUTIVE BOARD
OF THE HELLENIC ASSOCIATION OF
ORTHOPAEDIC SURGERY AND TRAUMATOLOGY
2016**

President	Panagiotis A. Efstathiou
Immediate Past President	Theophilus S. Karachalios
President Elect	Pantelis K. Nicholaou, MD, DSc
Vice-President	Stamatios A. Papadakis, M.D., PhD
Secretary	Theodore P. Kormas
Treasurer	Konstantinos T. Kateros
Deputy Secretary	Odysseas A. Paxinos, M.D., PhD
Council Members	Alexandros A. Eleftheropoulos, M.D. Dimitrios E. Mantakos

Ελληνική Χειρουργική Ορθοπαιδική και Τραυματολογία

Τόμος 67 • Τεύχος 1 • 2016

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

<i>Εκρηκτικό κάταγμα-εξάρθρωμα του Α7 σπονδύλου αντιμετωπισθέν συντηρητικά: Μία περίπτωση με μακρά παρακολούθηση</i>	
Κορρές Δ. Σ., Νικολάου Β. Σ., Λυκομήτρος Β. Α., Ανδρέακος Α. Γ., Λαζαρέττος Ι., Χύτας Δ. Γ., Ευσταθόπουλος Ν. Ε.	1
<i>Η χειρουργική της σπονδυλικής στήλης στο Νοσοκομείο Παίδων Πεντέλης από την ίδρυσή του έως σήμερα</i>	
Μαρκάτος Κ., Πετρά Μ., Κορρές Δ., Ανδρούτσος Γ., Νικολάου Β., Ευσταθόπουλος Ν., Χάγερ Ι.	4
<i>Π्लाστική τετρακεφάλου μηριαίου μυός για την αποκατάσταση δύσκαμπτων γονάτων: Κλινική μελέτη σειράς ασθενών και καθορισμός σταδίων χειρουργικής τεχνικής με αρθροσκοπική υποβοήθηση</i>	
Τριανταφυλλόπουλος Ι. Κ., Κυριακόπουλος Χ. Κ., Νικολόπουλος Ι. Μ., Γραμματόπουλος Γ., Παπαϊωάννου Ν. Α.	7
<i>Ακροδυσόσωση: Μεταλλάξεις στα γονίδια PRKAR1A και PDE4D</i>	
Φρυσίρα - Κανιούρα Ε.	14

Acta Orthopaedica Traumatologica Hellenica

Volume 67 • Number 1 • 2016

CONTENTS

<i>Burst fracture-dislocation of the C7 vertebra treated conservatively: A long follow-up</i> Korres DS; Nikolaou VS; Lykomytros VA; Andreakos AG; Lazarettos I; Chytas D; Efstathopoulos NE	24
<i>Spine Surgery at the Penteli Children's Hospital from its foundation until nowadays</i> Markatos K; Petra M; Korres D; Androutsos G; Nikolaou V; Efstathopoulos N; Hager I	27
<i>Quadricepsplasty for stiff knee: A patient series study and development of a surgical technique algorithm with arthroscopic assistance</i> Triantafyllopoulos IK; Kyriakopoulos CK; Nikolopoulos IM; Grammatopoulos G; Papaioannou NA	30
<i>Acrolysostosis: Mutations in PRKAR1A and PDE4D genes. Review of the literature</i> Fryssira - Kanioura H	36

ΟΔΗΓΙΕΣ ΠΡΟΣ ΤΟΥΣ ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ

- Το Acta Orthopaedica et Traumatologica Hellenica δέχεται άρθρα που αναφέρονται και συμβάλλουν στην πρόοδο της ορθοπαιδικής και τα οποία προέρχονται από την Ελλάδα και το εξωτερικό.
- Τα άρθρα γίνονται δεκτά μόνο για αποκλειστική δημοσίευση στο Acta Orthopaedica et Traumatologica Hellenica.
- Οι δημοσιευμένες εργασίες και οι εικόνες γίνονται ιδιοκτησία του επιστημονικού περιοδικού.
- Εργασίες που δημοσιεύονται, καθώς και σχήματα, φωτογραφίες, διαφάνειες και CD που υποβάλλονται προς δημοσίευση, δεν επιστρέφονται.

Υποβολή εργασίας

Όταν αποστέλλεται για δημοσίευση ένα άρθρο πρέπει να συνοδεύεται από τα παρακάτω:

1. Μία συνοδευτική επιστολή η οποία θα περιέχει την ακόλουθη παράγραφο, υπογεγραμμένη από όλους τους συγγραφείς: "Ο (οι) κάτωθι υπογεγραμμένοι (-οι) συγγραφείς της υποβαλλόμενης προς κρίση εργασίας της παρούσης μεταθέτει (-ουν), εκχωρεί (-ουν), ή αλλιώς μεταβιβάζει (-ουν) κάθε δικαίωμα πνευματικής ιδιοκτησίας στο Acta Orthopaedica et Traumatologica Hellenica και συνηγορεί ότι αυτό κατέχει όλα τα δικαιώματα ως προς το υποβαλλόμενο υλικό. Ο(οι) συγγραφείς (-είς) βεβαιώνει (-ουν) επιπρόσθετα ότι το άρθρο είναι πρωτότυπο και δεν τελεί υπό κρίση σε άλλο επιστημονικό περιοδικό, καθώς και ότι το υλικό αυτό δεν έχει προηγουμένως δημοσιευθεί". Αυτή η συμφωνία πρόκειται να τεθεί σε ισχύ μόνο στην περίπτωση που μία τέτοια εργασία δημοσιευθεί στο περιοδικό. Όταν στο άρθρο υπάρχουν περισσότεροι από έναν συγγραφείς, πρέπει η επιστολή να περιέχει επίσης την ακόλουθη πρόταση: "Καθένας από τους συγγραφείς συνηγορεί ότι έχει αναγνώσει και εγκρίνει το τελικό κείμενο".
2. Το πρωτότυπο κείμενο και τρία πλήρη αντίγραφα του κειμένου, με εικόνες (τέσσερα πλήρη σελ). Αυτά τα τέσσερα πλήρη σελ θα χρησιμοποιηθούν από τους κριτές. Οι εργασίες οι οποίες παραλαμβάνονται προς κρίση δεν επιστρέφονται.
3. Δύο συνοδευτικά εξώφυλλα σε κάθε εργασία. Το πρώτο εξώφυλλο πρέπει να περιέχει τον τίτλο της εργασίας, το όνομα και τη διεύθυνση κάθε συγγραφέα, ενώ το δεύτερο πρέπει να συμπεριλαμβάνει μόνο τον τίτλο της εργασίας. Το κέντρο στο οποίο έλαβε χώρα η μελέτη δεν πρέπει να αναφέρεται πουθενά στο κείμενο.
4. Η εργασία πρέπει να αποστέλλεται και σε ηλεκτρονική μορφή, σε CD, στο οποίο το κείμενο θα είναι γραμμένο σε WORD.

Τρόπος συγγραφής

Τα κείμενα πρέπει να είναι δακτυλογραφημένα με διπλό διάστιχο και άνετα περιθώρια. Γενικά, ένα άρθρο θα πρέπει να αποτελείται από τα ακόλουθα:

1. Μία περίληψη από 200 έως 300 λέξεις, η οποία θα περιλαμβάνει: Σκοπό, Μέθοδο, Αποτελέσματα και Συμπεράσματα. Επίσης, θα πρέπει να αναφέρεται η κλινική σημασία της υποβαλλόμενης εργασίας. Η περίληψη προηγείται του κυρίως κειμένου της εργασίας. Η περίληψη δεν είναι απαραίτητη όταν υποβάλλονται περιγραφές περιπτώσεων (case report).
2. Η εργασία θα πρέπει, κατά κανόνα, να αποτελείται από μία Εισαγωγή, ένα κεφάλαιο με τον τίτλο Υλικό και Μέθοδος, ένα κεφάλαιο με τον τίτλο Αποτελέσματα και τη Συζήτηση. Η Εισαγωγή θα πρέπει να διατυπώνει την υπόθεση η οποία οδήγησε στη διενέργεια της μελέτης και το συγκεκριμένο σκοπό της εν λόγω μελέτης. Πρέπει να περιλαμβάνει επίσης μία σύντομη ανασκόπηση της βιβλιογραφίας. Το κεφάλαιο Υλικό και Μέθοδος θα πρέπει να περιλαμβάνει δημογραφικά στοιχεία του πληθυσμιακού δείγματος στο οποίο στηρίχθηκε η μελέτη, να καθορίζει την περίοδο κατά τη διάρκεια της οποίας διενεργήθηκε, τα κριτήρια που ελήφθησαν υπόψη, τις ενδείξεις για την εγχειρητική διαδικασία και το χρόνο της παρακολούθησης. Το κεφάλαιο με τίτλο Αποτελέσματα θα πρέπει να παρέχει μία λεπτομερή έκθεση των δεδομένων που προέκυψαν από τη μελέτη. Είναι αυτονόητο ότι όλα τα δεδομένα που παρατίθενται στην εργασία πρέπει να συμφωνούν με εκείνα της περίληψης, καθώς και με εκείνα που εμπεριέχονται στις εικονογραφήσεις, τις λεζάντες ή τους πίνακες. Η Συζήτηση θα πρέπει να περιλαμβάνει μία ανασκόπηση της σχετικής με το αντικείμενο βιβλιογραφίας, με ταυτόχρονη έμφαση σε προηγούμενα δεδομένα που συμφωνούν ή είναι σε αντιπαράθεση με αυτά της παρούσας εργασίας. Η συζήτηση θα πρέπει επίσης να διατυπώνει τα πλεονεκτήματα, καθώς και τις αδυναμίες της μελέτης.
3. Οι εικόνες πρέπει να είναι ασπρόμαυρες ιλιουστράσιόν εκτυπώσεις φωτογραφιών και πρωτότυπων σχεδίων ή σχεδιαγραμμάτων. Στην πίσω όψη κάθε εικόνας πρέπει να επικολλητάται αυτοκόλλητη ετικέτα, στην οποία να αναφέρεται ο αριθμός της εικόνας και ο τίτλος της εργασίας (όχι το όνομα των συγγραφέων ή το όνομα του ιδρύματος). Μολιόντι το περιοδικό αποθαρρύνει την υποβολή εικόνων που έχουν δημοσιευθεί σε άλλα περιοδικά, σε περίπτωση που τέτοιου είδους εικόνες θεωρηθούν απαραίτητες, ο συγγραφέας οφείλει να συμπεριλάβει μια επιστολή προερχόμενη από τον αρχικό κάτοχο του πνευματικού δικαιώματος, η οποία παρέχει άδεια για την ανατύπωση της εικονογράφησης. Επίσης, στην επιστολή αυτή πρέπει να παρέχεται ολοκληρωμένη ενημέρωση για την προηγούμενη δημοσίευση, περιλαμβάνοντας τη συγκεκριμένη σελίδα στην οποία εμφανίζεται η εικονογράφηση.
4. Οι λεζάντες για όλες τις εικόνες θα πρέπει να υποβάλλονται σε ξεχωριστό κείμενο και να είναι δακτυλογραφημένες σε διπλό διάστημα. Να επεξηγείτε επακριβώς τι απεικονίζει κάθε εικονογράφηση και όχι να αναφέρετε απλά, όπως για παράδειγμα "μια μετεγχειρητική ακτινογραφία". Οι μικροφωτογραφίες να υποβάλλονται μεγεθυμένες.
5. Η βιβλιογραφία να υποβάλλεται σύμφωνα με το σύστημα Vancouver. Ο βιβλιογραφικός δηλαδή πίνακας και οι βιβλιογραφικές παραπομπές του κειμένου πρέπει να συμπίπτουν απολύτως, έτσι ώστε όσοι συγγραφείς και εργασίες αναφέρονται στο κείμενο

να αναγράφονται και στον πίνακα με τη σειρά αναφοράς τους και όχι αλφαβητικά.

Στις αναφορές σε άρθρα από περιοδικά πρέπει να αναγράφονται τα ονόματα των συγγραφέων, ο τίτλος της εργασίας, το περιοδικό όπου έχει δημοσιευθεί η εργασία, το έτος δημοσίευσης, ο τόμος του περιοδικού, το τεύχος και οι σελίδες (η πρώτη και η τελευταία).

Παράδειγμα: Adams JC. Recurrent dislocation of the shoulder. J Bone Joint Surg. (Br) 1948;30B(4):261-4.

Όταν πρόκειται για βιβλίο, η σειρά που πρέπει να ακολουθείται είναι η εξής: πρώτα το όνομα του συγγραφέα, μετά ο τίτλος του βιβλίου, η έκδοση, ο τόπος έκδοσης, ο εκδοτικός οίκος και η χρονολογία έκδοσης.

Παράδειγμα: Ford MJ, Munro JF. Introduction to clinical examination. 7th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone. 2000.

Όταν πρόκειται για κεφάλαιο βιβλίου, αναφέρεται ως εξής: Catagni M. Classification and treatment of nonunion. In: Bianchi-Maiocchi A, Aronson J, editors. Operative principles of Ilizarov: Fracture treatment, nonunion, osteomyelitis, deformity correction. Baltimore: Williams and Wilkins; 1992. p. 190-198.

Όταν παραθέτετε αποσπάσματα από ένα βιβλίο να αναφέρεστε στις συγκεκριμένες σελίδες που χρησιμοποιούνται, εκτός και εάν έχει χρησιμοποιηθεί ολόκληρο το βιβλίο.

Κατά τη συγγραφή του κειμένου πρέπει επίσης να λαμβάνονται υπόψη οι παρακάτω οδηγίες:

- α. Να γράφετε ολογράφως τους μικρότερους από το 100 αριθμούς, εκτός από τα ποσοστά επί τοις εκατό, τις μοίρες και τα δεκαδικά ψηφία. Ο αριθμητής και παρονομαστής θα πρέπει να συμπεριλαμβάνονται σε όλα τα ποσοστά επί τοις εκατό. Να στρογγυλεύετε τα ποσοστά όταν ο παρονομαστής είναι μικρότερος από το 100. Δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται ποσοστά όταν η τιμή τους είναι μικρότερη από το είκοσι.
- β. Όλες οι μετρήσεις θα πρέπει να εκφράζονται σε μονάδες των διεθνών προτύπων.
- γ. Κατά κανόνα δε θα πρέπει να χρησιμοποιούνται συντομογραφίες ή ακρωνύμια.
- δ. Για λέξεις που τοποθετούνται εντός εισαγωγικών, τα οποία υποδεικνύουν ότι έχουν άλλο νόημα από αυτό που ανευρίσκεται σε κάποιο λεξικό, θα πρέπει να αναφέρεται η ακριβής τους έννοια.
- ε. Η λέξη "σημαντικός" θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο για να περιγράψει μία στατιστική σημαντικότητα. Απαιτείται μία τιμή p όταν χρησιμοποιείται η συγκεκριμένη λέξη.

Στατιστική

1. Οι στατιστικές μέθοδοι που χρησιμοποιήθηκαν θα πρέπει να περιγράφονται στο κεφάλαιο Υλικό-Μέθοδος.
2. Η διατύπωση ότι "δε βρέθηκε καμία σημαντική διαφορά μεταξύ των δυο ομάδων" δεν μπορεί να αναφέρεται, εκτός και εάν έχει πραγματοποιηθεί μία στατιστική ανάλυση και η τιμή του α ή του β έχει καταγραφεί. Απαιτείται ένας ικανός αριθμός ασθενών (τουλάχιστον 60, και συχνά περισσότεροι, σε κάθε ομάδα ή υπο-ομάδα), για να γίνει μια τέτοια διατύπωση. Εάν δεν έχει πραγματοποιηθεί μια τέτοιου είδους στατιστική ανάλυση, ο συγγραφέας θα πρέπει να χρησιμοποιεί τη διατύπωση: "Με τα διαθέσιμα στοιχεία δεν είναι δυνατόν να καθοριστεί καμία σημαντική διαφορά".
3. Η χρήση της λέξης "συσχέτιση" απαιτεί αναφορά στο συντελεστή συσχέτισης r του Pearson product-moment.

Συγκατάθεση

Όλα τα κείμενα που ασχολούνται με τη μελέτη ανθρώπινων δεδομένων θα πρέπει να συμπεριλαμβάνουν μια δήλωση, όπου θα αναφέρεται ότι οι ασθενείς έχουν δώσει τη συγκατάθεσή τους και η μελέτη έχει εγκριθεί από κάποια αρμόδια επιτροπή.

Συγγραφική ιδιότητα

Πρέπει να γίνει απόλυτα κατανοητό ότι κάθε συγγραφέας έχει συμμετάσχει στο σχεδιασμό της μελέτης, έχει συνεισφέρει στη συλλογή των δεδομένων, έχει λάβει μέρος στη συγγραφή του χειρόγραφου και λαμβάνει πλήρη ευθύνη για το περιεχόμενο της εργασίας. Συνήθως δε θα πρέπει να αναφέρονται περισσότεροι από έξι συγγραφείς. Άτομα που έχουν συνεισφέρει μόνο σε ένα τμήμα της εργασίας ή έχουν προσφέρει προς ανασκόπηση μερικές μόνο περιπτώσεις θα πρέπει να αναφέρονται σε μια υποσημείωση του κειμένου.

Το περιοδικό δεν επιτρέπει τη χρήση τέτοιων υποσημειώσεων για την απόδοση ευχαριστιών σε άτομα που συνεισέφεραν σε γραμματειακό και τεχνικό ή άλλο επίπεδο στα πλαίσια της κανονικής τους εργασίας, για την οποία αμείφθηκαν.

Κατοχύρωση πνευματικών δικαιωμάτων

Το υλικό που δημοσιεύεται στο περιοδικό κατοχυρώνεται ως πνευματική ιδιοκτησία. Ως γενικός κανόνας ισχύει ότι θα δίνεται άδεια σε αναγνωρισμένα ιατρικά επιστημονικά περιοδικά για την ανάπτυξη οποιουδήποτε κειμένου ή τμήματος κειμένου, εάν πρώτα χορηγείται η άδεια από το περιοδικό.

Κρίση εργασιών

Τα κείμενα των εργασιών παραλαμβάνονται και ελέγχονται από τη συντακτική επιτροπή του περιοδικού και αποστέλλονται στους κριτές. Εργασία που έχει απορριφθεί συνήθως επιστρέφεται περίπου σε δύο μήνες.

Διεύθυνση αλληλογραφίας:

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΗΣ ΚΑΙ ΤΡΑΥΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ

Για το περιοδικό: "ACTA ORTHOPAEDICA ET TRAUMATOLOGICA HELLENICA"

A. Φλέμιγκ 20, 151 23 Μαρούσι, Τηλ.: +30 210 685.4156, Fax: +30 210 685.4187, Website: www.eexot.gr

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

- The Acta Orthopaedica et Traumatologica Hellenica welcomes articles that contribute to orthopaedic knowledge from all sources in all countries.
- Articles are accepted only for exclusive publication in the Acta Orthopaedica et Traumatologica Hellenica.
- Publication does not constitute official endorsement of opinions presented in articles. Published articles and illustrations become the property of the journal.
- Published articles, as well as figures, photos, slides and CD's that are submitted for publication, are not returnable.

Submission of manuscript

When you send an article, the following items must be submitted:

1. The original manuscript and three duplicate manuscripts complete with illustrations. These four complete sets are necessary for reviewers. The editorial process cannot begin unless they are received. Manuscripts of accepted articles will not be returned.
2. A copy of the letter granting approval from the institutional review board or the animal utilisation study committee.
3. Two cover sheets, to comply with our policy of blinded peer review. The first sheet must contain the title of the manuscript, the name and the address of each author; the second must include only the title of the manuscript. Page headers can include the title but not the authors' names. The institution at which the study was done cannot be mentioned in the text.

Preparation of manuscript

Manuscripts must be typewritten, double-spaced with wide margins. In general, an article should consist of the following:

1. A structured abstract of no more than 200 to 300 words, consisting of four paragraphs, with the headings Background (the hypothesis of the study must be clearly stated here), Methods, Results and Conclusions. A fifth paragraph, headed Clinical Relevance, should be added for basic-science articles. The abstract will precede the text of the published paper. An abstract is not needed for case reports.
2. The body, which consists of: Introduction: State the problem that led to the study, including a concise review of only the relevant literature. State your hypothesis and the purpose of the study. Materials and Methods: Describe the study design (prospective or retrospective, inclusion and exclusion criteria, duration of study) and the study population (demographics, length of follow-up). Results: Provide a detailed report on the data obtained during the study. All data in the text must be consistent throughout the manuscript, including any illustrations, legends, or tables. Discussion: Be succinct. What does your study show? Is your hypothesis affirmed or refuted? Discuss the importance of this article with regard to the relevant world literature; a complete literature review is unnecessary. Analyse your data and discuss its strengths, its weaknesses and the limitations of the study.
3. Illustrations, which can be photographs or black-and-white drawings and which should be professionally drawn or photographed. Each illustration should have a label on the back that indicates the number of the figure, the title of the article (but not the authors' names or the name of the institution) and the top of the figure. Do not write directly on the back of a figure and do not scratch a figure by using paperclips. Colour illustrations will be considered. If you are submitting illustrations electronically, files must be in PC format, not Macintosh, and submitted on a 3.5-inch floppy disc, standard 100MB Zip disc or CD-ROM or sent by e-mail. If submitting by e-mail, please use ZIP compression. Images must be in TIFF, EPS or PSD format. Halftone images must have a minimum resolution of 300 ppi (pixels per inch) and line-art drawings must have a minimum resolution of 1200 ppi. Do not submit colour figures electronically; we cannot vouch for the quality of the colour reproduction. The journal discourages submission of illustrations that have been published elsewhere. When such illustrations are deemed essential, the author must include a letter, from the original holder of the copyright, granting permission to reprint the illustration. Give full information about the previous publication, including the page on which the illustration appeared.
4. Legends for all illustrations submitted, listed in order and typed double-spaced. Explain what each illustration shows.
5. The bibliography should be submitted according to the Vancouver system. That means that the references made in the text and at the end of it must coincide, so that the authors and articles referred to in the text are also quoted in the references in order of citation and not in alphabetical order. The references to journal articles must include the names of the authors, the title of the paper, the journal in which the paper has been published, the year of publication, the volume, the number and the pages (the first and the last one).

Example: Adams JC. Recurrent dislocation of the shoulder. *J Bone Joint Surg. (Br)* 1948;30B(4):261-4.

When you refer to a book, the order is the following: first the name of the author, then the title of the book, the edition, the place of publication, the publisher's name and the year of publication.

Example: Ford MJ, Munro JF. Introduction to clinical examination. 7th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone. 2000.

When you refer to a chapter in a book, it must be quoted according to the following example:

Catagni M. Classification and treatment of nonunion. In: Bianchi-Maiocchi A, Aronson J, editors. Operative principles of Ilizarov: Fracture treatment, nonunion, osteomyelitis, deformity correction. Baltimore: Williams and Wilkins; 1992. p. 190-198.

- a. The numerator and denominator should be included for all percentages. Round off percentages when the denominator is less than 200. Percentages should not be used when the value of n is less than twenty.
- b. All measurements should be given in metric or SI units, which are abbreviated.
- c. No other abbreviations or acronyms should be used.

Authorship

The order of names reflects only the preference of the authors. Each author must have participated in the design of the study, in the collection of the data, in the writing of the manuscript and must also assume full responsibility for the content of the manuscript. No more than six authors should be listed; individuals who have only contributed to one segment of the manuscript or have contributed to only some of the cases should be credited in a footnote. If there are more than six authors, the letter of transmittal must detail why the authors have taken exception to these recommendations and should state how each author has contributed to the manuscript.

Review of manuscripts

Manuscripts are evaluated by the editorial staff of the journal and are sent to outside reviewers. A manuscript that has been rejected is usually returned in approximately two months. It may take more time to make a decision regarding a paper being considered for publication.

Mailing address:

HELLENIC ASSOCIATION OF ORTHOPAEDIC SURGERY AND TRAUMATOLOGY

For the journal: "ACTA ORTHOPAEDICA ET TRAUMATOLOGICA HELLENICA"

20 A. Fleming str., 151 23 Maroussi, Athens, Greece, Tel.: +30 210 6854156, Fax: +30 210 6854187, Website: www.eexot.gr

Εκρηκτικό κάταγμα - εξάρθρωμα του A7 σπονδύλου αντιμετωπισθέν συντηρητικά

ΜΙΑ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ ΜΕ ΜΑΚΡΑ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ

¹ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ Σ. ΚΟΡΡΕΣ, ¹ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ Σ. ΝΙΚΟΛΑΟΥ, ²ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ Α. ΛΥΚΟΜΗΤΡΟΣ,
³ΑΝΑΣΤΑΣΙΟΣ Γ. ΑΝΔΡΕΑΚΟΣ, ¹ΙΩΑΝΝΗΣ ΛΑΖΑΡΕΤΤΟΣ, ¹ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ Γ. ΧΥΤΑΣ
¹ΝΙΚΟΛΑΟΣ Ε. ΕΥΣΤΑΘΟΠΟΥΛΟΣ

¹Β' Ορθοπαιδική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, «Κωνσταντοπούλειο» Γενικό Νοσοκομείο, Νέα Ιωνία, Αθήνα, Ελλάδα

²Ορθοπαιδική Κλινική «Ιπποκράτειο» Νοσοκομείο, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο, Θεσσαλονίκη

³Ορθοπαιδική Κλινική Γενικού Νοσοκομείου «Οι Άγιοι Ανάργυροι», Κηφισιά

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Παρουσιάζουμε την περίπτωση ενός 23χρονου άνδρα, ο οποίος υπέστη μια πολύ ασταθή κάκωση στην αυχενοθωρακική μοίρα της σπονδυλικής στήλης, χωρίς νευρολογικά συμπτώματα. Αυτή η περίπτωση αντιμετωπίστηκε συντηρητικά με halo vest και είχε πολύ καλό τελικό αποτέλεσμα. Η εμμένουσα παραμόρφωση μας ανάγκασε να παρακολουθήσουμε τον ασθενή για να ανιχνεύσουμε πρώιμα σημεία εγκατάστασης πιθανής μυελοπάθειας. Σε περίοδο 15 ετών, ο ασθενής παραμένει ασυμπτωματικός. Συζητούμε τα προβλήματα που σχετίζονται με αυτό τον τύπο κακώσεων και την ανάγκη για κατάλληλη θεραπεία, συμπεραίνοντας ότι η συντηρητική αντιμετώπιση προσφέρει μια αποδεκτή εναλλακτική λύση.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα κατάγματα-εξάρθρωμα στην αυχενοθωρακική μοίρα της σπονδυλικής στήλης είναι συχνές κακώσεις, αντιπροσωπεύοντας το 4,9% στη σειρά μας. Αποτελούν σοβαρή οστική και συνδεσμική διαταραχή, κάνοντας την εμπλεκόμενη περιοχή πολύ ασταθή και έχουν ως επιπλοκή υψηλό ποσοστό βλάβης νευρικών στοιχείων. Είναι καλά τεκμηριωμένο στη βιβλιογραφία ότι η ανοικτή ανάταξη και εσωτε-

ρική σταθεροποίηση είναι απαραίτητη για την πλειονότητα των περιπτώσεων, αλλά αυτό γίνεται μερικές φορές με κάποιου βαθμού κόστος, λόγω των πιθανών επιπλοκών που σχετίζονται με το χειρουργείο. Η συντηρητική αντιμετώπιση, παρόλο που συνεπάγεται με μεγαλύτερη νοσηλεία και περιορισμό των δραστηριοτήτων του ασθενούς, είναι μια εναλλακτική επιλογή που οδηγεί, αν εφαρμοστεί κατάλληλα, σε ικανοποιητικό αποτέλεσμα. Η περίπτωση που παρουσιάζουμε εδώ είναι ένα παράδειγμα επιτυχημένης συντηρητικής αντιμετώπισης μιας τέτοιας ασταθούς κάκωσης.

ΑΝΑΦΟΡΑ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

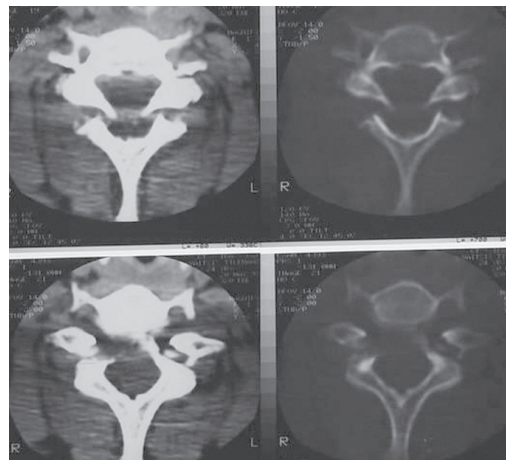
Ένας 23χρονος άνδρας ενεπλάκη σε τροχαίο ατύχημα και μεταφέρθηκε στο τοπικό νοσοκομείο, όπου ο κλινικός και ακτινολογικός έλεγχος ανέδειξαν κρανιοεγκεφαλική κάκωση και μια κάκωση που αφορούσε τα επίπεδα A6-Θ1 χωρίς νευρολογικές επιπλοκές. Δέκα μέρες αργότερα και αφού ακολούθησε βελτίωση από την κρανιοεγκεφαλική κάκωση, ο ασθενής μεταφέρθηκε στη δική μας μονάδα σπονδυλικής στήλης, όπου νέος έλεγχος που περιλάμβανε απλές ακτινογραφίες σε προσθιοπίσθιες, πλάγιες και λοξές λήψεις επιβεβαίωσε τη βλάβη της σπονδυλικής στήλης στην αυχενοθωρακική μοίρα (Εικόνα 1,2). Η αξονική (Εικόνα 3) και μαγνητική τομογραφία (Εικόνα 4) βοήθησαν να κατανοηθεί καλύτερα η υποκείμενη παθολογία. Η απεικόνιση της αυχενοθωρακικής μοίρας ανέδειξε υπεξάρθρωμα A6-A7, εκρηκτικό κάταγμα A7, κατάγματα και στις δύο πλευρές του οπισθίου τόξου του A7 με πρόσθια ολίσηση του A7, συμπίεστικό κάταγμα της άνω επιφάνειας του Θ1 και κάταγμα της δεξιάς εγκάρσιας απόφυσης του



Εικόνα 1. Πλάγια ακτινογραφία η οποία δεν αναδεικνύει την βλάβη



Εικόνα 2. Λοξή ακτινογραφία που δείχνει τα εξαρθρωμένα οπίσθια στοιχεία στα επίπεδα A6-A7 και A7-Θ1



Εικόνα 3. Αξονική τομογραφία που δείχνει τη διέτρυνση του νωτιαίου σωλήνα και την πρόσθια ολίσθηση του υπερκείμενου σπονδύλου

ιδίου σπονδύλου. Σύντομα, μετά την εισαγωγή του ασθενούς, τοποθετήθηκε halo vest για να διασφαλίσει από κάποια μεγαλύτερη παρεκτόπιση και για προσπάθεια ανάταξης του κατάγματος. Το δεύτερο δεν επιτεύχθηκε. Ο ασθενής αποφασίστηκε να αντιμετωπιστεί συντηρητικά, λαμβάνοντας υπόψιν το γεγονός ότι, παρά τη σοβαρή αστάθεια και παρεκτόπιση που απεικονιζόταν, δεν υπήρχαν νευρολογικές επιπλοκές. Ο ασθενής έφερε το halo vest για 5 μήνες με στενή παρακολούθηση. Η αξονική τομογραφία μαζί με δυναμικές ακτινογραφίες που ελήφθησαν μετά την αφαίρεση του halo έδειξαν πλήρη πώρωση, αλλαγή εμμένουσα παραμόρφωση. Δεν ανιχνεύθηκαν σημεία αστάθειας. Ο ασθενής είχε φυσιολογική νευρολογική λειτουργία. Συνεστήθη ένα περιλαίμιο τύπου Miami για άλλες 6 εβδομάδες και στη συνέχεια ο ασθενής ήταν ελεύθερος από κάθε υποστήριξη. Ο ασθενής παρακολουθείται τακτικά, αρχικά ανά 2-5 έτη, και τώρα ανά 5 έτη, με κλινικό και ακτινολογικό έλεγχο για αναζήτηση σημείων πιθανής όψιμης μυελοπάθειας. Μέχρι τώρα, 15 έτη μετά την κάκωση, ο ασθενής είναι πλήρως ελεύθερος συμπτωμάτων.

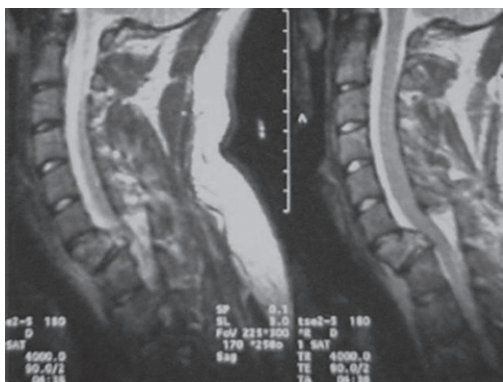
ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα κατάγματα-εξαρθρώματα συνιστούν μια πολύ σοβαρή κάκωση της σπονδυλικής στήλης, καθώς επιπλέκονται σε υψηλό ποσοστό με βλάβη του νωτιαίου μυελού. Στο τμήμα μας, τα κατάγματα-εξαρθρώματα είχαν νευρολογικές επιπλοκές σε ποσοστό 75% (106 από 142), είτε από το νωτιαίο μυελό, είτε από τις νευρικές ρίζες.¹ Το κάγμα-εξάρθρωμα στην αυχενοθωρακική μοίρα είχε συχνότητα 4,9% (7 από τα 142). Εξαιτίας της φύσης του, αυτός ο τύπος κάκωσης είναι ασταθής και, ως εκ τούτου, θα πρέπει να έχουμε υπόψιν μια πιο «επιθετική» προσέγγιση, κυρίως λόγω της συνύπαρξης νευρολογικής συνδρομής. Πράγματι, και τα 5 από τα 7 που χειρουργήθηκαν είχαν ταξινομηθεί ως ASIA A.

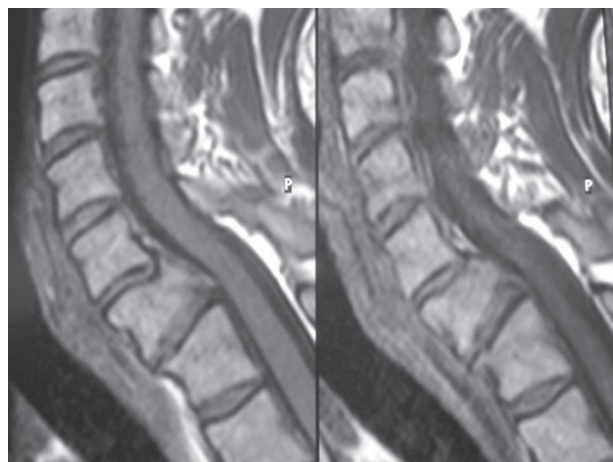
Το γεγονός ότι ο ασθενής ενεπλάκη σε τροχαίο ατύχημα κάνει δύσκολη την ερμηνεία του ακριβούς μηχανισμού κάκωσης.

Η απεικονιστική εξέταση παρέχει χρήσιμες πληροφορίες σε ό,τι αφορά τον μηχανισμό κάκωσης, ο οποίος είναι σύνθετος, καθώς ένας βαθμός στροφής, συμπίεστικών δυνάμεων και κάμψης θα μπορούσε να είναι υπεύθυνος για το μονόπλευρο υπεξάρθρωμα στο επίπεδο A6-A7 και το μονόπλευρο κάταγμα της εγκάρσιας απόφυσης του Θ1, το συμπίεστικό κάταγμα του Θ1, το εκρηκτικό κάταγμα του A7 και την πρόσθια γωνίωση στο επίπεδο A7-Θ1 αντίστοιχα. Οι αρχικές προσθιοπίσθιες και πλάγιες ακτινογραφίες δεν βοήθησαν στην ανίχνευση των βλαβών (Εικ. 1). Οι λοξές ακτινογραφίες ήταν πολύ χρήσιμες (Εικ. 2), όπως και η αξονική τομογραφία (Εικ. 3) και η τριδιάστατη ανασύσταση. Η μαγνητική τομογραφία έδειξε καθαρά την κατάσταση των μαλακών μορίων και κυρίως συγκεκριμένα εκείνη του νωτιαίου μυελού (Εικ. 4).

Το πρόβλημα της τοπικής κύφωσης στην αυχενοθωρακική μοίρα τονίζεται και από άλλους συγγραφείς², εξαιτίας του κινδύνου ελάττωσης του εμβαδού του νωτιαίου σωλήνα και της επακόλουθης στένωσής του, που μπορεί να οδηγήσει σε μυελοπάθεια. Στην περίπτωση μας, η στένωση του νωτιαίου σωλήνα αποφεύχθηκε λόγω του κατάγματος του οπισθίου τόξου του A7, κάτι που αύξησε την προσθιοπίσθια διάμετρο του νωτιαίου σωλήνα και είχε ως αποτέλεσμα την ακεραιότητα του νωτιαίου μυελού.^{3,4} Ωστόσο, πρέπει να παρακολουθούμε στενά τον ασθενή για να ανιχνεύσουμε έγκαιρα οποιαδήποτε παθολογική μεταβολή σήματος στον νωτιαίο μυελό. Η θεραπεία αυτών των ασταθών κακώσεων είναι κυρίως χειρουργική για να αποφευχθεί η άσκηση πίεσης στα νευρικά στοιχεία και να σταθεροποιήσουμε την περιοχή με πρόσθια, οπίσθια ή 360 μοιρών σπονδυλοδεσία.^{5,6} Η προσπέλαση σχετίζεται με την εικόνα του κατάγματος. Αναφέρεται ότι αν η βλάβη του νωτιαίου



Εικόνα 4. Η αρχική μαγνητική τομογραφία που δείχνει το εκρηκτικό κάταγμα του Α7 με γωνίωση και ολίσθηση. Ο νωτιαίος μυελός είναι σε επαφή με την οστική προεξοχή, αλλά δεν βλέπουμε παθολογικό σήμα



Εικόνα 5. Μαγνητική τομογραφία 15 έτη μετά την κάκωση. Η παρμόρφωση είναι ακόμη παρούσα και ο νωτιαίος μυελός δεν δείχνει παθολογικό σήμα

μυελού δεν είναι πλήρης ή αν δεν υπάρχει νευρολογική επιπλοκή και η επέμβαση μπορεί να πραγματοποιηθεί σύγγραμμα μετά την κάκωση, είναι δικαιολογημένη η χειρουργική αντιμετώπιση.⁷ Επίσης οι Marshall *et al*⁸ αναφέρθηκαν στο υψηλό ποσοστό επιπλοκών που συνέβησαν στους ασθενείς που χειρουργήθηκαν άμεσα. Ο τύπος της βλάβης που έχουν υποστεί τα οστικά και συνδεσμικά στοιχεία είναι μια ένδειξη για την έκβαση μιας κάκωσης. Τα αμιγή εξαρθήματα σπάνια σταθεροποιούνται και αποκαθίστανται, ενώ τα πολυηληθικά οστικά τεμάχια μπορούν εύκολα να επιταχύνουν την αυθόρμητη πώρωση και σταθερότητα της προσβεβλημένης περιοχής.

Στην περίπτωση μας θα μπορούσε κάποιος να προχωρήσει με σπονδυλοδεσία 360 μοιρών, όπως κάναμε σε άλλες περιπτώσεις, αλλά το γεγονός ότι ο ασθενής ήταν νευρολογικά ανεπηρέαστος σε ένα περιβάλλον πολύ ασταθές θα μπορούσε να θέσει σε υψηλό κίνδυνο την ασφάλειά του. Έτσι, αποφασίσαμε να αντιμετωπίσουμε τον ασθενή συντηρητικά με halo vest. Ο ασθενής ανέχθηκε πολύ καλά το halo vest και ακολούθησε πιστά τις οδηγίες που του δόθηκαν. Στα 15 έτη τώρα, η κλινική εξέτασή του είναι φυσιολογική και ο ασθενής έχει ανώδυνο και ελαφρά μειωμένο εύρος κίνησης του αυχένα. Η μαγνητική τομογραφία (Εικ. 5) δεν έδειξε παθολογικό σήμα στο νωτιαίο μυελό, ενώ οι δυναμικές ακτινογραφίες έδειξαν τη σταθερότητα που απέκτησε η προσβεβλημένη περιοχή με ασήμαντες εκφυλιστικές αλλοιώσεις των εγγύς μεσοσπονδύλιων διασφημάτων.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Παρόλο που η χειρουργική θεραπεία πιστεύεται ότι είναι ο καθιερωμένος τρόπος αντιμετώπισης ενός κατάγματος-εξαρθήματος της αυχενοθωρακικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης, η συντηρητική θεραπεία αυτών των αστα-

θών κακώσεων είναι μια αποδεκτή εναλλακτική λύση. Οι ενδείξεις για συντηρητική θεραπεία βασίζονται στη μορφή του κατάγματος-εξαρθήματος και στη δυνατότητα για αυθόρμητη πώρωση σε παρεκτοπισμένη, αλλά αποδεκτή, θέση που επιτρέπει τη διατήρηση της ακεραιότητας του νωτιαίου μυελού και των ριζών. Τα επιθυμητά καλά αποτελέσματα φαίνεται να σχετίζονται με ένα κατάλληλα εφαρμοζόμενο πρωτόκολλο και με την πειθαρχία των ασθενών στις οδηγίες που τους δίδονται.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Korres DS 1999 THE CERVICAL SPINE. Traumatology and Pathology. Chap 4, pp 51-59 Ed by Litsas Medical Editions.
2. Sapkas et al (1999) Operative treatment of unstable injuries of the cervicothoracic junction. Eur Spine J. Vol 8 (4), pp 279-283.
3. Merianos F et al (1992) Decompression injuries of the lower cervical spine. 3rd Common Meeting of the CSRS. Abstract book, page 15. 1992.
4. Amin Amit, Saifuddin Asif (2005). Fractures and dislocations of the cervicothoracic junction. J Spinal Disorders and Techniques. Vol 18 (6), pp 499-505).
5. Chutkan NB, Tuttle JA (2013) Cervicothoracic fractures and dislocations. In Decision making in spinal care. Ed by Anderson DG and Vaccaro AR. Chap 9 pp:61-65. Thieme Medical Publishers Inc.
6. Schmidt-Rohling B, Nossek M, Knobe M, Das M (2008) Combined approach for a locked unilateral facet fracture-dislocation of the cervicothoracic junction ACTA Orthop Belgica 74. 875-880.
7. Evans DK (1983) Dislocations at the cervicothoracic junction. J Bone and Joint Surg 65-B, No 2:124-127
8. Marshall LF, Knowlton S, Garfin SR (1987) Deterioration following spinal cord injury: a multicenter study. Journal of Neurosurgery 1987: 66: 400-404.

Η χειρουργική της σπονδυλικής στήλης στο Νοσοκομείο Παίδων Πεντέλης από την ίδρυσή του έως σήμερα

ΜΑΡΚΑΤΟΣ Κ., ΠΕΤΡΑ Μ., ΚΟΡΡΕΣ Δ., ΑΝΔΡΟΥΤΣΟΣ Γ., ΝΙΚΟΛΑΟΥ Β., ΕΥΣΤΑΘΟΠΟΥΛΟΣ Ν., ΧΑΓΕΡ Ι.

Β' Ορθοπαιδική Κλινική Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών
Έργαστήριο Ιστορίας της Ιατρικής, Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών
Ορθοπαιδική Κλινική Νοσοκομείου Παίδων Πεντέλης

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός αυτής της εργασίας είναι η ανασκόπηση της χειρουργικής της σπονδυλικής στήλης στο Γενικό Νοσοκομείο Παίδων Πεντέλης από την ίδρυσή του έως σήμερα. Γίνεται ειδική αναφορά στους χειρουργούς, στις χειρουργικές τεχνικές, στους αναισθησιολόγους, στις μεθόδους αναισθησίας, καθώς και στις πρωτοπόρες στιγμές που αποτελούν σημεία αναφοράς για όλο τον ελληνικό χώρο. Επιπλέον γίνεται ειδική αναφορά στο επιστημονικό έργο που προέρχεται από το συγκεκριμένο νοσοκομείο (εργασίες και δημοσιεύσεις σε διεθνή περιοδικά). Τελικά φαίνεται ότι το επίπεδο της χειρουργικής της σπονδυλικής στήλης στο συγκεκριμένο νοσοκομείο ακολουθεί τα διεθνή πρότυπα και είναι εξίσου υψηλό.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Σκοπός αυτής της εργασίας είναι η παρουσίαση και η ιστορική αποτίμηση της χειρουργικής της σπονδυλικής στήλης στο Νοσοκομείο Παίδων Πεντέλης από το 1957 έως σήμερα. Σε αυτή την προσπάθεια θα παρουσιαστεί το ιστορικό δημιουργίας και εξέλιξης του νοσοκομείου, τα περιστατικά και τα υλικά που χρησιμοποιήθηκαν, καθώς και οι χειρουργοί που έκαναν τις επεμβάσεις. Δυστυχώς, το αρχείο του νοσοκομείου, που θα ήταν μια ανεκτίμητη πηγή πληροφοριών, έχει υποστεί καταστροφές σε μεγάλο βαθ-

μό. Παρόλα αυτά, σώζονται τα βιβλία του χειρουργείου, όπου και βασίστηκε η συγκεκριμένη έρευνα, καθώς και το ιστορικό καθαυτό του νοσοκομείου.

ΤΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ

Το Νοσοκομείο Παίδων Πεντέλης θεμελιώθηκε και άρχισε η κατασκευή του το 1935. Οι συνθήκες όμως της εποχής, ο Β' Παγκόσμιος Πόλεμος και τα χρόνια που ακολούθησαν, καθυστέρησαν αρκετά την ολοκλήρωση και τη λειτουργία του. Το νοσοκομείο άρχισε να λειτουργεί το 1957 ως ορθοπαιδικό νοσοκομείο στα πλαίσια του ΠΙΚΠΑ Πεντέλης με τη βοήθεια της UNICEF.^{1,2}

Διευθυντής του νοσοκομείου έγινε αρχικά ο Χρ. Χρυσανθάκης και στη συνέχεια ο Κ. Καμπέρογλου. Το 1981 το νοσοκομείο περιήλθε στην ιδιοκτησία του δημοσίου και ορίστηκε διευθυντής της ορθοπαιδικής κλινικής ο Ν. Μαρακάκης έως το 1985 όπου ανέλαβε καθήκοντα διευθυντή ο Δ. Δημητριάδης και ταυτόχρονα σχεδόν, το νοσοκομείο περιήλθε στο ΕΣΥ. Ο τελευταίος παρέμεινε διευθυντής της ορθοπαιδικής κλινικής ως το 2008, οπότε τον διαδέχθηκε ο σημερινός συντονιστής διευθυντής Ι. Χάγερ. Από τις αρχές της δεκαετίας του 1960 λειτούργησε και η Β' Ορθοπαιδική κλινική του νοσοκομείου υπό τη διεύθυνση του Α. Αρζιμάνογλου μέχρι το 1967 που τον διαδέχθηκε ο Π. Σμυρνης έως το 1975. Τον τελευταίο διαδέχθηκε για βραχύ χρονικό διάστημα ο Ξ. Σκεύης, οπότε και καταργήθηκε η Β' Ορθοπαιδική κλινική λόγω της ελαχιστοποίησης εκείνη την εποχή των κρουσμάτων παιδικής φυματίωσης.²

Το ίδρυμα ξεκίνησε το 1957 ως Ορθοπαιδικό Νοσοκομείο με τέσσερις πτέρυγες και 240 κρεβάτια. Αργότερα προ-

στέθηκε Χειρουργικό Τμήμα. Το 1981 έγινε Κρατικό Νοσοκομείο, είχε δύο πτέρυγες ορθοπαιδικές με 120 κρεβάτια, μία χειρουργική και μια πτέρυγα που φιλοξενούσε παιδιά του ΠΙΚΠΑ που έφυγαν το 1983 και σ' αυτήν την πτέρυγα αναπτύχθηκαν τα Εξωτερικά Ιατρεία. Με την έναρξη του ΕΣΥ το 1985, γίνεται Γενικό Νοσοκομείο Παιδών με 160 κρεβάτια, τα 30 ανήκαν στο Ορθοπαιδικό Τμήμα, για να περιοριστούν αργότερα στα 22 με τη δημιουργία του Νευρολογικού Τμήματος. Στο νοσοκομείο υπηρέτησαν αξιόλογοι ορθοπαιδικοί και η αντιμετώπιση των παθήσεων και των παραμορφώσεων της σπονδυλικής στήλης ήταν ένα από τα βασικά αντικείμενα.¹

Η ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΤΗΣ ΣΠΟΝΔΥΛΙΚΗΣ ΣΤΗΛΗΣ ΣΤΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ

Από τα περιστατικά που αντιμετωπίζονται στο νοσοκομείο, οι παραμορφώσεις της σπονδυλικής στήλης απέκτησαν εξέχουσα σημασία από πολύ νωρίς. Το πρώτο χειρουργείο σπονδυλικής στήλης έγινε το 1958 σε ασθενή 14 ετών με ιδιοπαθή σκολίωση από το Χ. Χρυσανθάκη και αφορούσε σε οπίσθια σπονδυλοδεσία Θ3-Ο1 με αυτομόσχευμα εκ της αριστερής κνήμης. Έκτοτε, και έως το 2011, έχουν διενεργηθεί στο νοσοκομείο 554 χειρουργεία σπονδυλικής στήλης, στα οποία έχουν συμμετάσχει 121 χειρουργοί, κυρίως ορθοπαιδικοί, αλλήλ και θωρακοχειρουργοί, γενικοί χειρουργοί και νευροχειρουργοί. Ο αριθμός των χειρουργείων ανά χειρουργό φαίνεται στον Πίνακα. Επίσης καταγράφεται και η συμμετοχή 54 ειδικευόμενων με μέσο όρο τα 7 χειρουργεία ο καθένας.¹

Οι σημαντικότεροι αναισθησιολόγοι που χορηγούσαν την αναισθησία στα χειρουργεία ήταν ο Γεώργιος Συμεωνίδης από το 1957, η Καρολίνα Χατζίδου από το 1965, ο Χρήστος Ζαχαριάδης από το 1970, η Δήμητρα Παππά από το 1985 και ο Σταύρος Λιβάνιος από το 2000 έως το 2012. Η μέθοδος αναισθησίας αφορούν από το 1958 γενική με pentothal και αιθέρα, από το 1960 γενική με ενδοτραχειακή διασωλήνωση και από το 1973 γενική με ελεγχόμενη υπόταση. Όσον αφορά στην ελεγχόμενη υπόταση, αυτή επιτυγχάνονταν αρχικά με Alfona, μετά με νιτροπρωσικό, ενώ από το 1993 χρησιμοποιείται συνδυασμός φαρμάκων σχετικά με το βάθος της αναισθησίας.¹

Οι πιο αξιοσημείωτοι σταθμοί στην εξέλιξη των τεχνικών που έχουν χρησιμοποιηθεί είναι οι εξής:

1. Όπως προαναφέρθηκε, το πρώτο χειρουργείο σπονδυλικής στήλης έγινε το 1958 σε ασθενή 14 ετών με ιδιοπαθή σκολίωση από το Χ. Χρυσανθάκη και αφορούσε σε οπίσθια σπονδυλοδεσία Θ3-Ο1 με αυτομόσχευμα εκ της αριστερής κνήμης¹
2. Από το 1959 χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος Hibbs που περιλαμβάνει τη χρήση αυτόλογων λαγόνιων μοσχευμάτων για τη σπονδυλοδεσία¹
3. Το 1973 πραγματοποιήθηκε ηβοηθαστική με αφαίρεση πνευρών από το δεξιό ημιθώρακιο από τον Παν. Σμυρνή¹
4. Την ίδια χρονιά (1973) πραγματοποιήθηκε η πρώτη στην Ελλάδα σπονδυλοδεσία με εφαρμογή ράβδου Harrington σε ασθενή 15 ετών με ιδιοπαθή σκολίωση. Το χειρουργείο

Πίνακας

Χειρουργοί και αριθμός χειρουργείων σπονδυλικής στήλης στο Νοσοκομείο Παιδών Πεντέλης

ΧΕΙΡΟΥΡΓΟΙ	ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ
1958 - ΧΡΥΣΑΝΘΑΚΗΣ	2
1958 - ΚΑΜΠΕΡΟΓΛΟΥ	28
1958 - ΑΡΖΙΜΑΝΟΓΛΟΥ	19
1959 - ΛΕΩΝΙΔΗΣ	7
1959 - ΣΜΥΡΝΗΣ	46
1961 - ΜΑΡΙΑΚΑΚΗΣ	20
1973 - ΓΙΑΝΝΕΣΤΡΑΣ	2
1985 - ΔΗΜΗΤΡΙΑΔΗΣ	299
1985 - ΑΝΤΩΝΙΟΥ	25
1982 - ΧΑΓΕΡ	89
ΔΙΑΦΟΡΟΙ	42
ΣΥΝΟΛΟ	554

γείο πραγματοποιήθηκε από τον καθηγητή του πανεπιστημίου του Cincinnati των Η.Π.Α. Νικόλαο Γιαννέστρα με τη συμμετοχή των Σμυρνή και Τσιμπούκη^{1,2,3,4}

5. Το 1985 πραγματοποιήθηκε οπίσθια σπονδυλοδεσία Θ2-Ο3 σε ασθενή με ιδιοπαθή σκολίωση με τη χρήση ράβδου Harrington, πλέγματος Luque και συρμάτων. Το χειρουργείο πραγματοποιήθηκε από τους Δημητριάδη, Αντωνίου, Χάγερ και Κάντερ. Αυτό ήταν το πρώτο χειρουργείο σπονδυλικής στήλης στο νοσοκομείο υπό το νέο τότε καθεστώς του Ε.Σ.Υ.¹
6. Το 1992 πραγματοποιήθηκε από τους Δημητριάδη και συν. οπίσθια σπονδυλοδεσία Θ2-Ο2 σε ασθενή 13,5 ετών με σκολίωση επί γαγγλιονευρώματος και χρησιμοποιήθηκε σύστημα IZOLA και διαυχενικοί κοχλίες για πρώτη φορά στο νοσοκομείο¹
7. Μετά το 1985, σε πολλές παραμορφώσεις της οπίσθιας σπονδυλοδεσίας, προηγήθηκε πρόσθια προσπέλαση για δισκεκτομές ή οστεοτομίες. Από τότε πολλές χειρουργηθείσες παραμορφώσεις αφορούν ασθενείς με νευρομυϊκές παθήσεις¹
8. Από το 1985 χρησιμοποιήθηκε το Stagnara wake up test για νευροπαρακολούθηση. Από το 1999 χρησιμοποιήθηκαν τα σωματοαισθητικά δυναμικά και από το 2004 έως σήμερα χρησιμοποιούνται τα σωματοαισθητικά και κινητικά προκλητά δυναμικά¹
9. Το 2007 χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά σύστημα αυτομετάγγισης με cell saver¹

ΛΟΙΠΕΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΕΣ ΚΑΙ Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΝΙΚΟΛΑΟΥ ΓΙΑΝΝΕΣΤΡΑ

Σε αυτό το σημείο πρέπει να γίνει ειδική αναφορά στη συμβολή του Νικολάου Γιαννέστρα (1909-1978) στη χειρουργική της σπονδυλικής στήλης στο συγκεκριμένο νοσοκομείο, αλλήλ και γενικότερα στον ελληνικό χώρο. Όντας ήδη καταξιωμένος καθηγητής Ορθοπαιδικής στην Α-

μερική (Κλινικός Καθηγητής Ορθοπαιδικής στο Πανεπιστήμιο του Cincinnati, πολυγραφότατος, που διετέλεσε Πρόεδρος του τμήματος Ποδοκνημικής και Άκρου Ποδός της Αμερικανικής Ακαδημίας Ορθοπαιδικών Χειρουργών) επισκέφθηκε το νοσοκομείο και υπό την επίβλεψή του ή από τον ίδιο έγιναν οι πρώτες οπίσθιες σπονδυλοδεσίες με τη χρήση ράβδου Harrington.^{2,5}

Επιπλέον, με δική του πρωτοβουλία, το 1974 οργανώθηκε το πρώτο συνέδριο σπονδυλικής στήλης στην Ελλάδα που φέρει το όνομά του και οργανώνεται έκτοτε ανελλιπώς σε ετήσια βάση.²

Τέλος αξίζει να σημειωθεί ότι, κατά τον Παν. Σμυρνή, το 1974-75 οργανώθηκε από ορθοπαιδικούς του νοσοκομείου η πρώτη μαζική εξέταση παιδών σε σχολεία για παραμορφώσεις της σπονδυλικής στήλης, κάτι που ήδη είχε αρχίσει σποραδικά στις Η.Π.Α.^{2,4}

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΕΡΓΟ

Από την ορθοπαιδική κλινική του νοσοκομείου έχει προκύψει αξιόλογη επιστημονική και συγγραφική δραστηριότητα. Ο Παναγιώτης Σμυρνής δημοσίευσε την εμπειρία του πρώτου school screening στην Ελλάδα στο άρθρο του στο περιοδικό JBJS (Br) με τίτλο: "School screening for scoliosis in Athens"⁶ το 1979 και το 1987, και στο περιοδικό Orthopaedics με τίτλο: "Idiopathic scoliosis: characteristics and epidemiology"⁷. Ο Ν. Μαριακάκης εκπόνησε διδακτορική διατριβή το 1980 με τίτλο: «Συμβολή εις την χειρουργικήν θεραπείαν της σκολιώσεως διά της μεθόδου του Harrington». ³ Τέλος, οι Δημητριάδης και Χάγερ αποτύπωσαν την πλούσια εμπειρία τους σε ορισμένες δημοσιεύσεις σε αξιόλογα περιοδικά, καθώς και πολλές ανακοινώσεις σε συνέδρια.^{8,9,10}

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Εν κατακλείδι, φαίνεται ότι στο νοσοκομείο παιδών Πεντέλης η χειρουργική της σπονδυλικής στήλης βρίσκεται από την αρχή σε υψηλό επίπεδο με πολλούς και αξιόλογους ορθοπαιδικούς που καταγίνονται με το συγκεκριμένο αντι-

κείμενο και κυρίως με τις παραμορφωτικές παθήσεις (σκολίωση, κύφωση κλπ). Το συγκεκριμένο ίδρυμα έχει μια ιστορία 50 και πλέον ετών με μεγάλο αριθμό χειρουργείων και εμπειρίας να επιδείξει. Φαίνεται ότι πρωτοπορούσε πάντα και ακολουθούσε την εξέλιξη στη θεραπεία παθήσεων της σπονδυλικής στήλης με βάση τα διεθνή πρότυπα. Δικαίως λοιπόν στις συνειδήσεις όλων των ορθοπαιδικών σήμερα θεωρείται ένα κέντρο αναφοράς της χειρουργικής της σπονδυλικής στήλης πανελλαδικά, αλλά και διεθνώς, που παρέχει υπηρεσίες υγείας υψηλού επιπέδου.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Πετρά Μ., Χάγερ Ι.: Η Χειρουργική της Σπονδυλικής Στήλης στο νοσοκομείο Παιδών Πεντέλης: Αναδρομή 1957-2011. Ομιλία στο συνέδριο Σπονδυλικής Στήλης "Γιαννέστρας- Σμυρνής", 2011
2. Βαρβαρούσης Α.: Ιστορία της Ορθοπαιδικής από την αρχαιότητα μέχρι σήμερα. σελ. 439-442. Επιστημονικές Εκδόσεις Παρισιάνου Α.Ε., Αθήνα 2001
3. Μαριακάκης Ν.: Συμβολή εις την χειρουργικήν θεραπείαν της σκολιώσεως δια της μεθόδου Harrington, διδακτορική διατριβή, Αθήνα 1980
4. Καμπέρογλου Κ.: Η Ορθοπαιδική Κλινική στο ΠΙΚΠΑ. Acta Orth Traum Hell, vol. 48, 4:63 (1997)
5. Nicholas J. Giannestras, M.D., 1909-1978 J Bone Joint Surg Am, 01;61(3):472 (1979)
6. Smyrnis PN et al: School screening for scoliosis in Athens JBJS Br, vol.61:2, 215-217
7. Smyrnis PN et al: Idiopathic scoliosis: characteristics and epidemiology. Orthopedics. 1987 Jun;10(6):921-6.
8. Magnisalis EA et al: Analysis of a retrieved Isola spinal system fractured in service. J Biomed Mater Res B Appl Biomater. 15;64(1):6-12.
9. Krallis P et al: Hybrid instrumentation for correction of adolescent idiopathic scoliosis. Acta Orthop Belg. 78(1):94-9.
10. Priftis KN et al. Effects of bracing on lung function in idiopathic juvenile kyphosis. Pediatr Pulmonol. 35(2):83-6.

Πλαστική τετρακεφάλου μηριαίου μυός για την αποκατάσταση δύσκαμπτων γονάτων

ΚΛΙΝΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΣΕΙΡΑΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΚΑΙ ΚΑΘΟΡΙΣΜΟΣ ΣΤΑΔΙΩΝ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΤΕΧΝΙΚΗΣ ΜΕ ΑΡΘΡΟΣΚΟΠΙΚΗ ΥΠΟΒΟΗΘΗΣΗ

Εργαστήριο Έρευνας Παθήσεων του Μυοσκελετικού Συστήματος «Θ. Γαροφαλίδης»
Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών

ΙΩΑΝΝΗΣ Κ. ΤΡΙΑΝΤΑΦΥΛΛΟΠΟΥΛΟΣ, MD, MSCI, PHD, FEBOT¹,
ΧΡΗΣΤΟΣ Κ. ΚΥΡΙΑΚΟΠΟΥΛΟΣ, MD, MSCI², ΙΩΑΝΝΗΣ Μ. ΝΙΚΟΛΟΠΟΥΛΟΣ, MD, MSCI³,
ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΓΡΑΜΜΑΤΟΠΟΥΛΟΣ, MD⁴, ΝΙΚΟΛΑΟΣ Α. ΠΑΠΑΪΩΑΝΝΟΥ, MD, PHD⁵

¹Λέκτορας Ορθοπαιδικής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών, ²Επιμελητής Ορθοπαιδικής Κλινικής Νοσοκομείου ΚΑΤ,
³Ορθοπαιδικός, ⁴Ειδικευόμενος Ορθοπαιδικός, ⁵Αν. Καθηγητής Ορθοπαιδικής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός

Η πλαστική τετρακεφάλου είναι μια ιδιαίτερα γνωστή μέθοδος βελτίωσης του εύρους κίνησης (ROM) ενός δύσκαμπτου ή άκαμπτου γόνατος. Έχουν περιγραφεί διάφορες τεχνικές με ανάλογες ενδείξεις, αλληλά και σημαντικές επιπλοκές. Σκοπός αυτής της εργασίας είναι η παρουσίαση μιας χειρουργικής τεχνικής στην πλαστική του τετρακεφάλου με συγκεκριμένους χειρουργικούς χρόνους, που συνδυάζεται με αρθροσκόπηση, για την αντιμετώπιση του δύσκαμπτου γόνατος, λόγω ρίχνωσης του εκτατικού μηχανισμού. Επιπλέον στόχος είναι η περιγραφή των διαθέσιμων τεχνικών και των τροποποιήσεών τους, η παρουσίαση τριών αντιμετωπισθέντων περιστατικών από τη συγγραφική ομάδα και η συζήτηση των αποτελεσμάτων της χειρουργικής τεχνικής και των βιβλιογραφικών δεδομένων.

Υλικό και Μέθοδος

Πρόκειται για τρεις περιπτώσεις δύσκαμπτου γόνατος που αντιμετωπίστηκαν με πλαστική τετρακεφάλου με την τροποποιημένη τεχνική κατά Thompson, σε συνδυασμό με αρθροσκόπηση γόνατος. Η πρώτη περίπτωση αφορά κορίτσι 18 ετών με δυσκαμψία αριστερού γόνατος, λόγω προηγηθείσας επιμήκυνσης για αντιμετώπιση ανισοσκελίας 8εκ.,

με πλήρη έκταση και 10° κάμψη. Η δεύτερη περίπτωση αφορά κορίτσι 12 ετών με δυσκαμψία γονάτων άμφω, λόγω λιπώδους ατροφικής εκφύλισης αμφοτέρων των τετρακεφάλων. Το προεγχειρητικό εύρος κίνησης του δεξιού γόνατος ήταν πλήρης έκταση και καθόλου κάμψη, ενώ του αριστερού πλήρης έκταση και 90° κάμψη. Η τρίτη περίπτωση αφορά άρρενα 25 ετών με δυσκαμψία αριστερού γόνατος, λόγω προηγηθείσας επιμήκυνσης για αντιμετώπιση ανισοσκελίας, μετά από αρθρόδεση του σύστοιχου ισχίου. Προεγχειρητικό εύρος κίνησης 0-10°.

Αποτελέσματα

Στην πρώτη περίπτωση επιτεύχθηκε πλήρης έκταση έως 150° κάμψη άμεσα, μετεγχειρητικά στην πενταετία το εύρος κίνησης του γόνατος ήταν 10°-110°. Στη δεύτερη περίπτωση το μετεγχειρητικό εύρος κίνησης 0-130°, πέντε έτη μετεγχειρητικά 20°-100°. Στην τρίτη περίπτωση το μετεγχειρητικό εύρος κίνησης κυμαινόταν από 0-90° και τρία έτη μετεγχειρητικά 0-90°.

Συμπεράσματα

Η πλαστική του τετρακεφάλου σε συνδυασμό με αρθροσκόπηση του γόνατος και ακολουθώντας συγκεκριμένους χειρουργικούς χρόνους βάσει ανατομικού αλγορίθμου, εμφανίζει ενθαρρυντικά αποτελέσματα για την αντιμετώπιση του δύσκαμπτου γόνατος.

Λέξεις κλειδιά: δύσκαμπτο γόνατο, πλαστική τετρακεφάλου, ρίχνωση εκτατικού μηχανισμού

Διεύθυνση Αλληλογραφίας:

Ιωάννης Τριανταφυλλόπουλος, MD, MSc, PhD

Λέκτορας Ορθοπαιδικής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών

Εργαστήριο Έρευνας Παθήσεων Μυοσκελετικού Συστήματος

Τηλ: 210 6124007, 6937266639, email: sportdoc@otenet.gr

Πίνακας
Αποτελέσματα βελτίωσης του ενεργητικού εύρους κίνησης

	Προεγχειρητικά	3 μήνες μετεγχειρητικά	3 έτη μετεγχειρητικά
Ασθενής 1	0-10°	0-90°	10-130°
Ασθενής 2	0°	0-100°	20-100°
Ασθενής 3	0-10°	0-90°	10-90°

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ένα δύσκαμπτο γόνατο ή ένα γόνατο σε πλήρη ακαμψία είναι μια πολύπλοκη και ιδιαίτερα σοβαρή κατάσταση, που περιορίζει τη φυσιολογική βάρδια και την καθημερινή δραστηριότητα, με οδυνηρές συνέπειες στην ποιότητα ζωής του πάσχοντα.¹

Η πλέον διαδεδομένη μέθοδος αντιμετώπισης ενός δύσκαμπτου γόνατος, λόγω ρίκνωσης του εκτατικού μηχανισμού, είναι η περιγραφείσα πλαστική τετρακεφάλου αρχικά από τους Thompson⁸ και Jude¹⁴, ενώ μεταγενέστερα αναπτύχθηκαν πολλές τροποποιήσεις. Η κλασική μέθοδος αλλήλα και οι τροποποιήσεις της αρχικής έχουν συνδεθεί με μια σειρά σημαντικών επιπλοκών, όπως η ανεπάρκεια του εκτατικού μηχανισμού με έλλειμμα έκτασης του γόνατος και η ανάπτυξη μετεγχειρητικής ριζομύξης λόγω της ευρείας προσέλλησης και της μεγάλης έκθεσης των εμπλεκόμενων ιστών.²⁻⁵ Η εφαρμογή μιας τροποποιημένης χειρουργικής τεχνικής, αρθροσκοπικά υποβοηθούμενης και επομένως λιγότερο επεμβατικής, με χειρουργικούς χρόνους βασισζόμενους σε ένα ανατομικό τοπογραφικό αλγόριθμο, θα περιορίζει τις αναφερόμενες επιπλοκές και ίσως να οδηγούσε σε συγκριτικά ανώτερα αποτελέσματα. Στην εργασία αυτή παρουσιάζεται και αξιολογείται μια τεχνική πλαστικής τετρακεφάλου, που θεωρείται τροποποίηση της αντίστοιχης μεθόδου κατά Thompson και η οποία συνδυάζεται με αρθροσκοπικό έλεγχο του γόνατος για τη λύση τυχόν ενδοαρθρικών συμφύσεων και την χαλάρωση των ρικνωτικών παραεπιγονατιδικών καθεκτικών συνδέσμων. Επίσης, η εφαρμογή ανατομικού αλγόριθμου στους ανοικτούς χειρουργικούς χρόνους βοηθά τον χειρουργό στην επιμελή αποκατάσταση όλων των εμπλεκόμενων ιστών. Στην εργασία αυτή γίνεται αναφορά σε τρεις σπάνιες περιπτώσεις χρονίως δύσκαμπτου γόνατος με ρίκνωση του εκτατικού μηχανισμού και συγκρίνονται τα αποτελέσματα της τεχνικής με τα υπάρχοντα βιβλιογραφικά δεδομένα.

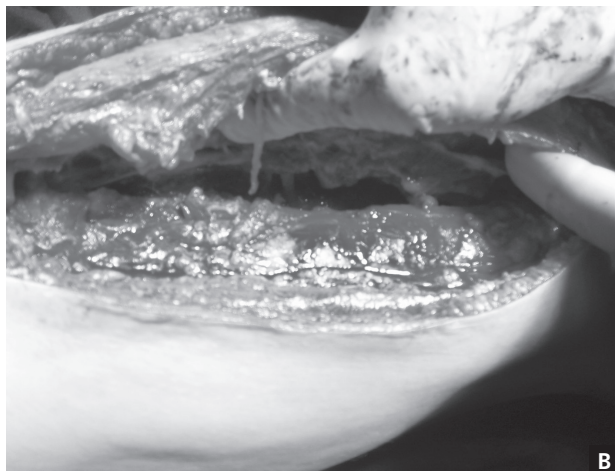
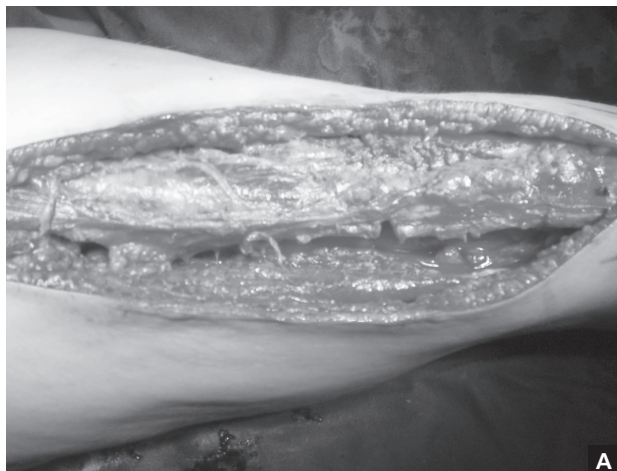
ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Τρεις ασθενείς με δύσκαμπτο γόνατο και ρίκνωση του εκτατικού μηχανισμού υποβλήθηκαν σε πλαστική αποκατάσταση του τετρακεφάλου τα έτη 2009 και 2010. Ο μέσος όρος ηλικίας των ασθενών ήταν είκοσι ετών (12-30), ενώ η χρονική διάρκεια της μετεγχειρητικής παρακολούθησης ήταν τα τρία έτη. Η **πρώτη ασθενής** ήταν κορίτσι δεκαοκτώ ετών με ανισοσκελία, λόγω συγγενούς βράχυσης του αριστερού μηριαίου. Η ασθενής υποβλήθηκε σε διατατική οστεογένεση με επιμήκυνση του μηριαίου οστού κατά 8εκ. και τελική ισοσκέλιση σε ηλικία δεκαέξι ετών. Μετεγχειρητικά, η ασθενής ανέπτυξε δυσκαμψία του αριστερού γόνατος

λόγω ρίκνωσης των καθεκτικών συνδέσμων της επιγονατίδας και ρίκνωσης του εκτατικού μηχανισμού. Πραγματοποιήθηκε πλαστική τετρακεφάλου με χαλάρωση των καθεκτικών συνδέσμων, Ζ-επιμήκυνση της λαγονοκνημιαίας ταινίας, V-Y επιμήκυνση του τένοντα του τετρακεφάλου και αφαίρεση του ενδιάμεσου πλάτους μυός. Η **δεύτερη περίπτωση** ήταν κορίτσι δώδεκα ετών με ιστορικό πρόωρου τοκετού όπου κατά τη διάρκεια της νοσηλείας της στη θερμοκοιτίδα έγιναν ενδομυϊκές εγχύσεις στους τετρακεφάλους μηριαίους (ελλειπές ιστορικό από τους γονείς για το είδος του εγχεόμενου σκευάσματος: κορτικοειδές, αντιβίωση, αντιφλεγμονώδες – αναλγητικό, εμβολιασμός κλπ) οι οποίες προκάλεσαν μυϊκή ρίκνωση και ατροφία. Κατά την ανάπτυξη της, οι μύες δεν ακολούθησαν τον ρυθμό επιμήκυνσης των μηριαίων οστών. Το πρόβλημα ήταν ιδιαίτερα έντονο στον δεξιό μηρό. Σε ηλικία τριών ετών έγινε επέμβαση σε Νοσοκομείο Παίδων για τη χαλάρωση των μυοτενόντιων ρικνωμένων στοιχείων, αλλήλα καθώς το παιδί αναπτυσσόταν δημιουργήθηκε δυσκαμψία και τελικά ακαμψία σε πλήρη έκταση του δεξιού γόνατος και δυσκαμψία με απώλεια πλήρους κάμψης (εύρος κίνησης 0-90°) στο αριστερό γόνατο. Η μαγνητική τομογραφία που πραγματοποιήθηκε στο δεξιό μηρό και γόνατο έδειξε φυσιολογική εικόνα για το γόνατο, αλλήλα με λιπώδη ατροφία του μεγαλύτερου όγκου του τετρακεφάλου και κυρίως του ενδιάμεσου πλάτους μυός. Η ασθενής υποβλήθηκε σε χαλάρωση του ορθού μηριαίου, αφαίρεση του ατροφικού και ρικνωμένου ενδιάμεσου πλάτους μυός και διατομή των καθεκτικών συνδέσμων της επιγονατίδας. Δεν απαιτήθηκε επιμήκυνση V-Y στον τένοντα του τετρακεφάλου. Η **τρίτη περίπτωση** ήταν άρρεν 30 ετών με ιστορικό αρθρόδεσης του αριστερού ισχίου, λόγω πολιομυελίτιδας. Ο ασθενής, λόγω της ανισοσκελίας που προκλήθηκε, υποβλήθηκε σε επιμήκυνση του αριστερού μηριαίου με διατατική οστεογένεση. Επλήλθε μεν ισοσκέλιση, αλλήλα αναπτύχθηκε δυσκαμψία του αριστερού γόνατος με εύρος κίνησης 0-10°. Η αντιμετώπιση της δυσκαμψίας πραγματοποιήθηκε με χαλάρωση του ορθού μηριαίου, V-Y τεχνική στον καταφυτικό τένοντα του τετρακεφάλου, αφαίρεση του ενδιάμεσου μηριαίου, Ζ-χαλάρωση της λαγονοκνημιαίας ταινίας και αρθροσκοπική χαλάρωση των καθεκτικών συνδέσμων της επιγονατίδας.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΤΕΧΝΙΚΗΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΟΥ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟΥ ΑΠΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Ο ασθενής υπό γενική αναισθησία και επισκληρίδιο καθετήρα, καθώς και κατάλληλη αντιβιοτική αγωγή, τοποθετείται σε ύπτια θέση. Αποφεύγεται η χρήση ισχαιμίου περιδεσης του μηρού για δύο λόγους: (α) για τον συνεχή έλεγχο



Εικόνα 1. (Α) Παρασκευή ορθού μηριαίου. (Β) Αφαίρεση ενδιάμεσης κεφαλής τετρακεφάλου. (Γ) V-Y πλάστική ορθού μηριαίου για την απόκτηση τελικής κάμψης του γόνατος

της αιμορραγίας και την αποφυγή δημιουργίας μετεγχειρητικών αιματωμάτων, που δυνητικά οδηγούν σε νέες ουλοποιήσεις και ρικνώσεις, και β) για την εξασφάλιση πρόσβασης σε όλο το μήκος του μηρού αφού συνήθως απαιτείται αποκόλληση των μυϊκών γαστέρων αρκούντως κεντρικά.

A. Αρθροσκόπηση γόνατος

Αν και η αρθροσκοπική φάση της επέμβασης δεν είναι κατά πολλούς απαραίτητη, οι συγγραφείς κρίνουν ότι πρέπει να πραγματοποιείται για τον έλεγχο και λύση τυχόν ενδοαρθρικών συμφύσεων, ρίκνωσης του οπισθίου χιαστού συνδέσμου και αρθρικού θυλάκου, αλλά και για την αρθροσκοπική χαλάρωση των παραεπιγονατιδικών καθεκτικών συνδέσμων.

B. Ανοικτή χειρουργική επέμβαση

Η θέση της χειρουργικής τομής ποικίλει ανάλογα με την περίπτωση. Κριτήρια για τη θέση της τομής αποτελούν: (α) Οι ουλές από τις προηγούμενες χειρουργικές προσπελάσεις, (β) η εντόπιση των ρικνωτικών ιστών (καθεκτικοί σύνδεσμοι, τένοντας τετρακεφάλου, γαστέρες κεφαλών τετρακεφάλου, λαγονοκνημιαία ταινία).

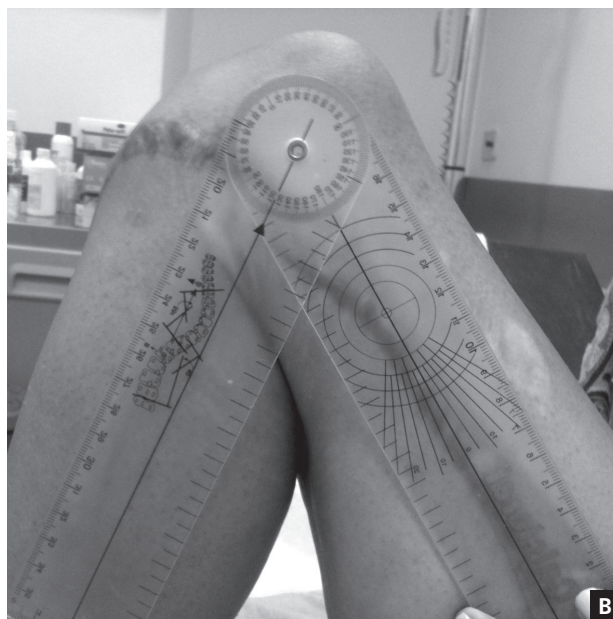
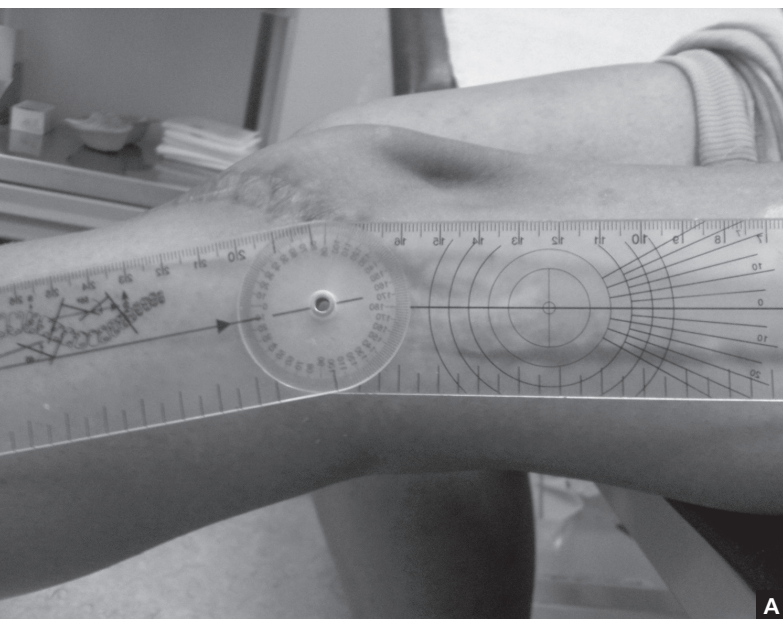
Κατά την επέμβαση πραγματοποιούνται σταδιακά οι εξής χειρουργικοί χρόνοι:

- 1) Αποκόλληση της γαστέρας του ορθού μηριαίου (rectus femoris) από την ενδιάμεση κεφαλή του τετρακεφάλου (intermedius) (Εικόνα 1Α). Η γαστέρα της ενδιάμεσης κεφαλής του τετρακεφάλου είναι συνήθως ρικνωμένη και αποτελεί την κύρια αιτία της δυσκαμψίας. Αφαιρείται ολοκληρωτικά, με προσοχή να μην αφαιρεθεί και το περίστεο του μηριαίου οστού, γιατί τότε υπάρχει ο κίνδυνος νέας επικόλλησης της γαστέρας του ορθού μηριαίου επί του μηριαίου οστού (Εικόνα 1Β). Η παραμονή ακέραιου του περιosteού στην πρόσθια επιφάνεια του μηριαίου επιτρέπει τη φυσιολογική ολίσθηση των μυϊκών



στοιχείων του τετρακεφάλου μετεγχειρητικά.

- 2) Χαλάρωση της λαγονοκνημιαίας ταινίας και επιμήκυνσή της με τεχνική Z. Η σύγκληση της τομής Z θα γίνει στο τέλος της επέμβασης για τον έλεγχο της τάσης της λαγονοκνημιαίας ταινίας.
- 3) Χαλάρωση των καθεκτικών συνδέσμων της επιγονατίδας με σχάσεις ή με τομές επιμήκυνσης των πλάγιων χειλέων της επιγονατίδας. Προσοχή απαιτείται να μην ανοιχτεί ο αρθρικός θύλακος του γόνατος.
- 4) Διάσπαση όλων των ρικνωτικών στοιχείων στις γαστέρες των κεφαλών του τετρακεφάλου τόσο περιφερικά όσο και αρκούντως κεντρικά για να εξασφαλιστεί η όσο το δυνατό μεγαλύτερη μεταξύ τους ολίσθηση. Η αποκόλληση αυτή απαιτεί γνώση της ανατομίας του τετρακεφάλου και χρήση των δακτύλων του χειρουργού (blunt dissection).



Εικόνα 2. (Α) Τελική ενεργητική έκταση, (Β) τελική ενεργητική κάμψη στην τριετία

5) Τέλος μπορεί να απαιτηθεί και η επιμήκυνση του καταφυτικού τένοντα του τετρακεφάλου με τεχνική V-Y. Αυτός ο χειρουργικός χρόνος αποφασίζεται από το χειρουργό στο τέλος της επέμβασης και αφού έχουν προηγηθεί όλα τα ανωτέρω περιγραφέντα στάδια. Ο λόγος είναι ότι ναι μεν οδηγεί σε μεγαλύτερη κάμψη του γόνατος, αλλά εγκαταλείπει κάποιου βαθμού ανεπάρκεια του εκτατικού μηχανισμού και επομένως έλλειμμα στην ενεργητική έκταση του γόνατος, κατά μέσον όρο πέντε έως δέκα μοίρες (Εικόνα 1Γ).

Κατά τη διάρκεια της επέμβασης ελέγχεται το εύρος κίνησης του γόνατος με παθητικές κινήσεις αυτού και ελεγχόμενη από τα χέρια του χειρουργού κινητοποίηση της άρθρωσης. Στο τέλος απαιτείται επιμελής αιμόσταση, τοποθέτηση δύο τουλάχιστον παροχετεύσεων, σύγκληση των χειρουργικών τομών, πιεστική ελαστική επίδεση για τη μείωση των κενών χώρων, άμεση τοποθέτηση του σκέλους σε θέση 90-90 (κάμψη ισχίου και γόνατος στις 90°) και συνεχή παγοθεραπεία.

Γ. Φυσικοθεραπεία

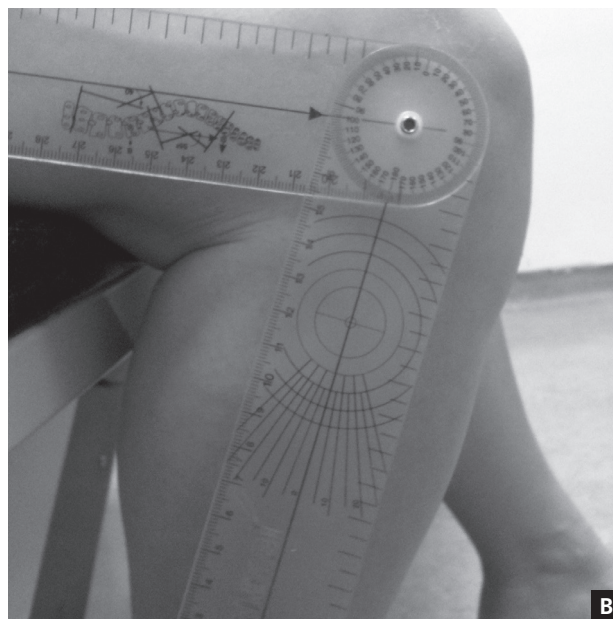
Ο ασθενής επιστρέφει στο δωμάτιό του και υπό την επίδραση της επισκληρίδιας αναισθησίας ξεκινά άμεσα παθητική κινησιοθεραπεία με τη χρήση μηχανήματος CPM (Continuous Passive Movement). Το μηχάνημα CPM χρησιμοποιείται καθημερινά για πολλές ώρες και σε εύρος κίνησης που αντέχει ο ασθενής. Ο ασθενής θα παραμείνει στο νοσοκομείο για τρεις τουλάχιστον ημέρες για τον έλεγχο του μετεγχειρητικού άλγους, τον έλεγχο των αιματωμάτων, τη χρήση πάγου και CPM. Το μηχάνημα CPM συνοδεύει τον ασθενή και στην οικία του και χρησιμοποιείται για δύο εβδομάδες. Παράλληλα, ο ασθενής θα ξεκινήσει σταδιακά ενεργητικές ασκήσεις του εκτατικού μηχανισμού και θα περπατήσει με χρήση ζεύγους βακτηρίων, όσο πιο γρήγορα το αντέχει. Η αποκατάσταση με φυσικοθεραπευτή θα συνεχιστεί για του-

λάχιστον ένα μήνα, ενώ στη συνέχεια προτείνεται η πραγματοποίηση των ασκήσεων σε γυμναστήριο με καθημερινή χρήση στατικού ποδηλάτου, ασκήσεων διάτασης και ενδυνάμωσης. Ο ασθενής πρέπει να ενθαρρύνεται να εκτελεί καθημερινά τις ασκήσεις του και να λαμβάνει αναλγητική αγωγή, αν το έχει ανάγκη. Συνήθως, το αρχικό μετεγχειρητικό εύρος κίνησης του γόνατος μειώνεται τον πρώτο μήνα οφειλόμενο στην φλεγμονώδη αντίδραση των μυϊκών στοιχείων. Ο ασθενής καθουσιάζεται και συνεχίζει το πρόγραμμά του και σταδιακά το εύρος κίνησης αυξάνεται τους επόμενους μήνες.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στην πρώτη περίπτωση, η προεγχειρητική δυσκαμψία του γόνατος κυμαινόταν 0-10° (Πίνακας). Άμεσα μετεγχειρητικά κυμαινόταν στις 0-150°, περιορίστηκε όμως μετά από μία εβδομάδα στις 0-90°. Η ασθενής ακολούθησε κανονικά το πρόγραμμα φυσικοθεραπείας αμέσως μετά τη χειρουργική επέμβαση και καθ' όλη τη διάρκεια της παρακολούθησης. Κατά την επανεξέταση της ασθενούς, τρεις μήνες μετεγχειρητικά, το εύρος κίνησης του γόνατος παρέμεινε στο 0-90°. Επίσης, διαπιστώθηκε ατροφία τετρακεφάλου και αδυναμία πλήρους έκτασης κατά 5°, λόγω της χαλάρωσης – επιμήκυνσης του τένοντα του τετρακεφάλου. Η ασθενής συνέχισε γυμναστική με κύριο στόχο την ενδυνάμωση. Στην τελευταία επανεξέταση της ασθενούς, μετά από τρία έτη, διαπιστώθηκαν: έλλειμμα ενεργητικής έκτασης 10°, παθητική έκταση πλήρης, ενεργητική και παθητική κάμψη στις 130°, πολύ καλή ενδυνάμωση και φυσιολογική βόδιση (Εικόνες 2Α, 2Β).

Στη δεύτερη περίπτωση, η προεγχειρητική ακαμψία του δεξιού γόνατος, μετατράπηκε άμεσα μετεγχειρητικά σε εύρος κίνησης 0-130°. Τρεις μήνες μετεγχειρητικά, κατά την επανεξέταση της ασθενούς, διαπιστώθηκε εύρος κίνησης 0-100° και έλλειμμα έκτασης του γόνατος κατά 10°. Η α-



Εικόνα 3. (Α) Τελική ενεργητική έκταση, (Β) τελική ενεργητική κάμψη στην τριετία

σθενής ακολούθησε κανονικά το πρόγραμμα φυσικοθεραπείας καθ' όλη τη διάρκεια της παρακολούθησής της. Στην τελευταία επανεξέταση, τρία έτη μετεγχειρητικά, διαπιστώθηκαν: έλλειμμα ενεργητικής έκτασης κατά 20° , πλήρης παθητική έκταση, ενεργητική και παθητική κάμψη στις $+100^\circ$, παθητική κάμψη στις 100° και φυσιολογική βάδιση χωρίς χωλότητα. Το έλλειμμα ενεργητικής έκτασης κατά 20° οφείλεται στη χαλάρωση του τετρακεφάλου, αλλά και στην αδυναμία σύσπασής του, λόγω της μεγάλης ηλικιακής ατροφίας του (Εικόνες 3Α, 3Β).

Στην τρίτη περίπτωση, η μεγάλη προεγχειρητική δυσκαμψία $0-10^\circ$ μετατράπηκε άμεσα μετεγχειρητικά σε $0-150^\circ$. Τρεις μήνες μετά περιορίστηκε στις $0-90^\circ$. Στην τελευταία επανεξέταση, τρία έτη μετά τη χειρουργική επέμβαση, το εύρος κίνησης του γόνατος παρέμεινε στις $0-90^\circ$, με έλλειμμα ενεργητικής έκτασης 10° , πλήρη παθητική έκταση και φυσιολογική βάδιση. Η ασθενής παρακολούθησε κανονικά το πρόγραμμα φυσικοθεραπείας καθ' όλη τη διάρκεια της παρακολούθησής της.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Το 1922 για πρώτη φορά περιγράφηκε από τον Bennett η παθολογική ανατομία ενός γόνατος με ρίχνωση του εκτατικού μηχανισμού.⁶ Η επιγονατίδα θεωρήθηκε ως το «ενδογενές» (*intrinsic*) τμήμα του γόνατος και ο τένοντας του τετρακεφάλου ως το «εξωγενές» (*extrinsic*) τμήμα του γόνατος που ελέγχουν τον εκτατικό μηχανισμό. Τα δύο αυτά ανατομικά συστατικά βρίσκονται σε πλήρη δυναμική λειτουργία μεταξύ τους και οτιδήποτε προκαλέσει εμπλοκή στο ένα θα επηρεάσει ταυτόχρονα και το άλλο.⁷ Χαρακτηριστική είναι η περιγραφή τεσσάρων τρόπων με τους οποίους η φυσιολογική διαδρομή της επιγονατίδας μπορεί να μπλοκαριστεί στη διάρκεια κάμψης του γόνατος⁵: 1) ινώδης εκφύλιση – συμφύσεις του ενδιάμεσου πηλατέος μυός με το μυοτενόντιο τμήμα του ορθού μηριαίου μυός και

τον υπερεπιγονατιδικό θύλακο (εξωτερική), 2) ινώδης εκφύλιση – συμφύσεις της οπίσθιας επιφάνειας της επιγονατίδας με τους μηριαίους κονδύλους, καθώς και συμφύσεις μεταξύ κνημιαίας και μηριαίας αρθρικής επιφάνειας (εσωτερική), 3) ινώδης σύμφυση στην παρακονδύλια αύλακα (περιοχή ολίσθησης) – σύμφυση των καθεκτικών συνδέσμων της επιγονατίδας, 4) ρίχνωση του ίδιου του ορθού μηριαίου μυός.

Οι κλασικοί τρόποι αντιμετώπισης ενός γόνατος με ριχνώμενο εκτατικό μηχανισμό εμπεριέχουν: 1) ειδικό και εντατικό πρόγραμμα φυσικοθεραπείας, 2) κινητοποίηση γόνατος υπό αναισθησία, 3) αρθροσκόπηση γόνατος, 4) πλαστική τετρακεφάλου. Στην συγκεκριμένη εργασία εφαρμόζεται ένας συνδυασμός των παραπάνω μεθόδων.

Η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη τεχνική πλαστικής αποκατάστασης του τετρακεφάλου περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Thompson.⁸ Η πλαστική τετρακεφάλου κατά Thompson χρησιμοποιεί μια πρόσθια μέση τομή. Γίνεται διαχωρισμός του έξω και έσω πηλατέος μυός από τον ορθό μηριαίο μυ μέχρι το ύψος της πρόσφυσής τους στην επιγονατίδα. Αναγνωρίζεται το διάστημα μεταξύ του ενδιάμεσου πηλατέος μυός και του ορθού μηριαίου, γίνεται επιμελής διαχωρισμός και μάλιστα στην περίπτωση που ο ενδιάμεσος πηλατός μυς έχει υποστεί ινώδη εκφύλιση μπορεί να αφαιρεθεί τμήμα του ή και ολόκληρος ο μυς. Ο ορθός μηριαίος μυς παραμένει ανέπαφος, χωρίς προσπάθεια επιμήκυνσής του.

Ο Thompson αναφέρει ικανοποιητικά αποτελέσματα σε 10 από 12 ασθενείς με δύσκαμπτο γόνατο που εφάρμοσε αυτή την τεχνική. Έκτοτε, μεγάλος αριθμός συγγραφέων ανέφεραν τα αποτελέσματά τους με την εφαρμογή αυτής της μεθόδου.⁹⁻¹¹ Αρκετοί από τους συγγραφείς όμως περιγράφουν και μια σοβαρή επιπλοκή, αυτή του ελλείμματος ενεργητικής έκτασης του γόνατος, κυρίως μετά από εφαρμογή επιμήκυνσης του ορθού μηριαίου μυός.

Οι Moore και συν. σε μελέτη εννέα ασθενών που υποβλήθηκαν σε πλαστική τετρακεφάλου, προκειμένου να βελτιωθεί η δυσκαμψία του γόνατος, μετά από κάταγμα περιφερικού μηριαίου, κατέδειξαν ικανοποιητικά αποτελέσματα στους οκτώ ασθενείς με μέσο όρο κάμψης 78° . Έξι ασθενείς είχαν έλλειμμα έκτασης 10° .³ Ο Nicoll παρουσίασε τριάντα ασθενείς με πλαστική τετρακεφάλου, που ο μέσος όρος κάμψης του γόνατος ήταν 68° . Τρεις ασθενείς είχαν έλλειμμα έκτασης 5° χωρίς επιμήκυνση του ορθού μηριαίου, ενώ έξι ασθενείς παρουσίασαν μεγάλο έλλειμμα έκτασης, από 20° - 40° μετά από επιμήκυνση του ορθού μηριαίου μυός.¹ Ο Hesketh εφαρμόζοντας την ίδια τεχνική πλαστικής τετρακεφάλου σε δέκα ασθενείς είχε πολύ ικανοποιητικό αποτέλεσμα με εύρος κάμψης στις 100° και έλλειμμα έκτασης κατά 5° σε δύο ασθενείς.⁹ Παρόμοια αποτελέσματα είχαν οι Kundu και συν. με επίτευξη μέσο όρου κάμψης 98° .¹²

Σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία, η τροποποιημένη μορφή της πλαστικής τετρακεφάλου κατά Thompson παρουσιάστηκε από τους Hahn και συν.¹³ και περιλαμβάνει τα ακόλουθα στάδια: 1) έσω-έξω παραεπιγονατιδική τομή για αρθρόλυση, 2) κάμψη γόνατος και αν παρατηρηθεί ανεπάρκεια επιτελείται πρόσθια-έξω ή έξω τομή στο περιφερικό τμήμα του μηρού, με στόχο τη λύση των συμφύσεων πέριξ όλων των τμημάτων του τετρακεφάλου, 3) εγκάρσια διατομή της λαγονοκνημιαίας ταινίας στο περιφερικό τμήμα του μηρού, 4) διαχωρισμός του έξω πλάτους μυός από τον ορθό μηριαίο μυ και λύση των συμφύσεων σε όλο το μήκος μέχρι την πρόσφυσή τους στην επιγονατίδα, 5) διαχωρισμός του ορθού μηριαίου μυ από τον έσω πλάτυ μυ και από τον ενδιάμεσο πλάτυ μυ, καθώς και από την πρόσφυσή τους με την πρόσθια επιφάνεια του μηριαίου οστού, 6) Z-πλαστική του ορθού μηριαίου μυός εφόσον παρατηρηθεί διεγχειρητικά ανεπάρκεια στην κάμψη του γόνατος. Οι Hahn και συνεργάτες εφαρμόζοντας αυτή την τεχνική σε τριάντα δύσκαμπτα γόνατα παρουσίασαν ένα τελικό κέρδος βελτίωσης κάμψης κατά μέσο όρο 67.6° , με μέσο όρο εύρους κάμψης 113.5° .

Το 1959 ο Judet παρουσίασε μια εναλλακτική πρόταση πλαστικής τετρακεφάλου.¹⁴ Αυτή περιλαμβάνει τις εξής διαδικασίες, όπου στο τέλος της καθεμίας γίνεται έλεγχος της κάμψης του γόνατος και προσπάθεια αύξησης της κάμψης με παθητική κινητοποίηση του γόνατος διεγχειρητικά.

A' φάση:

Λύση των ενδοαρθρικών συμφύσεων, καθώς και των συμφύσεων που αφορούν τον υπερεπιγονατιδικό θύλακο (έσωτερικό τμήμα), με αρθροτομή μέσω μιας πρόσθιας έσω παραεπιγονατιδικής τομής. Συνήθως επιτυγχάνεται μερική αύξηση της κάμψης του γόνατος σε αυτή τη φάση.

B' φάση:

Απαιτείται μια μεγαλύτερη έξω τομή, που επεκτείνεται από τον άνω πόλο της επιγονατίδας μέχρι το ύψος του μείζονα τροχαντήρα. Γίνεται επιμελής διαχωρισμός του έξω πλάτους μυός από την τραχεία γραμμή και σχολαστική αιμόσταση δίνοντας ιδιαίτερη προσοχή στις διατηρούσες

φλέβες. Ο ενδιάμεσος πλάτυς μυς αναγνωρίζεται και ανασηκώνεται εξωπερισσικά από την πρόσθια και έξω επιφάνεια του μηριαίου οστού. Σε περίπτωση που ο ενδιάμεσος πλάτυς μυς έχει ινώδη εκφύλιση αφαιρείται. Στη συνέχεια πραγματοποιείται παθητική κάμψη του γόνατος με χειρισμό και αν και πάλι παρατηρείται ανεπάρκεια στην κάμψη εφαρμόζεται η επόμενη φάση.

Γ' φάση:

Περιλαμβάνει επέκταση της έξω τομής κεντρικότερα και πρόσθια-έξω κατά Watson-Jones στην περιοχή του ισχίου.^{15,16} Ο ορθός μηριαίος μυς αποκολλάται από την έκφυσή του στην πρόσθια κάτω λαγόνια άκανθα, ώστε να επιτραπεί η μετακίνηση του τετρακεφάλου περιφερικότερα. Συνήθως, ο έσω πλάτυς μυς δεν παρουσιάζει συμφύσεις. Ο Judet εφαρμόζοντας την τεχνική του σε 53 ασθενείς κατόρθωσε να αυξήσει το εύρος κίνησης πέραν των 100° . Πολλοί είναι οι συγγραφείς που παρουσίασαν τα αποτελέσματα εφαρμογής αυτής της τεχνικής κατά Judet σε δύσκαμπτα γόνατα, με βελτίωση του εύρους κίνησης στην πλειονότητα των περιπτώσεων από 85° έως και 115° .

Ο Palley¹⁰ ήταν ο πρώτος που περιέγραψε τροποποιημένη την μέθοδο πλαστικής κατά Judet. Πιο συγκεκριμένα, πραγματοποιείται μια έσω και μια έξω παραεπιγονατιδική τομή προκειμένου να επιτευχθεί λύση των ενδοαρθρικών συμφύσεων μεταξύ επιγονατίδας και μηριαίων κονδύλων και μεταξύ κνημιαίων και μηριαίων κονδύλων. Δια μέσου αυτών των τομών γίνεται λύση των υπερεπιγονατιδικών συμφύσεων και απελευθέρωση του έσω αρθρικού θύλακου με αποκόλληση και ανύψωση του έσω πλάγιου συνδέσμου. Στη συνέχεια γίνεται απελευθέρωση του ορθού μηριαίου μυός αντί του έξω πλάτους μυός, όπως προβλεπεται στη μέθοδο Judet. Πραγματοποιείται παθητική κάμψη του γόνατος με χειρισμό και έλεγχος ολίσθησης του τετρακεφάλου. Εάν παρατηρηθεί ανεπάρκεια στην κάμψη, γίνεται απελευθέρωση του έξω πλάτους στο μηρό. Στη φάση αυτή συνήθως υπάρχει μεγαλύτερη απώλεια αίματος. Οι Alici και συν. παρουσίασαν έντεκα ασθενείς με δύσκαμπτο γόνατο που μετά από τροποποιημένη τεχνική Judet είχαν βελτίωση της κάμψης κατά 70° - 100° .¹⁶

Η μέθοδος της πλαστικής τετρακεφάλου μπορεί να συνδυαστεί με αρθροσκόπηση γόνατος για τη λύση κυρίως των ενδοαρθρικών συμφύσεων, αλλά -για ορισμένους συγγραφείς- και των εξωαρθρικών συμφύσεων στην περιοχή του τετρακεφάλου.¹⁷⁻²¹ Με την κλασική μέθοδο αρθροσκόπησης χρησιμοποιείται μια πρόσθια-έξω οπή για την είσοδο της κάμερας και μια πρόσθια-έσω οπή για την είσοδο των εργαλείων στο γόνατο. Στην περίπτωση της αρθροσκοπικής λύσης των εξωαρθρικών συμφύσεων χρησιμοποιούνται οι έσω και έξω οπές υπερεπιγονατιδικά. Η αρθροσκοπική μέθοδος έχει πλεονεκτήματα, δεδομένου του μεγαλύτερου κινδύνου βλαβών και επιπλοκών που συνεπάγεται η ανοικτή μέθοδος (κάκωση της άρθρωσης και των γειτονικών ανατομικών δομών, βλάβες αρθρικού χόνδρου, κατάγματα, ρήξη των καθεκτικών συνδέσμων της επιγονατίδας, επιπολής και εν τω βάθει μόλυνσεις, μεγαλύτερη α-

πώλεια αίματος, αιματώματα, αλγoδυστροφικά σύνδρομα, μυϊκή αδυναμία και περιορισμός κίνησης του γόνατος). Από την άλλη πλευρά είναι απαιτητική μέθοδος, με υψηλότερο κόστος και με δυσκολίες στη λύση εκτεταμένων συμφύσεων, ενώ έχει περιορισμένη ορατότητα κυρίως στις εξωαρθρικές βλάβες του γόνατος.

Παράλληλα, βασική συνιστώσα της ικανοποιητικής αποθεραπείας είναι το πρόγραμμα φυσικοθεραπείας που ακολουθείται. Είναι εξαιρετικά σημαντικό να γίνει προσπάθεια διατήρησης της κάμψης που κερδίζεται διεγχειρητικά, χωρίς ταυτόχρονα να υπάρξει απώλεια στην έκταση του γόνατος. Η διεθνής βιβλιογραφία είναι πλούσια σε πρωτόκολλα φυσικοθεραπείας. Μερικοί συγγραφείς προτείνουν την κάμψη 90°-90° στο ισχίο/γόνατο για 24-48 ώρες μετά τη χειρουργική επέμβαση. Στη συνέχεια προτείνεται παθητική κινητοποίηση του γόνατος και σταδιακά ενεργητικές υποβοηθούμενες ασκήσεις, ενώ θεωρείται χρήσιμος ο ηλεκτρικός μυϊκός ερεθισμός του τετρακεφάλου, καθώς και η μυϊκή ενίσχυσή του για διάστημα τουλάχιστον έξι μηνών.²²⁻²⁴ Επίσης, προτείνεται η χρήση του συστήματος συνεχούς παθητικής κινητοποίησης CPM (Continuous Passive Motion Device) από την πρώτη μετεγχειρητική μέρα και για χρονικό διάστημα τριών τουλάχιστον εβδομάδων. Το πρόγραμμα φυσικοθεραπείας μπορεί να συνδυάζεται με μετεγχειρητική αναλγησία (φαρμακευτική αγωγή, ενδοφλέβια ή από το στόμα), καθώς και με αναλγησία με χρήση επισκληρίδιου καθετήρα.^{25,26}

Το πρόγραμμα φυσικοθεραπείας που ακολουθήθηκε σε αυτή τη μελέτη βασίζεται στις γενικά περιγραφείσες μεθόδους και έχει προσαρμοστεί στις συγκεκριμένες περιπτώσεις που αναλύονται, με κύριο στόχο το καλύτερο λειτουργικό αποτέλεσμα.

Το μεγάλο πλεονέκτημα της τροποποιημένης τεχνικής κατά Thompson που εφαρμόστηκε σε αυτή τη μελέτη σε συνδυασμό με την αρθροσκοπική τεχνική και το ειδικό πρόγραμμα αποθεραπείας – φυσικοθεραπείας είναι ότι επιτρέπει μια λιγότερο επεμβατική, ελεγχόμενη, διαδοχική λύση των ενδοαρθρικών και εξωαρθρικών συμφύσεων ενός δύσκαμπτου γόνατος, μια λιγότερο τραυματική απελευθέρωση όλων των ιστικών δομών που περιορίζουν την κάμψη του γόνατος, με ένα αρκετά μικρότερο αριθμό επιπλοκών (ουλές, έλθειμμα έκτασης, ροιμώξεις, αιματώματα κ.α.) και σαφώς μικρότερη απώλεια αίματος.

Συμπερασματικά, θα μπορούσε να υποστηριχτεί ότι ο συνδυασμός (α) της περιγραφείσας μεθόδου πλαστικής αποκατάστασης τετρακεφάλου με συγκεκριμένους χειρουργικούς χρόνους, (β) της αρθροσκοπικής λύσης των ενδοαρθρικών συμφύσεων και (γ) της άμεσης μετεγχειρητικής εφαρμογής συγκεκριμένου προγράμματος φυσικοθεραπείας, αποτελεί μια ασφαλή, αποτελεσματική και λιγότερο επεμβατική μέθοδο αντιμετώπισης ενός δύσκαμπτου γόνατος.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Nicoll EA. Quadricepsplasty. J Bone Joint Surg Br. 1963;45: 483-490.
2. Daoud H, O'Farrell T, Cruess RL. Quadricepsplasty: the Judet technique and results of six cases. J Bone Joint Surg [Br] 1982;64-B:194-7.

3. Moore TJ, Harwin C, Green SA, Garland DE, Chandler RW. The results of quadricepsplasty on knee motion following femoral fractures. J Trauma 1987; 27: 49-51.
4. Bari MM, Shahidul I, Shetu NH. Judet's Quadricepsplasty for Extension Contracture of the Knee (Stiff Knee), MOJ Orthopedics & Rheumatology, 2015; 2 (6).
5. Daoud H, O'Farrell T, Cruess RL. Quadricepsplasty. The Judet technique and results of six cases. J Bone Joint Surg Br. 1982; 64(2):194-7.
6. Bennett GE. Lengthening of the quadriceps tendon. J Bone Joint Surg 1922; 4: 279-85.
7. Rose RE, Judet quadricepsplasty for extension contracture of the knee. West Indian Med J. 2005 Sep;54(4):238-41.
8. Thompson TC. Quadricepsplasty to improve knee function. J Bone Joint Surg Br 1944; 26: 366-79.
9. Hesketh KT. Experiences with the Thompson Quadricepsplasty. J Bone Joint Surg Br 1963; 45: 49-5.
10. Paley D. Knee extension contracture. Principles of deformity correction. Springer 2002; 563-569.
11. Pick RY. Quadricepsplasty: a review, case presentations, and discussion. Clin Orthop 1976; 120: 138-44.
12. Kundu ZS, Sangwan SS, Guliani G, Siwach RC, Kamboj P, Singh R. Thompson's quadricepsplasty for stiff knee. Indian J Orthop. 2007 Oct-Dec; 41(4): 390-394.
13. Hahn SB, Lee WS, Han DY. A modified Thompson Quadricepsplasty for the stiff knee. J Bone Joint Surg Br 2002; 82: 992-5.
14. Judet R. Mobilization of the stiff knee. J Bone Joint Surg Br 1959; 41: 856-62.
15. Hoppenfeld S, deBoer P. Surgical exposures in orthopaedics. The anatomic approach. Philadelphia, JB Lippincott 1984: 316-332.
16. Alici T, Buluç L, Tosun B, Sarlak AY. Modified Judet's quadricepsplasty for loss of knee flexion. Knee. 2006 Aug; 13(4):280-3. Epub 2006 May 2.
17. Pujol N, Boisenoult P, Beaufils P. Post-traumatic knee stiffness: surgical techniques. Orthop Traumatol Surg Res. 2015 Feb;101
18. Mandep SD, Awadesh KP, Sameer A, Onkar NN. Extra articular arthroscopic release in post-traumatic stiff knees: a prospective study of endoscopic quadriceps and patellar release, Acta Orthop Belg, 2005;71:197-203
19. Steinfeld R, Torchia ME. Arthroscopically assisted percutaneous quadricepsplasty: a case report and description of a new technique. Arthroscopy 1998; 14:212-214.
20. Sprague NF III, O'Connor RL, Fox JM. Arthroscopic treatment of postoperative knee fibroarthrosis. Clin Orthop 1982;166:165-172.
21. Conti V. Arthroscopy in rehabilitation. Orthop Clin North Am 1979;10:709-711.
22. Warner JJ. The Judet quadricepsplasty for management of severe posttraumatic extension contracture of the knee. A report of a bilateral case and review of the literature. Clin Orthop 1990;256:169-73.
23. Merchan ECR, Myong C. Quadricepsplasty. The Judet Technique and results of 21 post-traumatic cases. Orthopaedics 1992; 15: 1081-5.
24. Bellemans J, Steenwerck XA, Brabants K, Victor J, Lemmens J, Fabry G. The Judet Quadricepsplasty: a retrospective analysis of 16 cases. Acta Orthop Belg 1996; 62: 79-82.
25. Saurabh Khakharia MD, Austin T. Fragomen MD, S. Robert Rozbruch MD, Limited Quadricepsplasty for Contracture during Femoral Lengthening. Clin Orthop Relat Res (2009) 467:2911-2917
26. Hosalkar HS, Jones S, Chowdhury M, Hartley J, Hill RA. Quadricepsplasty for knee stiffness after femoral lengthening in congenital short femur, J Bone Joint Surg [Br] 2003; 85-B: 261-4.

Ακροδυσόσωση

Μεταλλάξεις στα γονίδια *PRKAR1A* και *PDE4D*

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ

ΦΡΥΣΙΡΑ - ΚΑΝΙΟΥΡΑ ΕΛΕΝΑ

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Κλινικής Γενετικής, Εργαστήριο Ιατρικής Γενετικής, ΕΚΠΑ, Χωρέμιο Ερευνητικό Εργαστήριο, Νοσοκομείο Παίδων «Αγία Σοφία», Γουδί, Αθήνα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η Ακροδυσόσωση αποτελεί μια σπάνια σκελετική δυσπλασία που σχετίζεται με πολυπληθή αντίσταση στις σηματοδοτικές ορμόνες του υποδοχέα συζευγμένου με G-πρωτεΐνη (G Protein Coupled Receptor, GPCR) σε μια υποομάδα ασθενών. Η Ακροδυσόσωση εμφανίζει γενετική ετερογένεια καθώς προέρχεται από ετεροζυγώτες μεταλλάξεις στα γονίδια *PRKAR1A* και *PDE4D*, τους δύο παράγοντες κλειδιά στο μονοπάτι της GPCR-cAMP-πρωτεϊνικής κινάσης Α.

Σκοπός της εργασίας είναι η αναγνώριση των φαινοτυπικών χαρακτηριστικών που διαφοροποιούν τους δύο γονότυπους που προκαλούν ακροδυσόσωση. Αναφέρονται τα κλινικά, ακτινολογικά και μεταβολικά ευρήματα συγκριτικά στους δύο τύπους ακροδυσόσωσης με μεταλλάξεις στα γονίδια *PRKAR1A* και *PDE4D* και γίνεται αναφορά στη βιβλιογραφία.

Υλικό και μέθοδοι

Ειδικότερα, αναφέρονται 16 ασθενείς με ακροδυσόσωση, μη συγγενείς, που υπεβλήθησαν σε γονιδιακή ανάλυση με σκοπό την προσέγγιση υποψηφίων γονιδίων και εξετάστηκαν για τα φαινοτυπικά χαρακτηριστικά τους.

Αποτελέσματα

Όλοι οι ασθενείς παρουσίαζαν *de novo* ετεροζυγώτες μεταλλάξεις. Δεκατέσσερις ασθενείς εμφάνισαν μια *PRKAR1A* μετάλλαξη (*PRKAR1A* ασθενείς), πέντε ασθενείς έκαστος με μια νέα *PRKAR1A* μετάλλαξη (p.G289E, p.A328V, p.R335L ή p.Q372X), εννέα είχαν τη γνωστή αναφερόμενη *PRKAR1A* p.R368X μετάλλαξη, δύο ασθενείς είχαν μια μετάλλαξη στο *PDE4D* (*PDE4D* ασθενείς) (μία νέα μετάλλαξη p.A227S, και μια ήδη αναφερθείσα p.E590A). Όλοι οι *PRKAR1A* ασθενείς,

αλλά κανείς από τους ασθενείς με μετάλλαξη στο γονίδιο *PDE4D*, παρουσίασαν αντίσταση στην ΡΤΗ και ΤΣΗ. Δύο *PRKAR1A* ασθενείς, οι οποίοι έφεραν μία νέα μετάλλαξη, παρουσίασαν ένα ειδικό τύπο βραχυδακτυλίας. Ένας *PDE4D* ασθενής παρουσίασε ακροσφυοδοσπλασία. Επιπλέον φαινοτυπικές διαφορές περιελάμβαναν τη νοντική υστέρηση στους *PDE4D* ασθενείς. Επιπροσθέτως, αναφέρεται η παρουσία υπερχρωματικών δερματικών βλαβών στους *PRKAR1A* και *PDE4D* ασθενείς, ένα γνώρισμα που δεν είχε μέχρι τώρα περιγραφεί στο σύνολο της ακροδυσόσωσης.

Συμπεράσματα

Όλοι οι *PRKAR1A* και *PDE4D* ασθενείς εμφάνιζαν παρόμοια οστική δυσπλασία που χαρακτηρίζει την ακροδυσόσωση. Οι φαινοτυπικές διαφορές, συμπεριλαμβανομένης της παρουσίας αντίστασης στις GPCR-cAMP σηματοδοτικές ορμόνες σε *PRKAR1A*, αλλά όχι και σε *PDE4D* ασθενείς, υποδεικνύουν την ύπαρξη συσχετισμού φαινότυπου-γονότυπου και υπογραμμίζουν τη συμβολή των γονιδίων *PRKAR1A* και *PDE4D* στη σηματοδότηση της cAMP στους διάφορους ιστούς.

Λέξεις κλειδιά: ακροδυσόσωση, γονίδιο *PRKAR1A*, γονίδιο *PDE4D*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

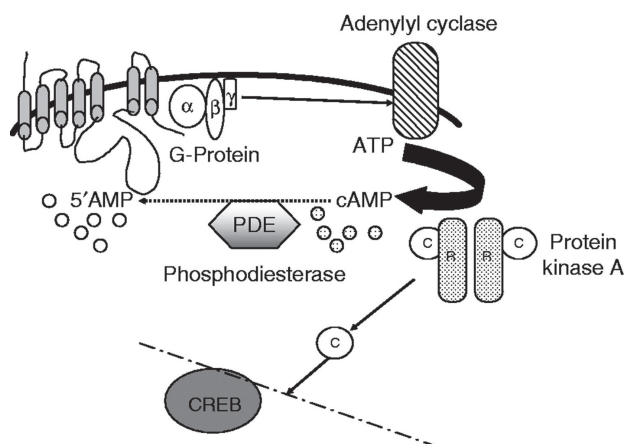
Η ακροδυσόσωση, παλαιότερα γνωστή με την ονομασία Pug-nose (καθίζηση ρινός) και περιφερική δυσόσωση¹ ή σύνδρομο περιφερικής δυσόσωσης, ρινικής υποπλασίας και νοντικής υστέρησης² ή/και σύνδρομο των Maroteaux-Malamut³, αναφέρεται σε μια ομάδα σπάνιων σκελετικών δυσπλασιών που έχουν κοινά χαρακτηριστικά γνωρίσματα συμπεριλαμβανομένης της βαριάς μορφής βραχυδακτυλίας, της προσωπικής δυσόσωσης και της ρινικής υποπλασίας. Στις αρχές της δεκαετίας του 1970, θεωρήθηκε ως μια νέα κλινική ακτινολογική οντότητα από τους Robinow *et al.*⁴ και Giedion¹. Οι πρώτες αναφερθείσες περιπτώσεις ακροδυσόσωσης ήταν όλες σποραδικές.³⁻⁵ Ακολούθως, αναφέρθηκαν

Διεύθυνση Αλληλογραφίας:

Φρύσιρα - Κανιούρα Έλενα

Εργαστήριο Ιατρικής Γενετικής, ΕΚΠΑ, Νοσοκομείο Παίδων «Αγία Σοφία»
Θηβών και Λεβαδείας, Γουδί, 11527, Αθήνα, Τηλ.: 210746 7459

Email: efrysira@yahoo.gr



Σχήμα 1. Ο ρόλος των φωσφοδιεστερασών στο μονοπάτι του κυκλικού AMP (cAMP). Το μονοπάτι του cAMP διαμεσολαβεί κυτταρικές διαδικασίες-κλειδιά. Όταν οι συζευγμένοι υποδοχείς της G-πρωτεΐνης (G-protein-coupled receptors) ενεργοποιούνται από έναν εξωτερικό σύνδεσμο συντελούνται αλληλές διαμόρφωσης. Η υπομονάδα G α απελευθερώνεται από το σύμπλεγμα και προσδένεται στην αδενυλική κυκλάση, η οποία στη συνέχεια καταλύει τη μετατροπή του ATP σε cAMP. Τα αυξημένα επίπεδα ενδοκυττάριου cAMP οδηγούν σε αποσύνδεση της καταλυτικής υπομονάδας από τη ρυθμιστική υπομονάδα της πρωτεϊνικής κινάσης A. Η ενεργοποιημένη πρωτεϊνική κινάση A μπορεί στη συνέχεια να φωσφορυλιώσει μια σειρά στόχων που ρυθμίζουν ένζυμα κάτωθεν στη βιοχημική οδό, διαύλους ιόντων και ενεργοποιούν τη μεταγραφή γονιδίων σχετικών με την κυτταρική ανάπτυξη και διαφοροποίηση. Οι φωσφοδιεστεράσες είναι κομβικοί ρυθμιστές της οδού του cAMP, καθώς έχουν την ικανότητα να υδρολύουν το cAMP σε ανενεργό cAMP οδηγώντας σε αδρανepοποίηση της οδού. CREB: cAMP response element protein, cAMP: cyclic adenosine monophosphate, 5'-adenosine monophosphate (Vezzosi D. and Bertherat J. Eur J Endocrinol 2011;165:177-188)

παρατηρήσεις οικογενούς ακροδυσόσωσης με εμφανή αυτώσωμική επικρατική κληρονομικότητα.⁶⁻¹⁰ Ωστόσο, αυτές οι οικογενείς εμφανίσεις της ασθένειας βασίζονταν σε φαινοτυπικά κριτήρια και η γενετική κληρονομικότητα της ακροδυσόσωσης δεν είχε αναφερθεί επί του παρόντος.

Η βιβλιογραφία που περιγράφει τις περιπτώσεις ακροδυσόσωσης είναι συγκεχυμένη καθώς κατά την επανεξέταση, αριθμός αναφερθέντων ασθενών ίσως έπασχε από άλλες φαινοτυπικά σχετιζόμενες νόσους όπως είναι ο ψευδο-υποπαραθυρεοειδισμός τύπου 1a (PHP1a, MIM103580) ή ο ψευδο-ψευδο-υποπαραθυρεοειδισμός (PPHP, MIM 612463) που έχουν κοινά χαρακτηριστικά με την ακροδυσόσωση.¹¹⁻¹³ Επιπλέον, πρόσφατα έγινε σαφές ότι υπάρχουν διάφορες φαινοτυπικές μορφές ακροδυσόσωσης. Ένα σημαντικό ερώτημα που προκύπτει είναι το εάν οι ασθενείς εκδηλώνουν ή όχι ανωμαλία στο μεταβολισμό μεταλλικών στοιχείων η οποία σχετίζεται με την αντίσταση στην παραθορμόνη (PTH) ή/και αντίσταση σε άλλες ορμόνες που δεσμεύονται σε υποδοχείς συζευγμένους με G-πρωτεΐνη (G Protein Coupled Receptor, GPCR) και που συνδέονται με το G α , όπως παρατηρείται στο PHP1a14.

Σε τρεις μη συγγενείς ασθενείς που είχαν προσβληθεί από ακροδυσόσωση με αντίσταση στην PTH ορμόνη (ADOHR - Acrodysostosis Hormone Resistance) (OMIM 101800), εντοπίστηκε πρόσφατα η ίδια ετερόζυγη ανεμρηνεύσιμη μετάλλαξη p.Arg368X στο γονίδιο *PRKAR1A* που κωδικοποιεί τη ρυθμιστική υπομονάδα πρωτεΐνης της εξαρτώμενης από την cAMP πρωτεϊνικής κινάσης τύπου 1a (*PRKAR1A*).¹⁵ Αυτή η μετάλλαξη οδηγεί σε υπερλειτουργία αυτής της υπομονάδας και τοιούτοτρόπως σε μια ιδιοσυστατική απώλεια της λειτουργίας της πρωτεϊνικής κινάσης A (PKA), το πιο γνωστό εκτελεστικό σύστημα κατά τη φορά της κίνησης της cAMP (cyclic Adenosine Mono Phosphate - κυκλική μονοφωσφορική αδενοσίνη).¹⁶⁻¹⁸ Αυτό εξηγεί τόσο το σκελετικό φαινότυπο όσο και την πολυορμονική αντίσταση. Το συγκεκριμένο εύρημα οδήγησε: **1)** στον προσδιορισμό του συνδρόμου ADOHR, **2)** στην πρώτη περιγραφή μιας ομά-

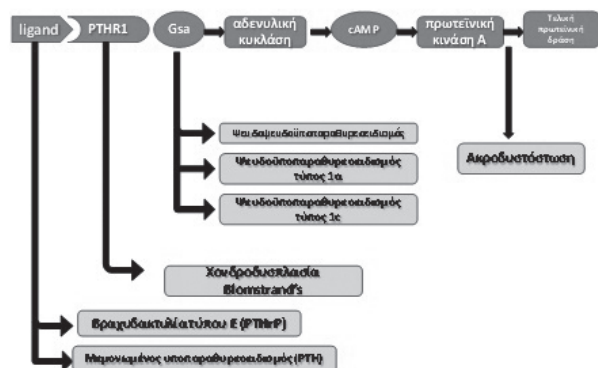
δας ακροδυσόσωσης βασιζόμενη στη γενετική ανάλυση και **3)** στην υπόθεση ύπαρξης άλλων γονιδίων, στο σηματοδοτούμενο cAMP μονοπάτι, που πιθανόν να είναι υποψήφια στη γενετική αιτιολογία της ακροδυσόσωσης. Αναλόγως, μεταλλάξεις στο γονίδιο *PDE4D* που κωδικοποιεί τη φωσφοδιεστεράση (PDE) 4D, μια τάξης IV cAMP-ειδική φωσφοδιεστεράση (PDE) που υδρολύει την cAMP19, αναφέρθηκαν πρόσφατα σε μία υποομάδα ακροδυσοσωτικών ασθενών (οι ασθενείς με ακροδυσόσωση και μετάλλαξη στο γονίδιο *PDE4D* αναφέρονται ως ADOP4).^{20,21} (Σχήμα 1)

Η ερευνητική μελέτη της Linglart και συν.²² αναφέρεται στο μεγαλύτερο μέχρι σήμερα δείγμα ασθενών με ακροδυσόσωση επιτρέποντας να γίνουν μερικοί συσχετισμοί ανάμεσα στο φαινότυπο και στο γονότυπο σε κλινικό, ορμονικό και ακτινολογικό επίπεδο. Δεκατέσσερις ασθενείς είχαν μετάλλαξη στο γονίδιο *PRKAR1A*, ενώ δύο είχαν μετάλλαξη στο γονίδιο *PDE4D*. Όλοι οι ασθενείς παρουσίαζαν παρόμοια δυσόσωση χαρακτηριστική της ακροδυσόσωσης. Τρεις ασθενείς (δύο εκ των οποίων με μια νέα *PRKAR1A* μετάλλαξη και ένας με *PDE4D* μετάλλαξη) παρουσίασαν χαρακτηριστικές σκελετικές ανωμαλίες. Αν και όλοι οι *PRKAR1A* ασθενείς εκδήλωσαν αντίσταση στην PTH (παραθορμόνη) και στην TSH (θυρεοτροπίνη), δεν βρέθηκαν ενδείξεις ορμονικής αντίστασης στους *PDE4D* ασθενείς.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Δεκαέξι ασθενείς με ακροδυσόσωση συμπεριλήφθηκαν στην μελέτη της Linglart και συν.²², κάτοικοι των ακόλουθων χωρών: Βέλγιο (ένας), Γαλλία (τέσσερις), Γερμανία (τρεις), Ελλάδα (ένας), Ιταλία (ένας), Ισπανία (τρεις) και Νέα Καληδονία (ένας). Ένας ασθενής ήταν μεικτής καταγωγής (Δυτικοευρωπαίος και Δυτικοαφρικανός) και ένας ασθενής με Πολυνησιακή καταγωγή, αμφότεροι κάτοικοι Γαλλίας. Δεκατρείς ασθενείς δεν είχαν ελεγχθεί στο παρελθόν, ενώ τρεις (ασθενείς 1-3) είχαν ελεγχθεί σε προγενέστερο χρόνο από την ίδια ομάδα.¹⁵

Αρχικά οι ασθενείς είχαν παραπεμφθεί με διάγνωση ύ-



Silver C et al. Acrotyrosinosis. Horm Metab Res 2012; 44: 749-758

Σχήμα 2. Γενετικές ασθένειες που συνδέονται με μειωμένη σηματοδότηση στο σηματοδοτικό μονοπάτι PTHR1-Gsa-cAMP-PKA

παρξης σκελετικής δυσπλασίας μεταξύ των ηλικιών από 2 έως 24 έτη. Καμία από τις οικογένειες των ασθενών δεν είχε συγγένεια και όλες οι περιπτώσεις ήταν σποραδικές. Ελήφθησαν έγγραφες καταθέσεις συναίνεσης από τους ασθενείς και τους γονείς των ασθενών (οι οποίες συμπεριελάμβαναν και τη χρήση φωτογραφιών των προσώπων των ασθενών) καθώς και μάρτυρες για όλες τις μελέτες.

Βιοχημική ανάλυση

Όλες οι βιοχημικές μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν σε αρμόδια κέντρα με τη χρήση τυποποιημένων εργαστηριακών μεθόδων για τις ηλεκτρολυτικές και ορμονικές συγκεντρώσεις στο αίμα και τα ούρα. Η cAMP των ούρων (κυκλική μονοφωσφορική αδενοσίνη) μετρήθηκε με τη χρήση της cAMP Biotrak για την ενζυμο-ανοσολογική δοκιμή (Amersham, Courtaboeuf, Γαλλία) όπως περιγράφηκε¹⁵ για όλους τους ασθενείς πλυν δύο εξ αυτών [6 και 10 –για τους εν λόγω ασθενείς η cAMP μετρήθηκε με τη χρήση του RIA (Radioimmunoassay) της εταιρείας Innovation Beyond Limits, Γερμανία]. Οι δοκιμές αντισωμάτων θυρεοειδικής υπεροξειδάσης πραγματοποιήθηκαν σε όλους τους ασθενείς και τα αποτελέσματα τους ήταν αρνητικά.

Οι δοκιμές έγχυσης PTH είχαν πραγματοποιηθεί προγενέστερα για τους ασθενείς 1-3 και σε έξι μάρτυρες. Η δοκιμή έγχυσης PTH πραγματοποιήθηκε στον ασθενή 16 όπως έχει προηγουμένως περιγραφεί.¹⁵

Ανάλυση της αλληλεπιδράσεως

Γενωμικό DNA και RNA αφαιρέθηκαν από περιφερικό αίμα μονοκυτταρικών κυττάρων χρησιμοποιώντας συνήθεις διαδικασίες. Εσώνια και κατά περίπτωση εξώνια, χρησιμοποιήθηκαν σαν εκκινητές για τον πολλαπλασιασμό των εξωνίων και των ενώσεων εσώνων-εξωνίων για το γονίδιο *PRKAR1A* (NM_002734) (12 εξώνια) και *PDE4D* (NM_001104631) (17 εξώνια).¹⁵ Τα προϊόντα PCR αναλύθηκαν με τη χρήση απευθείας ανάλυσης της νουκλεοτιδικής αλληλεπιδράσεως.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα αποτελέσματα της μελέτης της Linglart και συν.²² αφορούσαν 16 ασθενείς συμπεριλαμβανομένων τριών μίας προηγούμενης δημοσίευσης¹⁵. Όλοι οι ασθενείς (επτά άντρες, εννέα γυναίκες) εμφάνιζαν χαρακτηριστικά γνωρίσματα της ακροδυσόσωσης^{1,4,23-25} που περιελάμβανε την βαριάς μορφής βραχυδακτυλία με προσβολή των μετακαρπίων οστών, των μεταταρσίων οστών και των φαλαγγών, δυσόσωση προσώπου και υποπλασία ρινός. Ένας ασθενής (ασθενής 16) διαγνώστηκε με ακροσφυροδυσπλασία. Οι ηλικίες των ασθενών κατά τη διάρκεια της μελέτης κυμαίνονταν μεταξύ 3 και 26 ετών (Πίνακες 1 και 2).

Δοκιμασία ανίχνευσης (screening) για μεταλλάξεις στα γονίδια *PRKAR1A* και *PDE4D*

Οι *de novo* παρερμηνεύσιμες μεταλλάξεις του *PRKAR1A* εντοπίστηκαν σε 14 ασθενείς, δηλαδή επιπλέον 11 από τους 3 που είχαν αναφερθεί προηγουμένως στη βιβλιογραφία.¹⁵ Έξι από τους 11 ασθενείς έφεραν την ετερόζυγη μετάλλαξη p.R368X (c.1101C →T) στο εξώνιο 11 του *PRKAR1A*. Έκαστος εκ των άλλων 5 ασθενών έφερε μια νέα παραλλαγή, δύο παραλλαγές εντοπισμένες στο *PRKAR1A* εξώνιο 9 (c.854A →G/p.Q285R, c.866G →A/p.G289E) και τρεις στο εξώνιο 11 (c.983C →T/p.A328; c.1004G →T R335L; c.1114C →T,p.Q372X) (Πίνακας 1). Οι υπόλοιποι δύο ασθενείς δεν παρουσίασαν μεταλλάξεις στο *PRKAR1A*. Σε ένα ασθενή (ασθενής 16) ανιχνεύθηκε μια νέα ετερόζυγη παρερμηνεύσιμη παραλλαγή (variant) στο *PDE4D*, c.679G →T/p.A227S, ενώ ο ασθενής 15 έφερε την πρόσφατα αναφερθείσα c.1769A →C/p.E590A αλληλαγή στο *PDE4D* σε ετερόζυγη μορφή. Κανείς εκ των ασθενών που παρουσίασαν τα ανωτέρω κλινικά και ακτινολογικά κριτήρια δεν ήταν αρνητικός σε αυτά τα συγκεκριμένα γονίδια. Όλες οι *PRKAR1A* και *PDE4D* μεταλλάξεις ήταν απώσες στους γονείς ή/και τα αδέρφια, όπως επίσης σε 200 μάρτυρες και σε διαθέσιμες βάσεις δεδομένων (Single Nucleotide Polymorphism performance database/Εθνικό Κέντρο Πληροφοριών για την Βιοτεχνολογία, 1000 genomes, exon variant servers, Human Genome Mutation Database, βάση δεδομένων *PRKAR1A* μετάλλαξης) (τα δεδομένα δεν απεικονίζονται). Περίπου 300 ενδεικτικές περιπτώσεις με υποψία συμπλέγματος Carney ή μεμονωμένη πρωτοπαθή υπερχρωματική οζώδη επινεφροφλοιώδη νόσο (PPNAD), μύξωμα ή φακωμάτωση, μελετήθηκαν συγχρόνως ως προς το γονίδιο *PRKAR1A* και κανείς δεν παρουσίασε τη νουκλεοτιδική παραλλαγή που ανιχνεύθηκε στη μελέτη της Linglart και συν.²² Επιπροσθέτως, 100 Δυτικοευρωπαίοι και 100 Δυτικοαφρικανοί μάρτυρες υπεβλήθησαν σε δοκιμές και δεν εμφάνισαν αυτές τις παραλλαγές. Κάθε μια από αυτές τις μεταλλαγμένες πρωτεΐνες παρουσίασε ανωμαλία στην ενεργοποίηση της PKA που χαρακτηριζόταν από μειωμένη ευαισθησία στην cAMP. Μια παρόμοια ανεπάρκεια στην ανταπόκριση του PKA στην cAMP περιγράφηκε πρόσφατα για το *PRKAR1A* που έφερε την p.T239A μετάλλαξη.²⁶

Σε όλη την ανωτέρω εργασία, τα υποκατάστατα αμινοξέων στην *PDE4D* που εντοπίστηκαν αποκλειστικά σε ασθενείς



Εικόνα 1α και 1β. Βραχυδακτυλία άνω και κάτω άκρων σε ασθενή με ακροδυσόστωση

νείς με ακροδυσόστωση, περιγράφονται ως μεταλλόξεις, αν και η λειτουργική επίπτωση αυτών των υποκατάστατων δεν αξιολογήθηκε πειραματικά.

Βιοχημικές και ορμονικές παράμετροι

Και οι 14 ασθενείς που έφεραν την *PRKAR1A* μετάλλαξη παρουσίασαν αντίσταση στη PTH όπως υποδεικνύεται από τα αυξημένα επίπεδα κυκλοφορούσας PTH που κυμαίνονταν από 70-296 pg/ml (160 ± 16 μέση τιμή $\pm$ SEM, $n=14$) (υψηλότερα από το ανώτατο όριο κύμανσης των επιπέδων της PTH) παρουσία χαμηλού (ένας ασθενής) ή φυσιολογικού (13 ασθενείς) αβεστίου του ορού ή αυξημένης φωσφατάσης του ορού (10 ασθενείς) και απουσία έλλειψης βιταμίνης D ή νεφρική ανεπάρκεια. Η αντίσταση στην TSH επιβεβαιώθηκε από την αυξημένη TSH σε 12 εκ 14 ασθενών με φυσιολογικά ή χαμηλά επίπεδα T_4 . Δύο ασθενείς είχαν φυσιολογικά επίπεδα TSH. Οι δυο ασθενείς με μετάλλαξη στο γονίδιο *PDE4D* είχαν φυσιολογικά επίπεδα αβεστίου του ορού και T_4 , όμως σε αντίθεση με τους ασθενείς με μεταλλαγμένο *PRKAR1A*, είχαν φυσιολογικά επίπεδα φωσφατάσης του ορού, PTH και TSH.

Μελέτες της cAMP

Μετρήθηκαν τα επίπεδα της cAMP στα ούρα σαν δείκτης επίδρασης της PTH στο νεφρικό εγγύς σωληνάριο, σε οκτώ από τους 14 *PRKAR1A* ασθενείς και στους δύο *PDE4D* ασθενείς, καθώς και η cAMP στο πλάσμα σε πέντε από τους 14 *PRKAR1A* ασθενείς και σε ένα από τους δύο *PDE4D* ασθενείς. Οι *PRKAR1A* ασθενείς είχαν αυξημένες (επτά στους οκτώ) ή ανώτατες φυσιολογικές (ένας στους οκτώ) συγκεντρώσεις cAMP στα ούρα. Οι *PRKAR1A* ασθενείς είχαν αυξημένες (τέσσερις στους πέντε) ή ανώτατες φυσιολογικές (ένας στους πέντε) συγκεντρώσεις cAMP στο πλάσμα. Αντιθέτως, τα βασικά επίπεδα cAMP στα ούρα ήταν φυσιολογικά στους δύο *PDE4D* ασθενείς και τα επίπεδα cAMP στο πλάσμα ήταν φυσιολογικά στον ένα *PDE4D* ασθενή.

Μια ραγδαία αύξηση της cAMP στα ούρα μετά από έγχυση ανασυνδυασμένης PTH, παρόμοιας με εκείνη που διαπιστώθηκε στους μάρτυρες, παρατηρήθηκε στον ένα α-

σθενή με *PDE4D* μετάλλαξη. Οι *PRKAR1A* ασθενείς παρουσίασαν επίσης ραγδαία αύξηση της cAMP στα ούρα μετά την έγχυση της ανασυνδυασμένης PTH.

Χαρακτηριστικά των ασθενών της μελέτης με ακροδυσόστωση

Οι περισσότεροι ασθενείς της μελέτης της Linglart και συν.²² (11 από τους 14 *PRKAR1A* ασθενείς και ένας από τους δύο *PDE4D* ασθενείς) γεννήθηκαν με μικρή ηλικία κυήσεως (SGA) (Πίνακας 1). Και οι 16 ασθενείς παρουσίασαν κλινικά και ακτινολογικά γνωρίσματα της προσωπικής και περιφερικής δυσόσωσης που χαρακτηρίζουν την ακροδυσόστωση^{1,4,23} (Πίνακας 1, Εικόνα 1α και 1β, Εικόνα 2α και 2β). Σε όλους τους ασθενείς, πλην δύο, που αξιολογήθηκαν κατά την παιδική ηλικία ή την εφηβεία, η οστική ηλικία ήταν προχωρημένη. Οι έξι ασθενείς που είχαν φτάσει το τελικό ύψος τους (ασθενείς 1, 2, 4, 11, 12 και 16) παρουσίασαν έντονα κοντό ανάστημα [μέση τιμή -3.5 SD (Standard Deviation-Τυπική Απόκλιση) κυμαινόμενο από -2.9 έως -4.6]. Υπήρξαν ωστόσο μερικές διαφορές στον σκελετό κατά τη σύγκριση ασθενών με ADOHR και ασθενών με ADOP4 ή κατά τη σύγκριση μεταξύ ατόμων με ADOHR:

- 1) Η γναθορινική υποπλασία με πλάτυνση της ρινικής ακρολοφίας ήταν πιο έντονη στους δύο ασθενείς που έφεραν τις *PDE4D* μεταλλάξεις συγκρινόμενοι με τους ασθενείς με *PRKAR1A* μεταλλάξεις.
- 2) Μια παρόμοια έντονη και συμμετρική ανωμαλία σε όλα τα μακρά οστά των άκρων χειρών και των άκρων ποδιών (εξαιρουμένου του μεγάλου δακτύλου) ήταν παρούσα σε όλους τους *PRKAR1A* και *PDE4D* ασθενείς με εξαίρεση δύο (ασθενείς 11 και 12) έκαστος εκ των οποίων έφερε μια νέα *PRKAR1A* μετάλλαξη (Πίνακας 1).
- 3) Όλοι οι *PRKAR1A* και *PDE4D* ασθενείς παρουσίασαν κωνοειδείς επιφύσεις στα χέρια και στα πόδια (Πίνακας 1 και Εικόνα 2α) και ο ασθενής 10 που είχε μια νέα *PRKAR1A* μετάλλαξη, παρουσίασε σύμφυση του αγκώνα.
- 4) Απώλεια του εύρους της μεσοσπονδύλιας απόστασης στην οσφυϊκή χώρα παρατηρήθηκε συχνά σε *PRKAR1A* ασθενείς, αλλά όχι στους δύο *PDE4D* ασθενείς (Πίνακας

Πίνακας 1 - Κλινικά και ακτινολογικά γνωρίσματα των 16 Ασθενών με Ακροδυσόσωση.
ΔΤ= Δεν Τεκμηριώθηκε, SGA= Μικρό βάρος για την Ηλικία Κύησης

Χαρακτηριστικό	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Φύλο	A	Θ	A	Θ	Θ	Θ	A	Θ	A	A	A	Θ	A	Θ	Θ	Θ
PRKAR1A μετάλλαξη	R368X	R368X	R368X	R368X	R368X	R368X	R368X	R368X	R368X	R335L	A328V	Q372X	G289E	Q285R		
PDE4D μετάλλαξη															E590A	A227S
Κλινικά γνωρίσματα																
Βάρος κατά τη γέννηση [γρ. ή (SD)]	SGA	2400	2100	1850	1780	2640	(-2.0)	(-1.9)	(-1.8)	1810	ΔΤ	2200	2530	2400	1845	3300
Μήκος κατά τη γέννηση [γρ. ή (SD)]	SGA	45	49	43	40	(-2.0)	(-2.0)	(-2.2)	(-1.6)	43	ΔΤ	42	46	(-0.5)	50	51
Ηλικία κατά τη μελέτη (έτη)	24.0	16.0	11.0	26.0	13.0	4.5	11.0	8.6	12.6	5.0	24.0	20.4	14.0	3.0	7.0	14.0
Ύψος (SD)	-4.0	-3.0	-2.5	-3.5	-3.55	-2.5	-1.0	-2.5	-1.5	-3.2	-2.9	-2.9	-1.0	-1.8	0.4	-3.0
Προσωπική δυσόσωση																
Πλατύ πρόσωπο με μεγάλο διάστημα ανάμεσα στα μάτια	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	ΔΤ	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι
Γναθορινική υποπλασία	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι
Κλινική περιφερική δυσόσωση																
Μικρά και πλατιά χέρια και πόδια	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι
Κοντόχοντρα δάκτυλα	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι		Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι
Μεγέθυνση μεγάλου δακτύλου ποδιού	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι
Ακτινολογικά ευρήματα																
Κρανίο																
Βαριάς μορφής υποπλασία	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	ΔΤ	Όχι	Ναι	Ναι	Ναι	ΔΤ	Όχι	Όχι	Όχι	Ναι	Όχι	Όχι
Πάχυνση του κρανιακού θόλου	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	ΔΤ	Όχι	Ναι	Ναι	Ναι	ΔΤ	Όχι	Ναι	ΔΤ	Ναι	Ναι	ΔΤ
Χέρια																
Βαριάς μορφής βραχυδακτυλία	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι		Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι
Κωνοειδείς επιφύσεις	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι		Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι
Προχωρημένη σκελετική ωρίμανση	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Όχι	Όχι	Ναι	ΔΤ	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι
Πόδια																
Παρόμοια με τα χέρια	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι			Ναι	Ναι	Ναι	Ναι
Σπονδυλική στήλη																
Εύρος οσφυϊκής μεσοσπονδύλιας απόστασης	Όχι	Όχι	Όχι	Όχι	ΔΤ	ΔΤ	ΔΤ	ΔΤ	ΔΤ	Ναι	Όχι	Όχι	Όχι	ΔΤ	Ναι	

Από Linglart και συν. J Clin Endocrinol Metab 2012, 97:E2328-E2338

1). Η *PDE4D* μετάλλαξη που έφερε ο ασθενής 16 είχε αρχικά διαγνωσθεί ως ακροσφυοδυσπλασία (Πίνακας 1).

Αν και αμφότεροι οι ασθενείς με *PDE4D* μετάλλαξη παρουσίασαν νοτική υστέρηση, αυτό δεν συνέβη σε κανένα από τους *PRKAR1A* ασθενείς. Ωστόσο, οκτώ από τους *PRKAR1A* ασθενείς παρουσίασαν κάποιες διαταραχές συμπεριφοράς ή/και δυσκολίες στο σχολείο. Ο Δείκτης Μάζας Σώματος (BMI) ήταν χαμηλός σε τρεις ασθενείς, φυσιολογικός ή ανώτατα φυσιολογικός σε οκτώ ασθενείς και αυξημένος σε έξι ασθενείς συμπεριλαμβανομένου ενός *PDE4D* ασθενούς (Πίνακας 2). Ο επίκτητος ήταν εμφανής στους *PRKAR1A* ασθενείς, όπως και στους δύο *PDE4D* ασθενείς (Πίνακας 2).

Ανάμεσα στους επτά άρρενες ασθενείς (οι δύο *PDE4D* ασθενείς ήταν γυναίκες), οι δύο παρουσίασαν αμφοτερόπλευ-

ρη κρυπορχία, ενώ οι πέντε όχι. Η βιολογική ωρίμανση κατά κλίμακα Tanner στις γυναίκες *PRKAR1A* και *PDE4D* ασθενείς ήταν σύμφωνη με την ηλικία. Η έναρξη της εμμηναρχής ήταν φυσιολογική, με κανονικούς κύκλους σε δύο ασθενείς και ακανόνιστους σε άλλες δύο. Οι τρεις ενήλικες γυναίκες είχαν ελαφρώς αυξημένα επίπεδα LH (Ωχρινοτρόπου Ορμόνης) ή/και FSH (Θυλακιοτρόπου Ορμόνης) (Πίνακας 2). Η τρίτη εκ των ασθενών γέννησε παιδί που δεν είχε προσβληθεί.

Άλλες αναπτυξιακές ανωμαλίες που παρατηρήθηκαν ήταν: αμφοτερόπλευρη αγενεσία του σπερματικού πόρου (ασθενής 1), σκολίωση (ασθενείς 6, 10 και 15), αυχενική και επίπεδη οσφυϊκή λόρδωση (ασθενής 6), αμφοτερόπλευρη συνδακτυλία των 2^{ου} και 3^{ου} δακτύλων του άκρου ποδός (ασθενής 7), δυσπλασία και στα δύο ισχία και ανωμα-



Εικόνα 2α και 2β. Ακτινογραφία άκρας χειρός και άκρου ποδός. Βράχυνση των μετακαρπίων, μεταταρσίων και φαλάγγων. Σημειώνεται η βράχυνση όλων των οστών και η ογκώδης εμφάνισή τους. **Εικόνα 2γ.** Ακτινογραφία κρανίου. Εμφάνει η γναθορινική υποπλασία

ήιες οδόντων (ασθενής 8), αυξημένο μέγεθος της γνάθου με βαριάς μορφής ανωμαλίες σύγκλησης οδόντων (ασθενής 9), κακουχία μετά από καταπόνηση και υποτροπιάζον άλγος στα κάτω άκρα κατά τα τελευταία 5 έτη (ασθενής 11), καθυστερημένη έκφυση οδόντων/υποδοντία (ασθενείς 12, 13 και 16) και υποτροπιάζον άλγος στα κάτω άκρα, γόνατα, χέρια και σσφύ (ασθενής 12).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ανάμεσα στους 16 ασθενείς με ακροδυσόσωση στη μελέτη της Linglart και συν.²², οι 14 είχαν μια *PRKAR1A* μετάλλαξη, και δύο μια *PDE4D* μετάλλαξη. Μοιράζονται και οι 16 ασθενείς *PRKAR1A* και *PDE4D* ασθενείς παρουσιάζαν χαρακτηριστικά ακροδυσόσωσης, μόνο οι 14 εξ αυτών που είχαν *PRKAR1A* μετάλλαξη εξέφρασαν αντίσταση στην PTH και TSH.

Οι ασθενείς παρουσιάζουν μια γενικότερη βράχυνση των μετακαρπίων οστών ή/και των φαλάγγων, παραπέμποντας σε βραχυδακτυλία τύπου E (BDE).²⁷ Ένα βασικό χαρακτηριστικό της BDE που παρατηρήθηκε στην ακροδυσόσωση είναι η σοβαρότητα της οστικής ανωμαλίας με προχωρημένη σκελετική ωρίμανση των μακρών οστών στα χέρια και τα πόδια.^{1,4} Τα συγκεκριμένα οστά ακολουθούν ένα ιδιαίτερο τρόπο ανάπτυξης καθώς το σχήμα και η αύξησή τους εξαρτώνται από την ενδοχόνδρια οστεοποίηση, μια διαδικασία που σε μεγάλο βαθμό ρυθμίζεται από τις αλληλεπιδράσεις του υποκαταστάτη υποδοχέα ανάμεσα στον PTHrP/PTH υποδοχέα τύπου 1 (PTH1R).^{28,29} Η ενεργοποίηση της PTH1R διευκολύνει τη συνεχή αναπαραγωγή των χονδροκυττάρων στην επιφάνεια των αρθρικών επιφύσεων και αναστέλλει την προγραμματισμένη διαφοροποίησή τους σε υπερτροφικά χονδροκύτταρα.³⁰ Αντιθέτως, η αναστολή του συγκεκριμένου μονοπατιού επιταχύνει τη φυσιολογική διαδικασία διαφοροποίησης των χόνδρων των αρθρικών επιφύσεων και οδηγεί στην προχωρημένη σκελετική ωρίμανση, όπως συναντάται στην χονδροδυσπλασία κατά Blomstrand, που προκαλείται από τις μεταλλάξεις που παρεμποδίζουν τη λειτουργία του PTH1R (loss of function mutations). Ο PTH1R ανήκει στη Β ομάδα των οικογενειών GPCR και σηματοδοτεί κυρίως διαμέσου του μονοπατιού Gsa-cAMP-PKA (G protein α-cyclic

Adenosine Monophosphate – Protein Kinase A)³¹ (Σχήμα 2).

Οι περισσότερες των σκελετικών ανωμαλιών στην ακροδυσόσωση είναι πιθανόν να προκύπτουν λόγω έλλειψης στην ενεργοποίηση του PKA από την PTHrP (Parathyroid Hormone related Peptide) εξαιτίας μεταλλάξεων στο *PRKAR1A* ή το *PDE4D*. Σε αυτό το πλαίσιο, οι μεταλλάξεις που εμποδίζουν τη λειτουργία του γονιδίου στην PTHLH (Parathyroid Hormone-Like Hormone), το γονίδιο που κωδικοποιεί την PTHrP, έχει ανιχνευθεί στην αυτόσωμη-επικρατική βραχυδακτυλία τύπου E (BDE) με κοντό ανάστημα.^{32,33} Λόγω του ότι η νόσος επηρεάζει τον υποκαταστάτη της PTHrP, αντίσταση ορμονική δεν αναμένεται και δεν έχει αναφερθεί.

Ο PTH1R μεσολαβεί στις ενδοκρινικές ενέργειες της PTH στα νεφρά και τα οστά διαμέσου της ενεργοποίησης της Gsa-cAMP-PKA που σηματοδοτεί το μονοπάτι που μοιράζονται αμέτρητοι ανταγωνιστές.³¹ Στην ADOHR, η γενετική ανωμαλία που επηρεάζει τη δραστηριότητα του *PRKAR1A* και της PKA, το πιο γνωστό εκτελεστικό σύστημα κατά την προς τα κάτω φορά της κίνησης της cAMP, καταλήγει σε ένα ευρύ φαινότυπο αντίστασης στη GPCR-Gsa-cAMP-PKA, προκαλώντας έτσι σκελετική δυσόσωση και ορμονική αντίσταση. Αυτός ο φαινότυπος παραπέμπει ευρέως στον PHP1a^{14,34} όπου η από την μητέρα κληρονομούμενη ανωμαλία απώλειας της λειτουργίας του γονιδίου *GNAS* (Guanine Nucleotide binding protein, Alpha Stimulating), του ρυθμιστικού μεταυποδοχέα του μονοπατιού της GPCR-Gsa-cAMP, καταλήγει σε αντίσταση στην PTH και την TSH και σε κάπως παρόμοια σκελετική δυσπλασία (στον PHP1a, η βραχυδακτυλία είναι μεταβλητή και συνήθως περιορίζεται στο τέταρτο και πέμπτο μετακάρπιο οστό, η βράχυνση των φαλάγγων είναι γενικά ήπιας μορφής ή απύσχα και η οστική δυσπλασία συνήθως δεν εμφανίζεται στη γέννηση ή στα πρώτα χρόνια της παιδικής ηλικίας).^{14,27}

Όπως αναφέρθηκε ανωτέρω, τα βασικά επίπεδα της cAMP ήταν αυξημένα στους ασθενείς με ADOHR και συμβατά με μια ανωμαλία στο μονοπάτι PTH-GPCR-Gsa-cAMP κατά την προς τα κάτω φορά της κίνησης της αδενυλικής κυκλάσης.¹⁵ Αντιθέτως, οι ασθενείς με *PDE4D* μετάλλαξη δεν εμφανίζουν μεταβολές στην παραγωγή της cAMP, όπως θα αναμενόταν εάν υπήρχε ορμονική αντίσταση στα νεφρά

Πίνακας 2 - Πρόσθετα κλινικά, βιοχημικά και ακτινολογικά γνωρίσματα των 16 ασθενών με ακροδυσόσωση.
ΔΤ= Δεν Τεκμηριώθηκε, ΔΥ= Δεν Υπάρχει

Χαρακτηριστικό	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Φύλο	A	Θ	A	Θ	Θ	Θ	A	Θ	A	A	A	Θ	A	Θ	Θ	Θ
PRKAR1A μετάλλαξη	R368X	R368X	R368X	R368X	R368X	R368X	R368X	R368X	R368X	R335L	A328V	Q372X	G289E	Q285R		
PDE4D μετάλλαξη															E590A	A227S
Κλινικά γνωρίσματα																
Ηλικία κατά τη μελέτη (έτη)	24.0	16.0	11.0	26.0	13.0	4.5	11.0	8.6	12.6	5.0	24.0	20.4	14.0	3.0	7.0	14.0
BMI SD	1.8	2.3	1.0	0.6	1.5	-1.0	3.3	0.2	1.3	ΔΤ	1.0	3.2	0.3	0.9	2.2	8.7
Γνωσιακές λειτουργίες: BD/MR	+/-	+/-	+/-	-/-	+/-	-/-	+/-	-/-	+/-	+/-	ΔΤ	+/-μικρή Νοντική Υστέρηση	-/-	-/-	-/+	-/+
Υπέρχρωση δέρματος - κηλίδες	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Όχι	Ναι	Όχι	Όχι	Όχι	Όχι	Όχι	Όχι	Ναι	Όχι
Επίκανθος	Όχι	Όχι	ΔΤ	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	ΔΤ	ΔΤ	Ναι	ΔΤ	Ναι	Ναι	ΔΤ	Ναι	Ναι
Ενδοκρινολογικά γνωρίσματα																
Κρυπορχία	Αμφίπλ.	ΔΥ	Αμφίπλ.	ΔΥ	ΔΥ	ΔΥ	Όχι	ΔΥ	Όχι	Όχι	Όχι	ΔΥ	Όχι	ΔΥ	ΔΥ	ΔΥ
Βιολογική ωρίμανση- κλίμακα Tanner (κατά τη μελέτη)		B5	Γ1	B5	B3	B3		B1	Γ2			B5	Γ4	B1	B1	B5
Ηλικία εμμηναρχής (έτη)	ΔΤ	12.5	ΔΥ	13-14	ΔΥ	ΔΥ	ΔΤ	ΔΥ	ΔΥ	ΔΤ	ΔΤ	10.5	ΔΥ	ΔΥ	ΔΥ	11.3
Κύκλος εμμήνου ρύσεως	ΔΥ	Καν.	ΔΥ	Ακαν.	ΔΥ	ΔΥ		ΔΥ	ΔΥ			Ακαν.	ΔΥ	ΔΥ	ΔΥ	Κανον.
LH (IU/liter) (<9 χρ. 0.01-0.5, >9 χρ. 0.5-5.0)	ΔΥ	3.1	ΔΥ	5.4	1.9	<0.5	ΔΥ	0.01	ΔΥ	ΔΥ	ΔΥ	13.0	ΔΥ	ΔΤ	<0.5	8.7
FSH (IU/liter) (<9 χρ. 0.01-0.5, >9 χρ. 0.8-4.4)	ΔΥ	8.8	ΔΥ	11.0	4.8	1.3	ΔΥ	1.6	ΔΥ	ΔΥ	ΔΥ	8.8	ΔΥ	ΔΤ	<0.7	8.0
Θεραπευτικό σχήμα																
Βιταμίνη D	Όχι	Όχι	Ναι	ΔΤ	Ναι	Ναι	ΔΤ	Ναι	Ναι	ΔΤ	ΔΤ	ΔΤ	ΔΤ	Όχι	ΔΤ	Όχι
L-T4	Ναι	Ναι	Ναι	ΔΤ	ΔΤ	Ναι	ΔΤ	Ναι	Ναι	ΔΤ	ΔΤ	Ναι	ΔΤ	Ναι	ΔΤ	Όχι
Άλλα Θεραπευτικά Σχήματα	Όχι	rhGH	rhGH	ΔΤ	ΔΤ	rhGH	ΔΤ	rhGH	ΔΤ	ΔΤ	ΔΤ	Melf	ΔΤ	ΔΤ	ΔΤ	Όχι

Από Linglart και συν. J Clin Endocrinol Metab 2012, 97:E2328-E2338

στην PTH. Πράγματι, οι βασικές και οι μετά από ερεθισμό με PTH τιμές της cAMP στα ούρα, ένας δείκτης-κλειδί των επιδράσεων της PTH στο νεφρικό εγγύς σωληνάριο³⁴, είναι σε φυσιολογικά επίπεδα, γεγονός που συνηγορεί με τις ανευρισκόμενες φυσιολογικές τιμές του ασβεστίου του ορού, τη φωσφατάση και την PTH σε αυτούς τους ασθενείς. Ωστόσο, η παρουσία της οστικής δυσόσωσης, η οποία είναι παρόμοια με αυτή που παρατηρείται στους ασθενείς με ADOHR, υποδεικνύει την ύπαρξη ανωμαλίας στο σηματοδοτικό μονοπάτι της cAMP στους σκελετικούς ιστούς.

Γι αυτό τον λόγο, αν και αμφότερες οι ανωμαλίες στα PRKAR1A και PDE4D επηρεάζουν το σηματοδοτικό μονοπάτι της GPCR-Gsa-cAMP-PKA, οι λειτουργικές τους επιπτώσεις είναι διαφορετικές στους ασθενείς. Οι Michot και συν.²¹, αναφέρουν ασθενείς με μεταλλαγμένο PRKAR1A και αντίσταση στην PTH και TSH, γεγονός που είναι σύμφωνο με τις παρατηρήσεις της Linglart και συν.²² Ενδιαφέρον είναι το ότι αυτοί οι συγγραφείς ανακάλυψαν ότι τέσσερις από τους πέντε PDE4D ασθενείς τους δεν παρουσίασαν αντίσταση στην PTH και την TSH και ότι ο μοναδικός ασθενής με μετάλλαξη στο PDE4D που παρουσίαζε αντίστα-

ση στην PTH, ίσως έπασχε απλώς από έλλειψη βιταμίνης D, κάτι που θα εξηγούσε τα φυσιολογικά επίπεδα της φωσφατάσης του ορού, τη χαμηλή 25-OH-καλσιφερόλη και την υψηλή PTH του ορού. Είναι, επίσης, πιθανό να υπάρχει μερική φαινοτυπική ποικιλομορφία όσον αφορά στις βιοχημικές και ενδοκρινικές επιπτώσεις των PDE4D μεταλλάξεων. Η αξιολόγηση περισσότερων ασθενών με PDE4D μεταλλάξεις θα χρειαστεί για την επιβεβαίωση αυτών των ευρημάτων. Οι Lee και συν.²⁰ δεν παρέχουν πληροφορίες σχετικά με την αντίσταση των ασθενών τους στην PTH και ανέφεραν συγγενή υποθυρεοειδισμό σε έναν από τους δύο ασθενείς με μετάλλαξη στο PRKAR1A και σε έναν από τους τρεις ασθενείς με μετάλλαξη στο PDE4D. Πρόσφατα στοιχεία υποδεικνύουν ότι οι αντιδράσεις στην LH, την FSH, την καλσιτονίνη, την GHRH και την επινεφρίνη είναι μεταβλητές σε μερικούς ασθενείς με ADOHR, όμως δεν υπάρχουν προς το παρόν διαθέσιμα δεδομένα για την ADOP4.¹⁵

Στην ADOP4 (δηλ. στους ασθενείς που φέρουν μια μετάλλαξη στο PDE4D), η γενετική ανωμαλία επηρεάζει την PDE4D (ένα μέλος των PDE οικογενειών που υδρολύουν την cAMP) και συμβάλλει στον ειδικό χρονικά και χωρικά κατα-

μερισμό του σηματοδοτικού μονοπατιού cAMP-PKA19. Αν και το δείγμα στην εργασία της Linglart και συν.²² αποτελείται μόνο από δύο *PDE4D* ασθενείς, ο ρόλος της μετάλλαξης στο *PDE4D* στην ακροδυσόστωση υποστηρίζεται από τις δύο πρόσφατες εργασίες των Michot και συν.²¹ και Lee και συν.²⁰. Η οικογένεια *PDE4D* αποτελείται από τουλάχιστον εννέα μεταβλητές ισομορφές του αμινοτελικού άκρου (N-terminal splice variant).³⁵ Δεν γνωρίζουμε πολλά για τη συγκεκριμένη έκφραση, λειτουργία και ρύθμιση αυτών των ισομορφών στους ανθρώπινους ιστούς όπως στα νεφρά και το θυρεοειδή. Στον θυρεοειδή αδένα, μια αύξηση στη συνολική δραστηριότητα της PDE που σχετίζεται εν μέρει με αύξηση του mRNA του *PDE4D* έχει αποδειχθεί σε αυτόνομα θυρεοειδή αδενώματα που φέρουν μεταλλάγματα *TSHR* ή *Gsa* γονίδια.³⁵ Οι πιθανές αιτιολογίες για το φαινότυπο που παρατηρείται σε ADOP4 ασθενείς είναι ότι οι προσβεβλημένες ισομορφές δεν εκφράζονται το ίδιο στους διάφορους ιστούς και αυτό εξηγεί την απουσία αντίστασης στην PTH στο νεφρικό εγγύς σωληνάριο, αλλά την παρουσία αντίστασης στην PTHrP στις αρθρικές επιφύσεις και στα οστά. Αυτό ωστόσο πρέπει να αποδειχθεί, καθώς υπάρχει η πιθανότητα άλλων εναλλακτικών, όπως είναι η αντιρρόπηση από άλλες *PDE4D* ισομορφές ή PDE που θα μπορούσε να διορθώσει την ανωμαλία των προσβεβλημένων *PDE4D* ισομορφών σε μερικούς ιστούς όπως είναι τα νεφρά και ο θυρεοειδής. Διαφορετικά, η *PDE4D* μπορεί να εκφραστεί τόσο στο νεφρικό εγγύς σωληνάριο όσο και στα κύτταρα των οστών χωρίς όμως να εμπλέκεται στην απάντηση της PTH στα νεφρά. Τα αποτελέσματα αυτά τονίζουν την ειδική συμβολή των *PRKAR1A* και *PDE4D* στη σηματοδότηση της cAMP στους διάφορους ιστούς.

Οι μισοί από τους ασθενείς της Linglart και συν.²² με μεταλλάξεις στο *PRKAR1A* γονίδιο και ADOHR και ένας ασθενής με μεταλλάξεις στο *PDE4D* και ADOHR4 παρουσίασαν υπερχρωματικές δερματικές βλάβες, χαρακτηριστικό που δεν είχε αναφερθεί παλαιότερα. Η παρουσία υπερχρωματικών δερματικών βλαβών μπορεί να μην αποτελεί έκπληξη καθώς η cAMP είναι μια δεύτερη αγγελιοφόρος-κλειδί που παράγεται από τα μελανοκύτταρα και σχετίζεται στενά με τη διαφοροποίηση των μελανοκυττάρων.^{37,38} Οι περισσότερες βλάβες προσομοίαζαν με καφεγαλακτόχρωες κηλίδες (café-au-lait spots) που παρατηρούνται στο σύνδρομο McCune-Albright³⁹ και στο σύμπλεγμα Carney⁴⁰, δύο νόσοι που σχετίζονται με την ιδιοσυστατική ενεργοποίηση του μονοπατιού δια μέσου της PKA του υποδοχέα της μελανοκορτίνης 1 (*MC1R*). Αν και οι γενετικές ανωμαλίες που προκαλούν το σύνδρομο McCune-Albright και το σύμπλεγμα Carney είναι γνωστές (ετερόζυγη αύξηση λειτουργίας της *Gsa* και απλοσυνεπάρκεια του γονιδίου *PRKAR1A* αντίστοιχα), οι ακριβείς μοριακοί μηχανισμοί των υπερχρωματικών δερματικών βλαβών στο σύνδρομο McCune-Albright (καφεγαλακτόχρωες κηλίδες) και στο σύμπλεγμα Carney (καφεγαλακτόχρωες κηλίδες και φάκωση) δεν έχουν διευκρινισθεί.

Επιπλέον της ορμονικής αντίστασης, δύο πρόσθετες φαινοτυπικές διαφορές παρατηρήθηκαν στους ασθενείς με μεταλλάξεις στα *PRKAR1A* και *PDE4D*. Αν και αμφότερες οι νόσοι παρουσιάζουν σε μεγάλο βαθμό παρόμοια ακροδυσόσωση, έχουν παρατηρηθεί διαφορές στην γναθορινική

υποπλασία βασική για τη διάγνωση της ακροδυσόσωσης (πιο βαριάς μορφής στην ADOP4) και στο μεγαλύτερο εύρος της οσφυϊκής μεσοσπονδύλιας απόστασης (συνήθως απύσχα στην ADOHR).

Επιπλέον, ένας ασθενής με μετάλλαξη στο *PDE4D* έπαυσε από ακροσφυοδουσπλασία, υποδεικνύοντας ότι οι ασθενείς που πάσχουν από αυτή την σκελετική δυσπλασία θα πρέπει να υποβάλλονται σε δοκιμασία ανίχνευσης για μεταλλάξεις στο *PDE4D*.

Μία άλλη διαφορά είναι η νοντική υστέρηση που παρατηρείται σε ασθενείς με μεταλλάξεις στο *PDE4D*, όπως αναφέρεται και από τους Michot και συν.²¹ σε *PDE4D* ασθενείς. Οι Lee και συν.²⁰ αναφέρουν αναπτυξιακή καθυστέρηση, διαγνωσμένη ως ήπιας μορφής σε δύο *PRKAR1A* ασθενείς και σε ένα *PDE4D* ασθενή και σοβαρής μορφής σε ένα *PDE4D* ασθενή. Αντιθέτως, ασθενείς με *PRKAR1A* μεταλλάξεις και ADOHR δεν παρουσιάζουν νοντική υστέρηση, πηλην κάποιων διαταραχών συμπεριφοράς. Ήπια προς μέτρια νοντική υστέρηση είναι κοινή σε ασθενείς με ανεπάρκεια PHP1a και *Gsa*. Αυτές οι παρατηρήσεις απεικονίζουν το ρόλο-κλειδί του σηματοδοτικού μονοπατιού της GPCR-Gsa-cAMP-PKA και των ειδικών επιδράσεων του για την ανάπτυξη των γνωσιακών λειτουργιών.

Είναι σαφές ότι η R368X είναι μία επαναλαμβανόμενη μετάλλαξη όπως αρχικά είχε υποθεθεί¹⁵, διότι παρατηρήθηκε σε εννέα από τους 14 ασθενείς της Linglart και συν.²² και σε τέσσερις από τους πέντε *PRKAR1A* ασθενείς των Michot και συν.²¹ Η μελέτη της Linglart και συν.²² επέτρεψε τον προσδιορισμό πέντε νέων παρερμηνεύσιμων ή ανερμηνεύσιμων νέων μεταλλάξεων στο γονίδιο *PRKAR1A*. Όλες αυτές επηρεάζουν ένα συντηρημένο κατάλοιπο στην περιοχή δέσμευσης B της cAMP, όπως η μετάλλαξη R368X. Ο σκελετικός φαινότυπος των ασθενών που έφεραν την R368X μετάλλαξη ήταν σχετικά πανομοιότυπος, ενώ ασθενείς που έφεραν νέες μεταλλάξεις εκδήλωσαν μερικές ειδικές διαφορές στη σκελετική δυσπλασία, αυξάνοντας έτσι τη δυνατότητα συσχετισμού γονότυπου-φαινότυπου. Ο ADOHR φαινότυπος μπορεί πλέον να θεωρείται στενά συνδεδεμένος με την ορμονική αντίσταση στην GPCR.^{15,21}

Σε ένα ασθενή με ADOP4, η γλυκίνη 289 μεταλλάχθηκε σε γλουταμίνη (G289E). Μετάλλαξη η οποία άλλαξε τη γλυκίνη 289 σε τρυπτοφάνη (G289W) εντοπίστηκε και στο σύμπλεγμα Carney. Οι σημειακές μεταλλάξεις είναι γνωστό ότι προκαλούν αλλαγές στην τρισδιάστατη δομή της πρωτεΐνης. Αυτές οι αλλαγές μπορούν να μεταβάλλουν την πρωτεϊνική λειτουργία και εξαρτώνται από τις ιδιότητες του υποκαθιστάμενου αμινοξέος. Προηγούμενα παραδείγματα διαφορετικών υποκατάστατων που επηρεάζουν το ίδιο αμινοξύ, αλλά προκαλούν αντίθετες επιδράσεις στην πρωτεϊνική λειτουργία έχουν περιγραφεί στη βιβλιογραφία.^{41,42,43}

Οι μεταλλάξεις αυτές που εντοπίστηκαν στο *PDE4D* επηρεάζουν τις μακρές και βραχείς ισομορφές της πρωτεΐνης *PDE4D*, πηλην όμως η κατανόηση των επιδράσεών τους στους βιοχημικούς, βιολογικούς και σκελετικούς φαινοτύπους θα χρειαστεί επιπλέον μελέτες σε περισσότερους ασθενείς *in vitro*.

Συμπερασματικά, αν και τα μέχρι σήμερα αποτελέσματα

δεν αποκλείουν μια ανωμαλία σε άλλα γονίδια που προκαλούν ακροδυσόσωση, με παρουσία ή απουσία ορμονικής αντίστασης, οι ασθενείς με σύνδρομο ακροδυσόσωσης που έχουν εξετασθεί επιβεβαιώνουν το διαχωρισμό αυτής της οντότητας σε δύο διαφορετικά γενετικά και φαινοτυπικά σύνδρομα που μπορούν να ονομαστούν ADOHR, εξαιτίας των ανωμαλιών στο γονίδιο *PRKAR1A* και ADOP4, εξαιτίας των ανωμαλιών στο γονίδιο *PDE4D*. Η ύπαρξη της GPCR-ορμονικής αντίστασης είναι τυπική μόνο στο σύνδρομο ADOHR.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Giedion A. Acrodysplasias In: Kaufmann HJ ed. Progress in Pediatric Radiology vol 4 Intrinsic Diseases of Bones. New York: S. Karger; 1973,325-345
- Reiter S. Acrodysostosis. A case of peripheral dysostosis, nasal hypoplasia, mental retardation and impaired hearing. *Pediatr Radiol* 1978,7:53-55
- Maroteaux P, Malamut G. [Acrodysostosis]. *Presse Med* 1968,76:2189-2192
- Robinow M, Pfeiffer RA, Gorlin RJ, McKusick VA, Renuart AW, Johnson GF, Summitt RL. Acrodysostosis. A syndrome of peripheral dysostosis, nasal hypoplasia, and mental retardation. *Am J Dis Child* 1971,121:195-203
- Giedion A. Zapfenepiphysen. Naturgeschichte und diagnostische Bedeutung einer Störung des enchondralen Wachstums. *Ergebn-Radiol* 1968,1:59-124
- Hernandez RM, Miranda A, Kofman-Alfaro S. Acrodysostosis in two generations: an autosomal dominant syndrome. *Clin Genet* 1991,39:376-382
- Niikawa N, Matsuda I, Ohsawa T, Kajii T. Acrodysostosis and blue eyes. *Hum Genet* 1980,53:285
- Sheela SR, Perti A, Thomas G. Acrodysostosis: autosomal dominant transmission. *Indian Pediatr* 2005,42:822-826
- Steiner RD, Pagon RA. Autosomal dominant transmission of acrodysostosis. *Clin Dysmorphol* 1992,1:201-206
- Taillet-Bellemere C, Maroteaux P. Acrodysostosis in a sister and brother born to normal parents. *Ann Pediatr (Paris)* 1991,38:31-36
- Ablow RC, Hsia YE, Brandt IK. Acrodysostosis coinciding with pseudohypoparathyroidism and pseudo-pseudohypoparathyroidism. *AJR Am J Roentgenol* 1977,128:95-99
- Davies SJ, Hughes HE. Familial acrodysostosis: can it be distinguished from Albright's hereditary osteodystrophy? *Clin Dysmorphol* 1992,1:207-215
- Graham JM, Jr., Krakow D, Tolo VT, Sm 421 ith AK, Lachman RS. Radiographic findings and Gs-alpha bioactivity studies and mutation screening in acrodysostosis indicate a different etiology from pseudohypoparathyroidism. *Pediatr Radiol* 2001,31:2-9
- Levine MA. Pseudohypoparathyroidism. In: JP Bilezikian LR, GA. Rodan ed. Principles of Bone biology. New York: Academic Press; 2002,1137-1159
- Linglart A, Menguy C, Couvineau A, Auzan C, Gunes Y, Cancel M, Motte E, Pinto G, Chanson P, Bougneres P, Clauser E, Silve C. Recurrent *PRKAR1A* mutation in acrodysostosis with hormone resistance. *N Engl J Med* 2011,364:2218-2226
- Spaulding SW. The ways in which hormones change cyclic adenosine 3',5'-monophosphate-dependent protein kinase subunits, and how such changes affect cell behavior. *Endocr Rev* 1993,14:632-650
- Tasken K, Skälhegg BS, Tasken KA, Solberg R, Knutsen HK, Levy FO, Sandberg M, Orstavik S, Larsen T, Johansen AK, Vang T, Schrader HP, Reinton NT, Torgersen KM, Hansson V, Jahnsen T. Structure, function, and regulation of human cAMP-dependent protein kinases. *Adv Second Messenger Phosphoprotein Res* 1997,31:191-204
- Taylor SS, Buechler JA, Yonemoto W. cAMP-dependent protein kinase: framework for a diverse family of regulatory enzymes. *Annu Rev Biochem* 1990,59:971-1005
- Conti M, Beavo J. Biochemistry and physiology of cyclic nucleotide phosphodiesterases: essential components in cyclic nucleotide signaling. *Annu Rev Biochem* 2007,76:481-511
- Lee H, Graham JM, Jr., Rimoin DL, Lachman RS, Krejci P, Thompson SW, Nelson SF, Krakow D, Cohn DH. Exome Sequencing Identifies *PDE4D* Mutations in Acrodysostosis. *Am J Hum Genet* 2012,90:746-751
- Michot C, Le Goff C, Goldenberg A, Abhyankar A, Klein C, Kinning E, Guerrot AM, Flahaut P, Duncombe A, Baujat G, Lyonnet S, Thalassinou C, Nitschke P, Casanova JL, Le Merrer M, Munnich A, Cormier-Daire V. Exome Sequencing Identifies *PDE4D* Mutations as Another Cause of Acrodysostosis. *Am J Hum Genet* 2012,90:740-745
- Linglart A, Fryssira H, Hiort O, Holterhus PM, Perez de Nanclares G, Argente J, Heinrichs C, Kuechler A, Mantovani G, Leheup B, Wicart P, Chassot V, Schmidt D, Rubio-Cabezas O, Richter-Unruh A, Berrade S, Pereda A, Boros E, Munoz-Calvo MT, Castori M, Gunes Y, Bertrand G, Bougneres P, Clauser E, Silve C. *RKAR1A* and *PDE4D* Mutations cause Acrodysostosis but two distinct syndromes with or without GPCR-signaling hormone resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2012,97:E2328-E2338
- Butler MG, Rames LJ, Wadlington WB. Acrodysostosis: report of a 13-year-old boy with review of literature and metacarpophalangeal pattern profile analysis. *Am J Med Genet* 1988,30:971-980
- Maroteaux P, Le Merrer M. Les Maladies Osseuses de l'Enfant. 4 ed. Paris: Médecine-Sciences Flammarion, 2002
- Silve C, Clauser E, Linglart A. Acrodysostosis. *Horm Metab Res* 2012,44:749-758
- Nagasaki K, Lida T, Sato h, Ogawa Y, Kikuchi T, Saitoh A, Ogata T, Fukami M. *PRKAR1A* mutation affecting cAMP-mediated G protein-coupled receptor signaling in a patient with acrodysostosis and hormone resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2012,97:E1808-E1813
- Poznanski AK, Werder EA, Giedion A, Martin A, Shaw H. The pattern of shortening of the bones of the hand in PHP and PPHP--A comparison with brachydactyly E, Turner Syndrome, and acrodysostosis. *Radiology* 1977,123:707-718
- Karaplis AC, Goltzman D. PTH and PTHrP effects on the skeleton. *Rev Endocr Metab Disord* 2000,1:331-341
- Kronenberg HM. Developmental regulation of the growth plate. *Nature* 2003,423:332-336
- Jüppner H, Silve, C. Genetic disorders affecting PTH/PTHrP receptor function. In: Thakker R, Whyte MP, Eisman J, Igarashi T. eds. Genetics of Bone Biology and Skeletal Disease: Oxford, United Kingdom, Elsevier
- Gensure RC, Gardella TJ, Juppner H. Parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide, and their receptors. *Biochem Biophys Res Commun* 2005,328:666-678
- Klopocki E, Hennig BP, Dathe K, Koll R, de Ravel T, Baten E, Blom E, Gillerot Y, Weigel JF, Kruger G, Hiort O, Seemann P, Mundlos S. Deletion and point mutations of *PTH1LH* cause brachydactyly type E. *Am J Hum Genet* 2010,86:434-439
- Maass PG, Wirth J, Aydin A, Rump A, Stricker S, Tinschert S, Otero M, Tsuchimochi K, Goldring MB, Luft FC, Bähring S. A cis-regulatory site downregulates *PTH1LH* in translocation t(8;12)(q13;p11.2) and leads to Brachydactyly Type E. *Hum Mol Genet* 2010,19:848-860
- Bastepe M, Juppner H. *GNAS* locus and pseudohypoparathyroidism. *Horm Res* 2005,63:65-
- Lynch MJ, Baillie GS, Houslay MD. cAMP-specific phosphodiesterase-4D5 (*PDE4D5*) provides a paradigm for understanding the unique non-redundant roles that *PDE4* isoforms play in shaping compartmentalized cAMP cell signalling. *Biochemical Society transactions* 2007,35:938-941
- Persani L, Lania A, Alberti L, Romoli R, Mantovani G, Filetti S, Spada A, Conti M. Induction of specific phosphodiesterase isoforms by constitutive activation of the cAMP pathway in autonomous thyroid adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2000,85:2872-2878
- Lee HJ, Wall B, Chen S. G-protein-coupled receptors and melanoma. *Pigment cell & melanoma research* 2008,21:415-428
- Lin JY, Fisher DE. Melanocyte biology and skin pigmentation. *Nature* 2007,445:843-850
- Weinstein LS, Shenker A, Gejman PV, Merino MJ, Friedman E, Spiegel AM. Activating mutations of the stimulatory G protein in the McCune-Albright syndrome. *N Engl J Med* 1991,325:1688-1695
- Horvath A, Stratakis CA. Carney complex and lentiginosis. *Pigment cell & melanoma research* 2009,22:580-587.
- Fraser CS, Rubio-Cabezas O, LittlechildJA, Ellard S, Hattersley A, Flanagan SE. Amino acid properties may be useful in predicting clinical outcome in patients with *Kir6.2* neonatal diabetes. *Eur J Endocrinol* 2012,167:417-421
- Mannikko R, Flanagan SE, Sim X, Segal D, Hussain K, Ellard S, Hattersley AT, Ashcroft FM. Mutations of the same conserved glutamate residue in *NBD2* sulfonylurea receptor 1 subunit of the KATP channel can result in either hyperinsulinism or neonatal diabetes. *Diabetes* 2011,60:1813-1822
- Silve C, Petrel C, Leroy C, Bruel H, Maller E, Rognan D, Ruat M. Delineating a Ca^{2+} binding pocket within the venus flytrap module of the human calcium-sensing receptor. *J Biol Chem* 2005,280:37917-37923

ENGLISH ISSUES

Burst fracture-dislocation of the C7 vertebra treated conservatively

A LONG FOLLOW-UP

¹KORRES DS; ¹NIKOLAOU VS; ²LYKOMYTROS VA; ³ANDREAKOS AG; ¹LAZARETTOS I;
¹CHYTAS D; ¹EFSTATHOPOULOS NE

¹2nd Orthopaedic Department Athens University, "Konstantopoulou" General Hospital, Nea Ionia, Athens, Greece

²Hippokration Hospital, Department of Orthopaedics, Aristotle University Medical School, Thessaloniki, Greece

³Orthopaedic Department of "Ag Anargyroi" Gen. Hospital Kifissia, Greece

ABSTRACT

We present the case of a 23 years old man who sustained a very unstable injury at the cervico-thoracic area without neurological symptoms.

This case was treated conservatively in a halo vest and had a very good final result. The persisting deformity obliged us to follow the patient in order to detect any signs of early onset myelopathy. In a 15 years period the patient remains asymptomatic

We discuss the problems related to this type of injuries and the necessity for an appropriate treatment, concluding that conservative treatment offers an acceptable alternative.

INTRODUCTION

Fracture-dislocations at the thoracocervical junction are not infrequent injuries representing 4.9 % in our series. These injuries represent a severe bony and ligamentous disruption making the area involved very unstable and complicated with a high percentage of neural element damage. It is well documented in the literature that open reduction and internal stabilization are needed for the majority of the cases, but this is done sometimes with a cost due to the potential for complications related to the surgery. The conservative treatment even if it is related to

longer hospitalization and limited activities of the patient is another alternative leading, if properly applied, to a satisfactory outcome. The cases we are reporting here are an example of successful conservative management of such an unstable injury.

CASE REPORT

A 23 years old young man was involved in a R.T.A. and was transferred to the local hospital where clinical and radiological evaluation revealed a craniocerebral injury and an injury concerning the C6-T1 levels without neurological involvement. Ten days later and following improvement from the craniocervical injury, the patient was transferred to our Spinal Unit, where a new evaluation including plain x-rays in AP, profile and oblique views confirmed the spinal lesion at the cervico-thoracic level (Fig. 1-2). CT-scan (Fig. 3) and MRI (Fig. 4) helped the clear understanding of the underlying pathology. The imaging of the cervico-thoracic junction revealed a subluxation of C6-C7, a burst fracture of C7, fractures on both sides of the posterior arch of C7 with forward slipping of the C7 vertebra, a compression fracture of the upper surface of T1 and fracture of the (Rt) transverse process. Soon after his admission a Halo vest was applied to secure any prevalent displacement and to reduce the fracture; the later was not achieved.

The patient was decided to be treated conservatively taking into consideration the fact that in spite of the severe instability and the displacement shown, no neurological involvement was present. The patient wore the halo for 5 months with a close follow-up. CT scans, with dynamic

Correspondence to:
Dimitrios Korres, Emeritus Professor of Orthopaedics,
University of Athens



Fig. 1. Lateral view shows no signs of fracture or fracture-dislocation



Fig. 2. Oblique view showing the dislocated posterior elements at C6-C7 and C7-T1

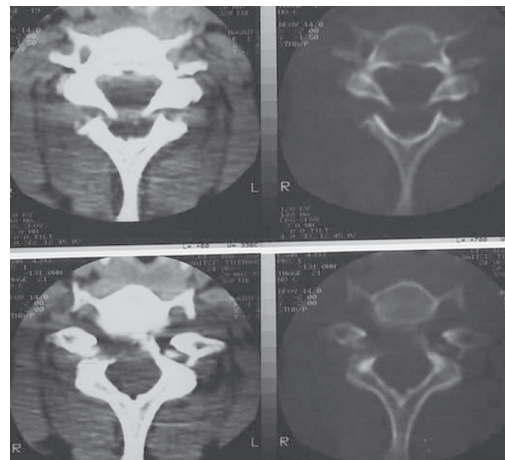


Fig. 3. CT scan showing the widening of the canal and the forward olisthesis of the above vertebra

x-ray views taken after removal of the halo-vest, showed complete fusion but persistent deformity; no signs of instability were detected. The patient had a normal function. A Miami type of collar was worn for an additional amount of six weeks and then the patient was free of any support.

The patient was regularly followed-up every two to three years and nowadays, every five years, with a clinical and radiological evaluation looking for any sign of late-onset myelopathy. Till now, 15 years after the sustained lesion, the patient is completely free of any symptoms.

DISCUSSION

Fracture-dislocation represents a very serious spinal injury as there is complicated in a high percentage with a spinal cord involvement. In our department, fracture-dislocations had a 75% neurological involvement either from the spinal cord or from neural roots (106 out of 142).¹ Fracture-dislocation at the cervico-thoracic area had a frequency of 4.9% (7 out of 142). Due to its nature this type of injury is unstable and a more aggressive approach should be in mind mainly because of the co-existence of severe neural involvement and due to that, five out of 7 were operated; all five were classified as ASIA A.

The fact that the patient was involved in a road traffic accident makes the interpretation of the exact mechanism of the injury difficult. The imagine evaluation provided us useful information regarding the mechanism of the injury which is a complex one as the degree of rotation, compressive forces and flexion could be responsible for the unilateral subluxation at C6-C7 level, the unilateral fracture of the transverse process of T1, the compression fracture at T1, the burst fracture of C7 and the anterior angulation at C7-T1 level respectively.

The initial AP and lateral x-rays were not helpful in detecting the lesions (Fig. 1). Oblique films were very useful (Fig. 2) as were the CT scan (Fig. 3) and the reconstruction imaging. The MRI showed clearly the soft tissue status and more precisely the spinal cord's one (Fig. 4)

The problem of local kyphosis at the cervico-thoracic area is stress by others² because of the danger of reduction of the spinal canal superficial area and its subsequent narrowing which can lead to myelopathy. In our case the narrowing of the spinal canal was avoided because of the fractured posterior arch of the C7, that fact increased the antero-posterior canal dimension^{3,4} and had a result in the integrity of the spinal cord. However, we have to follow closely the patient in order to early detect any pathological alteration.

The treatment of those unstable injuries is mainly operative in order to decompress from any pressure applied to the neural elements and stabilize the area involved with an anterior, posterior or 360° spinal fusion.^{5,6} The approach is related to the fracture's picture.

It is mentioned that if the lesion of the spinal cord is not a complete one or if there is no neural element involvement and the operation can be performed soon after the injury, then an open intervention is justified.⁷ Also, Marshal *et al*⁸ referred to the high percentage of complications that occurred in patients undergoing immediate surgery. The type of lesion, the bony and ligamentous elements that have been sustained is an indication for the progress of an injury; pure dislocations are rarely consolidated and healed, while the presence of multiple bony fragments can easily accelerate a spontaneous fusion and stability of the affected area.

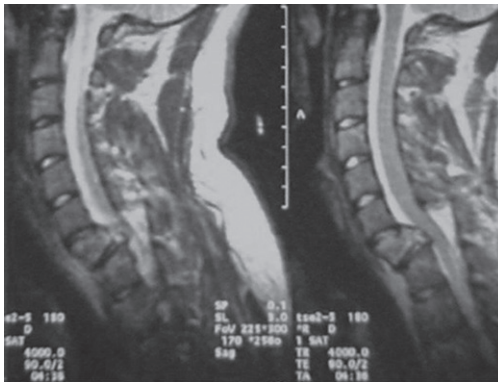


Fig. 4. Initial MRI showing the burst fracture of C7 with angulation and olisthesis. The spinal cord is in contact with the bony prominence but no pathologic signal is visible



Fig. 5. MRI 15 years after the injury. The deformity is still present and the spinal cord shows no pathologic signal

In our case one could proceed with a 360° fusion as we did in other cases, but the fact that the patient was neurologically intact in a very unstable environment could highly jeopardize the patient's safety. So, we decided to treat the patient conservatively in a halo vest. The young man tolerated very well the halo vest and followed strictly the instructions given to him. At 15 years now, clinical examination is normal and the patient has a painless and slightly reduced neck range of movement. The MRI showed no abnormalities in the spinal cord (Fig. 5), while dynamic views demonstrated the acquired stability of the involved area with trivial alteration to the proximal intervertebral spaces.

CONCLUSION

Although operative treatment is believed to be the standard mode of management of a cervico-thoracic fracture-dislocation, conservative treatment of these unstable injuries is an acceptable alternative. The indications for conservative treatment are based on the pattern of fracture-dislocation and the potential of spontaneous fusion in a deformed but accepted position which permit to conserve the integrity of the spinal cord and the roots. The desired good results seem to be related to a properly applied protocol and the obedience of the patients to the instructions given to them.

REFERENCES

1. Korres DS 1999 THE CERVICAL SPINE. Traumatology and Pathology. Chap 4, pp 51-59 Ed by Litsas Medical Editions.
2. Sapkas et al (1999) Operative treatment of unstable injuries of the cervicothoracic junction. Eur Spine J. Vol 8 (4), pp 279-283.
3. Merianos F et al (1992) Decompression injuries of the lower cervical spine. 3rd Common Meeting of the CSRS. Abstract book. page 15. 1992.
4. Amin Amit, Saifuddin Asif (2005). Fractures and dislocations of the cervicothoracic junction. J Spinal Disorders and Techniques. Vol 18 (6), pp 499-505).
5. Chutkan NB, Tuttle JA (2013) Cervicothoracic fractures and dislocations. In Decision making in spinal care. Ed by Anderson DG and Vaccaro AR. Chap 9 pp:61-65. Thieme Medical Publishers Inc.
6. Schmidt-Rohling B, Nossek M, Knobe M, Das M (2008) Combined approach for a locked unilateral facet fracture-dislocation of the cervicothoracic junction ACTA Orthop Belgica 74. 875-880.
7. Evans DK (1983) Dislocations at the cervicothoracic junction. J Bone and Joint Surg 65-B, No 2:124-127
8. Marshall LF, Knowlton S, Garfin SR (1987) Deterioration following spinal cord injury: a multicenter study. Journal of Neurosurgery 1987: 66: 400-404.

Spine Surgery at the Penteli Children's Hospital from its foundation until nowadays

MARKATOS K; PETRA M; KORRES D; ANDROUTSOS G; NIKOLAOU V; EFSTATHOPOULOS N; HAGER I

2nd Orthopaedics Department of the University of Athens Medical School, History of Medicine Department, Medical School of the University of Athens, Orthopaedics Department, Penteli 's Children 's Hospital

SUMMARY

The aim of this paper is the presentation of Spine Surgery at the Penteli Children's Hospital from its foundation until nowadays. Special reference is made to surgeons, surgical techniques, anaesthesiologists, methods of anaesthesia and to milestones which introduced novelties in Greece. In addition, special reference is made to the scientific work coming from that hospital (papers and publications in international journals). Eventually, it seems that the level of Spine Surgery in that hospital follows the international standards and it is equally high.

INTRODUCTION

The aim of this paper is the presentation and historical estimation of Spine Surgery at the Penteli Children's Hospital from 1957 until nowadays. In this attempt the foundation and evolution of the hospital, the cases and materials used and the surgeons who operated are presented. Unfortunately, the hospital record, which would be an invaluable source, has been mostly destroyed. Nevertheless, the operating room archives, where this research was based, are intact and so is the historical record of the hospital itself.

THE HOSPITAL

Penteli Children's Hospital was founded and its construction began in 1935. Nevertheless, the circumstances at

the time, World War II and the following years delayed its completion significantly. The hospital became operational at 1957 as an orthopaedics-oriented institution as part of the Patriotic Institute for Social Welfare and Understanding (PISWU) with the assistance of UNICEF.^{1,2}

In the beginning, Chr. Chrysanthakis became head of the medical service and after him K. Kamberoglou followed. At 1981, the hospital became part of the public sector and N. Mariakakis was appointed as head of the Orthopaedics Department, until 1985 when the hospital became part of the National Healthcare System and D. Demetriades was appointed as head of the Orthopaedics Department. The latter remained head of the Department until 2008 when the current head, J. Hager, succeeded him. From the early 60s the 2nd Orthopaedics Department became operational under A. Arzimanoglou until 1967 when P. Smyrnis succeeded him. The latter was succeeded by X. Skevis for a short time until the abolition of the 2nd Orthopaedics Department due to lack of children's tuberculosis at the time.²

The institution began in 1957 as an orthopaedics-oriented hospital with four wings and 240 beds. Later a Surgery Department was established. In 1981 it became a public hospital, it had 2 Orthopaedics wings with 120 beds, a Surgery wing and a wing for the children of PISWU. The latter was abolished in 1983 and in this wing the admittance Department was deployed. With the inauguration of the National Healthcare System, this institution became a Children's Hospital with 160 beds, 30 of which belonged to the Orthopaedics Department. Later this number was diminished to 22 with the inauguration of the Neurology Department. In the hospital, very remarkable Orthopaedic

Correspondence to:
Konstantinos Markatos
Email: gerkremer@yahoo.gr

Table
Surgeons and number of spine operations at the
Penteli's Children's Hospital

SURGEONS	OPERATIONS
1958 - CHRYSANTHAKIS	2
1958 - KAMBEROGLOU	28
1958 - ARZIMANOGLOU	19
1959 - LEONIDIS	7
1959 - SMYRNIS	46
1961 - MARIAKAKIS	20
1973 - GIANNESTRAS	2
1985 - DEMETRIADES	299
1985 - ANTONIOU	25
1982 - HAGER	89
OTHERS	42
TOTAL	554

Surgeons provided their services and the treatment of spine disease and deformities was one of the main specialties.¹

SPINE SURGERY AT THE HOSPITAL

From the cases treated in the hospital, spine deformities were regarded as a major priority since the very beginning. The first Spine operation was performed in 1958 by Chr. Chrysanthakis and concerned a posterior T3-L1 fusion with a left tibial autograft. Since then, and until 2011, 554 spine operations have been performed with the participation of 121 surgeons, mainly Orthopaedic surgeons, but also general surgeons, thorax surgeons and neurosurgeons. Table shows the number of operations per surgeon. In addition, the participation of 54 residents is recorded with 7 operations each in average.¹

The most prominent anaesthesiologists were George Symeonidis since 1957, Karolina Hadjidou since 1965, Christos Zahariadis since 1970, Demetra Pappa since 1985 and Stavros Livanios from 2000 to 2012. The anaesthesia methods concern general anaesthesia with pentothal and ether from 1958, general anaesthesia with endotracheal intubation from 1960, and general anaesthesia with controlled hypotension from 1973. As far as controlled hypotension is concerned, this was accomplished with Alfona in the beginning, later with nitroprusside and since 1993 a combination of drugs with reference to the depth of the anaesthesia.¹

The most remarkable landmarks in the technique evolution are:

1. As mentioned the first spine operation was performed in 1958 on a 14-year-old patient with idiopathic scoliosis by Chr. Chrysanthakis and concerned posterior fusion T3-L1 with left tibial autograft¹
2. Since 1959 the Hibbs technique was used which concerns the use of iliac autografts for the fusion¹

3. In 1973 a hump plasty was performed by Pan. Smyrnis with coast excision from the right hemithorax¹
4. At the same year (1973) the first fusion with the Harrington rod was made in a 15-year-old patient with idiopathic scoliosis. The operation was performed by Nicholas Giannestras, professor of the University of Cincinnati, U.S.A. with the assistance of Smyrnis and Tsimboulis^{1,2,3,4}
5. In 1985 a T2-L3 posterior fusion was made with the use of Harrington rod, Luque instrumentation and wiring. The operation was performed by Demetriades, Antoniou Hager and Kanter. This was the first spine operation in the hospital under the National Healthcare System regime¹
6. In 1992 a posterior T2-L2 fusion in a patient of 13,5-year-old with scoliosis due to ganglioneuroma was performed by Demetriades *et al.* and the IZOLA system with transpedicular screws was used for the first time in this hospital¹
7. Since 1985 in many spine deformities, prior to posterior fusion, an anterior release with discectomies or osteotomies was performed. Since then many deformities concern patients with neuromuscular disorders¹
8. Since 1985 the Stagnara wake up test was used for neural observation. Since 1999, the somatosensory potential monitoring was used and from 2004 until today the somatosensory and motor-evoked potential monitoring has been used¹
9. In 2007 a cell saver autotransfusion system was first used¹

OTHER ACTIVITIES AND THE ROLE OF NICHOLAS GIANNESTRAS

At this point, a special reference to the contribution of Nicholas Giannestras (1909-1978) to spine surgery in this hospital in particular and in Greece in general is in order. As he was already a distinguished professor of Orthopaedics in the U.S.A., (clinical professor of Orthopaedics at the University of Cincinnati, with many publications, as well as a chairman in the Foot and Ankle of the AAOS) he visited the hospital and under his supervision or by himself the first posterior fusions with the Harrington rod were performed.^{2,5}

In addition, with his initiative, in 1974 the first spine convention which bears his name was held in Greece and since then it is held every year.²

Finally, it must be noted that, according to Panagiotis Smyrnis, in 1974-75 the first school screening for spine deformities was organized by Orthopaedic surgeons of the hospital, something that had already begun sporadically in the U.S.A.^{2,4}

SCIENTIFIC CONTRIBUTION

From the Orthopaedics Department of this hospital, a remarkable scientific and writing activity has been recorded. Panagiotis Smyrnis published the experience of the first school screening in Greece in his paper in JBJS (Br) titled: "School screening for scoliosis in Athens"⁶ in 1979 and in 1987 in KAT Hospital with his paper in Orthopaedics titled:

"Idiopathic scoliosis: characteristics and epidemiology"⁷. N. Mariakakis published his Ph.D. thesis in 1980 titled: "Contribution to Spine Surgery for scoliosis with the Harrington Technique"³. Finally Demetriades and Hager presented their experience in several publications in distinguished journals and many speeches in conventions.^{8,9,10}

CONCLUSION

To sum up, it is obvious that the Penteli's Children's Hospital is from its beginning in a high level with many and remarkable Orthopaedic Surgeons who specialize in this discipline and with spinal deformities in particular (scoliosis, kyphosis etc). This particular institution has a history of more than 50 years with a big number of operations and experience to show. It seems that it has always been up-to-date with international standards as far as spine surgery is concerned. So it is fair to say that it is a reference center for spine surgery in Greece and internationally and it provides health services of the highest level.

REFERENCES

1. Πετρά Μ., Χάγερ Ι.: Η Χειρουργική της Σπονδυλικής Στήλης στο νοσοκομείο Παίδων Πεντέλης: Αναδρομή 1957-2011. Ομιλία στο συνέδριο Σπονδυλικής Στήλης "Γιαννέστρος- Σμυρνής", 2011
2. Βαρβαρούσης Α.: Ιστορία της Ορθοπαιδικής από την αρχαιότητα μέχρι σήμερα. σελ. 439-442. Επιστημονικές Εκδόσεις Παρισιάνου Α.Ε., Αθήνα 2001
3. Μαριακάκης Ν.: Συμβολή εις την χειρουργικήν θεραπείαν της σκολιώσεως δια της μεθόδου Harrington, διδακτορική διατριβή, Αθήνα 1980
4. Καμπέρογλου Κ.: Η Ορθοπαιδική Κλινική στο ΠΙΚΠΑ. Acta Orth Traum Hell, vol. 48, 4:63 (1997)
5. Nicholas J. Giannestras, M.D., 1909-1978 J Bone Joint Surg Am, 01;61(3):472 (1979)
6. Smyrnis PN et al: School screening for scoliosis in Athens JBJS Br, vol.61:2, 215-217
7. Smyrnis PN et al: Idiopathic scoliosis: characteristics and epidemiology. Orthopedics. 1987 Jun;10(6):921-6.
8. Magnisalis EA et al: Analysis of a retrieved Isola spinal system fractured in service. J Biomed Mater Res B Appl Biomater. 15;64(1):6-12.
9. Krallis P et al: Hybrid instrumentation for correction of adolescent idiopathic scoliosis. Acta Orthop Belg. 78(1):94-9.
10. Priftis KN et al: Effects of bracing on lung function in idiopathic juvenile kyphosis. Pediatr Pulmonol. 35(2):83-6.

Quadricepsplasty for stiff knee

A PATIENT SERIES STUDY AND DEVELOPMENT OF A SURGICAL TECHNIQUE ALGORITHM WITH ARTHROSCOPIC ASSISTANCE

*Laboratory for the Research of Musculoskeletal System
Medical School, University of Athens, Greece*

¹I. K. TRIANTAFYLLOPOULOS MD, MSCI, PHD, FEBOT, ²CH. K. KYRIAKOPOULOS, MD, MSCI,
³I. M. NIKOLOPOULOS, MD, MSCI, ⁴G. GRAMMATOPOULOS, MD, ⁵N. A. PAPAIOANNOU, MD, PHD

¹Lecturer in Orthopaedics, Medical School, University of Athens, ²Orthopaedic Surgeon, KAT Hospital, ³Orthopaedic Surgeon, ⁴Orthopaedic Resident, KAT Hospital, ⁵Asst. Prof. Orthopaedics, Medical School, University of Athens

ABSTRACT

Aim

Quadricepsplasty is a method for improving the range of motion of a rigid or stiff knee. Various surgical techniques have been described with different outcomes and complications. The aim of this study is to present an arthroscopically assisted surgical technique for quadricepsplasty with specific surgical steps for treating stiff knee due to extensor contracture. We present our short series of three patients and we review the literature with all the available techniques and their modifications.

Patients and Method

We treated three patients with arthroscopically assisted quadricepsplasty for chronic stiff knees. Certain surgical techniques were followed as an anatomy based algorithm was applied. The first patient was an 18-year-old female with stiff left knee, due to proximal femoral focal defect and femoral lengthening. The second patient was a 12-year-old female with bilateral knee stiffness due to vaccination that induced atrophic adipose degeneration of both quadriceps. The third patient was a 25-year-old male with a stiff left knee and a history of ipsilateral hip arthrodesis due to poliomyelitis and left femur lengthening due to leg length discrepancy. All three patients have been followed up for five years postoperatively.

Results

In the first case, the immediate postoperative range of motion (ROM) was 0-150° and five years later the ROM remained 10-110°. In the second case, the immediate post-

operative ROM was 0-130° and five years later remained 20-100°. In the third case, the immediate postoperative ROM was 0-90° and five years later remained 0-90°.

Conclusion

Quadricepsplasty when combined with knee arthroscopy and when based on anatomy algorithm surgical steps, results to satisfactory outcomes for the treatment of stiff knees.

Keywords: *stiff knee, quadricepsplasty, extensor mechanism stiffness*

INTRODUCTION

A stiff knee is a complex and hard to treat condition that restricts normal gait and daily activities and has painful consequences in the life quality of the patient.¹

The most common treatment method for a stiff knee, due to extensor mechanism contracture, is quadricepsplasty as had been previously described by Thompson and Jude. Later, many modifications of these two techniques have also been developed. However, all these methods are associated with a number of major complications such as: severe deficiency of the extensor mechanism of the knee with extension deficit and development of infection due to large exposures.²⁻⁵ This study presents quadricepsplasty technique, as a mainly modification of the Thompson's method, assisted by knee arthroscopy and based on an anatomically oriented algorithm. With arthroscopy intervention, all intra-articular adhesions are released as well as the contracted parapatellar retinacula. The open surgical technique follows certain steps based on a topographic anatomy algorithm that helps surgeon to treat meticulously all tissues involved. We treated three cases with stiff knee and extensor mechanism contracture. Also, we show our outcomes as well as we discuss the current literature.

Correspondence to:

Ioannis Triantafyllopoulos MD, MSc, PhD

Laboratory of Research of the Musculoskeletal System

Tel: +30 210 6124007, +30 693766639, Email: sportdoc@otenet.gr

Table. Results of active range of motion improvement

	Preoperatively	3 months postoperatively	3 years postoperatively
Patient 1	0-10°	0-90°	10-130°
Patient 2	0°	0-100°	20-100°
Patient 3	0-10°	0-90°	10-90°

PATIENTS AND METHODS

During the period 2009 – 2010, three patients with stiff knee and extensor mechanism contracture underwent quadricepsplasty. The average age of patients was twenty years old (12-30), while the time of postoperative follow up was five years. **The first case** was a 18-year-old female with a history of proximal femoral focal defect (PFFD) treated with leg lengthening techniques that achieved an overall leg length of 8 cm at the age of 16 years. However, stiffness of the involved left knee, with a range of motion (ROM) 0-10°, was developed. **The second case** was a 12-year-old female with a history of premature birth. During her hospitalization in incubator, she received intramuscular injections in the quadriceps of both femur (there is an incomplete history from her parents about the type of the injected formulation: corticoid, antibiotics, anti-inflammatory - analgesic, vaccination, etc.), which caused muscle atrophy and contraction. The female at her early childhood developed quadriceps muscle contracture especially on her right femur. At the age of three she was admitted at a Children's Hospital for quadricepsplasty, but as she was getting older she developed again extensor mechanism contracture and stiff knees especially on her right side. The right knee was fixed in extension whereas her left one had a ROM 0-90° and was left untreated. MRI scan of her right thigh and knee revealed fat atrophy of the major part of quadriceps and mainly of vastus intermedius muscle. **The third case** was a 30-year-old male with a history of arthrodesis of the left hip due to poliomyelitis. At the end of his skeletal maturation, the patient underwent distraction osteogenesis of his left leg for leg length discrepancy. After this operation his left knee became stiff with ROM 0-10°.

SURGICAL TECHNIQUE AND PHYSIOTHERAPY PROTOCOL

Patient was in supine position. Combined general anesthesia and epidural catheter were applied. Appropriate antibiotics were administered preoperatively and continued two days postoperatively. Tourniquet cuff was never used for two main reasons: (a) meticulous bleeding control and post-operative hematoma prevention were necessary to avoid postoperative scar tissue formation and contraction development, and (b) access to the full length of the quadriceps was required, as proximal detachment of the muscle bellies was necessary for a good outcome.

A. Knee arthroscopy

Knee arthroscopy was initially performed for three main reasons: (a) cartilage inspection and evaluation, (b) intra-

articular adhesions release, and (c) contracted patellar retinacula release. To the authors, arthroscopic release of adhesions and retinacula is less invasive, easier, safer and a quicker method than performing arthrotomy. Thus, the risk of complications is less than in arthrotomy techniques.

B. Open surgery

The location of the main incision varies and preoperatively the surgeon must carefully draw lines according to the involved tissues. Criteria for the location of the incision are: (a) the position of any previous surgical scars, (b) the contracture tissue locations (reticular ligaments, quadriceps tendon, quadriceps muscle bellies, iliotibial band).

During surgery certain steps are followed:

- 1) Detachment of rectus femoris muscle from vastus intermedius muscle (Fig. 1A). Vastus intermedius muscle is usually contracted and firmly attached to femoral bone and is the main reason of stiffness (Fig. 1B). Thus, vastus intermedius is totally removed off the bone but there is special consideration for the periosteum not to be detached. Periosteum should be left intact because postoperatively it will allow normal sliding of remained rectus femoris over the femoral bone.
- 2) Release of the iliotibial band and elongation of it with a Z-plasty. Closure of the Z-plasty with sutures is reserved until the end of the surgery to adjust the tightening of the iliotibial band.
- 3) Release of parapatellar reticular ligaments with blind cuts longitudinally to the lateral edges of the patella. The surgeon should be very cautious not to penetrate the articular synovium of the knee.
- 4) Release and detachment of all intramuscular tissue adhesions in quadriceps muscle bellies and heads, both distal and proximal, to ensure the best possible drift between them. The detachment requires knowledge of the anatomy of quadriceps and use of the surgeon's fingers (blunt dissection).
- 5) Elongation of contracted quadriceps tendon may be required with the use of V-Y plasty. The surgeon at the end of surgery decides this part of operation, after having preceded all the above steps described. However, V-Y plasty of the quadriceps tendon may lead to extension gap and therefore to a deficit in the active extension of the knee, on an average of five to ten degrees (Fig. 1C). Intraoperatively, controlled passive flexion is performed by the surgeon in order to assess the contracted tissues. Finally, meticulous hemostasis is required and two suction drains are inserted, one into the knee joint and the other

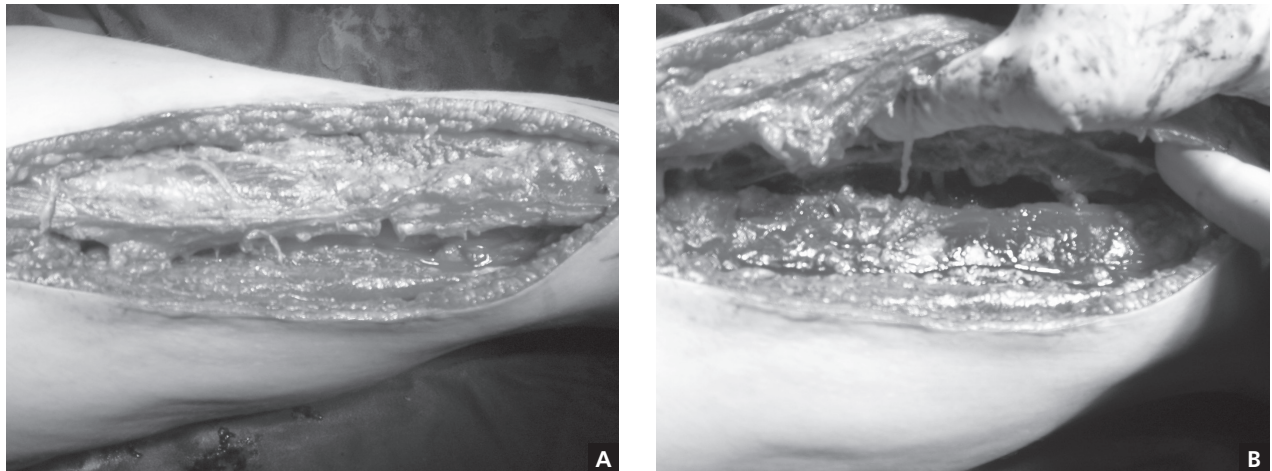


Figure 1. (A) Rectus femoris preparation. (B) Vastus intermedius detachment or removal (C) V-Y-plasty for rectus femoris elongation in order to improve knee flexion

among the intermuscular spaces. Compression with elastic bandage is applied to reduce free space, the leg is placed in 90-90° flexion (hip and knee flexion at 90 degrees) and ice therapy is applied.

C. Physiotherapy protocol

The patient returns to his room and under epidural anesthesia begins immediately passive physiotherapy using CPM machine (Continuous Passive Movement). The CPM machine is used daily for many hours and in the range of movement that the patient can tolerate. The patient remains in the hospital for at least three days for the control of postoperative pain with iv anti-inflammatories and pain killers and control of the hematoma with the use of ice.

The CPM machine will accompany the patient at home and will be used for two weeks. At the same time, the patient will gradually begin active exercises of the extensor mechanism and will walk using crutches, as soon as tolerated. The rehabilitation with physiotherapist will continue for at least one month, and then the patient will continue exercises in a gym with daily use of stationary bike, stretching and strengthening exercises. The patient should be encouraged to perform daily exercises and receive analgesic treatment if needed. Usually, the initial postoperative range of motion of knee decreases the first month due to the inflammatory reaction of the soft tissues (muscle elements). The patient is reassured and continues his program and gradually increases the range of motion within the next months.

RESULTS

In the first case, preoperative ROM was ranged between 0-10 degrees (Table). ROM increased immediately postoperatively at 0-150° but decreased after one week at 0-90°. At three months ROM remained at 0-90°, quadriceps atrophy and lack of full extension of 5° was noticed. At three years



follow up, there was still active extension deficit of 10°, passive full extension, active and passive flexion to 130°, and normal gait (Fig. 2A, 2B).

In the second case, preoperative ROM was ranged between 0-130°. At three months ROM was 0-100° and there was a deficit of active extension of 10°. At three years, the observation showed: active extension deficit was 20°, there was full passive extension, active and passive flexion to 100° and normal gait without limping (Fig.3A, 3B).

In the third case, the postoperative ROM was ranged 0-150°. At three months it was limited to 0-90°. At three years follow up, the knee range of motion remained at 0-90°, with 10° active extension deficit, full passive extension and normal gait.

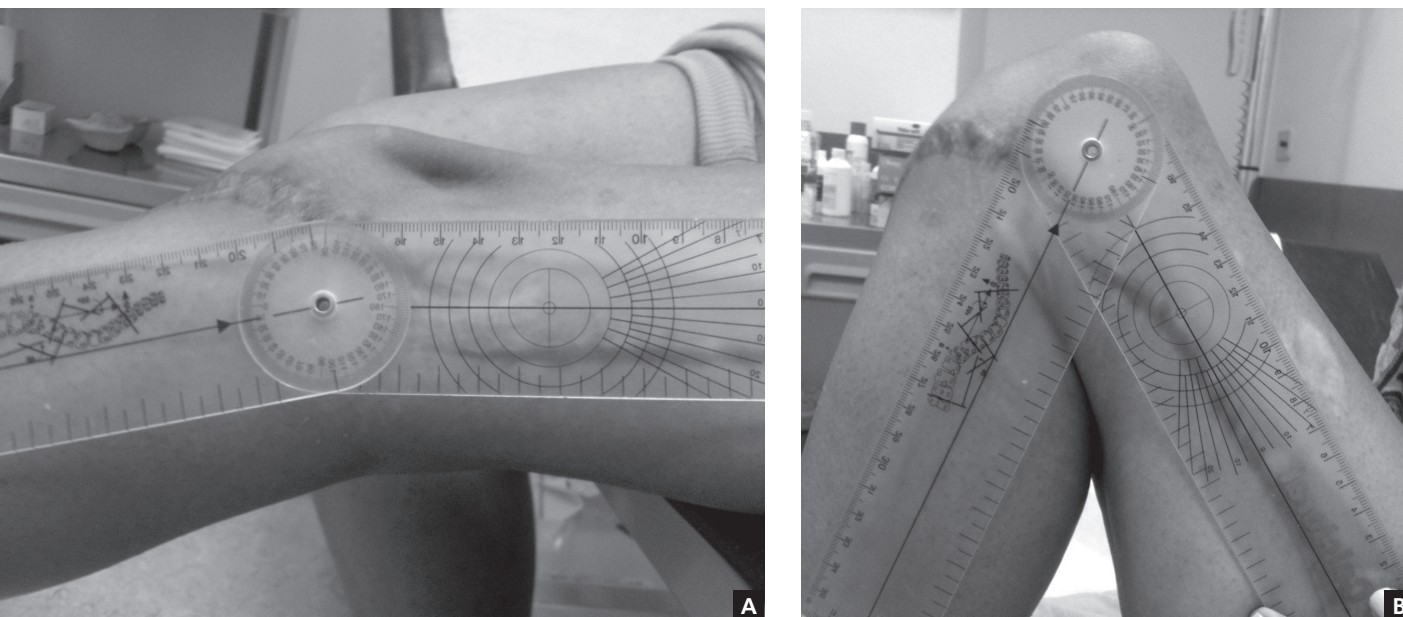


Figure 2. (A) Final active knee extension. (B) Final active knee flexion at 3 years follow-up of the first patient

DISCUSSION

In 1922, Bennett described the pathological anatomy of a stiff knee with extensor contracture.⁶ Patella was considered as the intrinsic part of the knee and quadriceps tendon as the extrinsic part of the knee, which are controlling extension mechanism. There is a dynamic interaction between these two components of the extensor mechanism of the knee and therefore, any pathology of one will affect the other.⁷ In classic literature there are four reasons of extensor mechanism malfunction⁵: (1) fibrous degeneration and adhesions formation between vastus medialis muscle, musculotendinous part of rectus femoris and suprapatellar bursa, (2) fibrous degeneration and adhesions formation between patella and femoral condyles (patellofemoral joint) or between femoral and tibial condyles (tibiofemoral joint), (3) fibrous adhesions formation and parapatellar retinacula contraction at the parapatellar lateral and medial gutters, (4) contraction, atrophy or fatty infiltration of rectus femoris muscle.

The common treatment methods of contracture in knee extensor mechanism contain: 1) a focused and intensive program of physiotherapy, 2) manipulation of knee under anesthesia, 3) knee arthroscopy for intra-articular release, and 4) quadricepsplasty. Quadricepsplasty as initially described by Thompson⁸ utilizes an anterior midline incision. Then a split of vastus lateralis and medialis muscles from the rectus femoris muscle is performed as far distal as to the insertion into the upper pole of patella. Then the vastus intermedius is recognized and split from rectus femoris. In case that vastus intermedius is contracted with adhesions, it is completely removed. However, rectus femoris muscle remains intact without any elongation procedure because of the high incidence of lag extension. A large number of authors have reported their results with this method.⁹⁻¹¹

Moore and colleagues in their study of nine patients that underwent quadricepsplasty for stiff knee after fracture of distal femur, demonstrated satisfactory results in eight patients with average flexion of 78°. However, six patients had extension deficit of 10°. Nicoll showed thirty patients with quadricepsplasty, with an average knee flexion of 68°. Three patients had a 5° extension deficit without previous rectus femoris lengthening and six patients had a large extension gap of 20°-40° after lengthening of the rectus femoris muscle.¹ Hesketh applying the same technique of quadricepsplasty in ten patients, had a very satisfactory result in flexion up to 100° and an active extension deficit 5° in two patients.⁹ Similar results from Kundu and colleagues with average flexion up to 98°.¹²

According to the literature, the modified Thompson's quadricepsplasty was described by Hahn and colleagues involving four steps: 1) medial and lateral parapatellar incision arthrolysis, 2) passive knee flexion is then performed and if there is still knee stiffness with flexion deficit, an antero-lateral or lateral incision is performed along the thigh for the release of all quadriceps adhesions, 3) transverse section of iliotibial band distally, 4) separation of vastus lateralis muscle from rectus femoris muscle and release of all adhesions down to their insertion into the patella, 5) separation of rectus femoris muscle from vastus medialis muscle and vastus intermedius muscle, 6) Z-plastic of rectus femoris muscle if there is still unsatisfactory flexion of the knee. Hahn and colleagues applied this technique to thirty stiff knees and showed an average improvement in flexion of 67.6° with an average ROM 0-113.5°.

In 1959, Judet presented an alternative method of quadricepsplasty.¹⁴ He described three consecutive stages. At the end of each one, the surgeon checks the knee flexion and attempts to increase it with passive flexion of the joint.

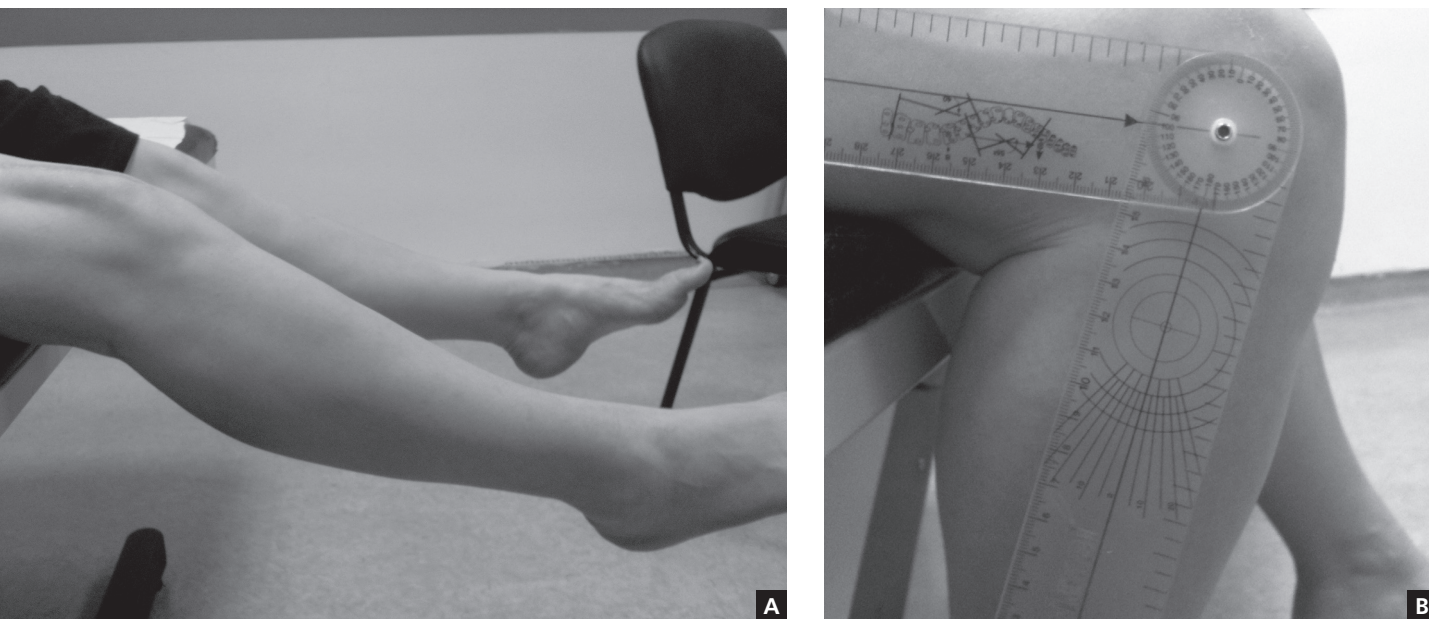


Figure 3. (A) Final active knee extension. (B) Final active knee flexion at 3 years follow-up of the second patient

Phase A: Through a medial parapatellar approach, release of all intra-articular and suprapatellar adhesions. A partial increase in knee flexion is gained.

Phase B: A long lateral incision is made from patella to the greater trochanter. Vastus lateralis muscle is detached from the linea aspera and meticulous hemostasis of the perforating veins is performed. Vastus intermedius is recognized and lifted extraperiosteally from the anterior and lateral surface of femur. If vastus intermedius is degenerated and ricnotic, it is totally removed. Passive flexion of the knee with manipulations is again performed and if there is still no satisfactory flexion, the surgeon performs the next phase.

Phase C: Proximal extension of the lateral incision is made as described by Watson - Jones in the hip area.^{14,15} Rectus femoris muscle is detached from its origin at the anterior inferior iliac spine to allow quadriceps transfer distally. Usually vastus medialis is not involved with adhesions. Judet applied the technique in 53 patients and increased the range of motion up to 100°. Many authors presented satisfactory results of Judet technique in stiff knees, improving ROM in most cases between 85°–115°.⁷

Palley¹⁰ was the first author who described a modified Jude quadricepsplasty. Medial and lateral parapatellar incisions are initially made and release of all intra-articular adhesions is performed. Through the medial incision, detachment and elevation of the medial collateral ligament are also performed. Then, release of rectus femoris is made instead of vastus lateralis muscle as it is done in the Judet's method. If there is still knee stiffness, release of vastus lateralis and detachment from linea aspera is performed. In this stage there is blood loss, so meticulous haemostasis of the penetrating veins is needed. Alici and colleagues presented a series of eleven patients with modified Judet's

quadricepsplasty with flexion improvement 70°–100°.¹⁶

Quadricepsplasty can be combined with knee arthroscopy for the release of intra-articular adhesions, and for some authors for the extra-articular adhesions of the quadriceps.¹⁷⁻²¹ In case of arthroscopic release of extra-articular adhesions medial and lateral parapatellar portals are utilized. The arthroscopic method has advantages because of the high risk of injury and complications that open method can have (damage of articular cartilage, fractures, rupture of patellar reticular ligaments, superficial and deep infections, significant blood loss, hematoma, algodystrophy syndromes, muscle weakness, etc). On the other side it is a technically demanding process, with higher cost and difficulties in releasing extensive and extra-articular adhesions.¹⁸

A key component of a satisfactory recovery is a targeted and strict physiotherapy protocol. It is extremely important to maintain postoperative flexion. Some authors suggest the hip - knee flexion 90° to 90° for 24-48 hours after surgery. Then passive movement of the knee with CPM for three weeks and gradually active assisted exercises are performed. Electrical muscle stimulation of the quadriceps and muscle strengthening exercises for at least six months are also useful.²²⁻²⁴ The physiotherapy program may be associated with post-operative analgesia (intravenously or orally), or even epidural analgesia.^{25,26} The physiotherapy program that was applied to our patients was based on the above described methods and adapted to each case.

Conclusively, our modified arthroscopic assisted Thompson's quadricepsplasty with the use of a topographic anatomy based algorithm for tissue release and followed by a special physiotherapy protocol, allows a less invasive, controlled, sequential release of intra-articular and extra-

articular adhesions leading to decreased risk of complications such as scarring formation, extension deficit, infection, hematoma and blood loss.

REFERENCES

1. Nicoll EA. Quadricepsplasty. *J Bone Joint Surg Br.* 1963;45: 483–490.
2. Daoud H, O'Farrell T, Cruess RL. Quadricepsplasty: the Judet technique and results of six cases. *J Bone Joint Surg [Br]* 1982;64-B:194-7.
3. Moore TJ, Harwin C, Green SA, Garland DE, Chandler RW. The results of quadricepsplasty on knee motion following femoral fractures. *J Trauma* 1987; 27: 49-51.
4. Bari MM, Shahidul I, Shetu NH. Judet's Quadricepsplasty for Extension Contracture of the Knee (Stiff Knee), *MOJ Orthopedics & Rheumatology*, 2015; 2 (6).
5. Daoud H, O'Farrell T, Cruess RL. Quadricepsplasty. The Judet technique and results of six cases. *J Bone Joint Surg Br.* 1982; 64(2):194-7.
6. Bennett GE. Lengthening of the quadriceps tendon. *J Bone Joint Surg* 1922; 4: 279–85.
7. Rose RE, Judet quadricepsplasty for extension contracture of the knee. *West Indian Med J.* 2005 Sep;54(4):238-41.
8. Thompson TC. Quadricepsplasty to improve knee function. *J Bone Joint Surg Br* 1944; 26: 366–79.
9. Hesketh KT. Experiences with the Thompson Quadricepsplasty. *J Bone Joint Surg Br* 1963; 45: 49–5.
10. Paley D. Knee extension contracture. *Principles of deformity correction.* Springer 2002; 563–569.
11. Pick RY. Quadricepsplasty: a review, case presentations, and discussion. *Clin Orthop* 1976; 120: 138–44.
12. Kundu ZS, Sangwan SS, Guliani G, Siwach RC, Kamboj P, Singh R. Thompson's quadricepsplasty for stiff knee. *Indian J Orthop.* 2007 Oct-Dec; 41(4): 390–394.
13. Hahn SB, Lee WS, Han DY. A modified Thompson Quadricepsplasty for the stiff knee. *J Bone Joint Surg Br* 2002; 82: 992–5.
14. Judet R. Mobilization of the stiff knee. *J Bone Joint Surg Br* 1959; 41: 856–62.
15. Hoppenfeld S, deBoer P. Surgical exposures in orthopaedics. The anatomic approach. Philadelphia, JB Lippincott 1984: 316–332.
16. Alici T, Buluç L, Tosun B, Sarlak AY. Modified Judet's quadricepsplasty for loss of knee flexion. *Knee.* 2006 Aug; 13(4):280-3. Epub 2006 May 2.
17. Pujol N, Boisrenoult P, Beaufils P. Post-traumatic knee stiffness: surgical techniques. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2015 Feb;101
18. Mandeep SD, Awadesh KP, Sameer A, Onkar NN. Extra articular arthroscopic release in post-traumatic stiff knees: a prospective study of endoscopic quadriceps and patellar release, *Acta Orthop Belg*, 2005;71:197-203
19. Steinfeld R, Torchia ME. Arthroscopically assisted percutaneous quadricepsplasty: a case report and description of a new technique. *Arthroscopy* 1998; 14:212-214.
20. Sprague NF III, O'Connor RL, Fox JM. Arthroscopic treatment of postoperative knee fibroarthrosis. *Clin Orthop* 1982;166:165-172.
21. Conti V. Arthroscopy in rehabilitation. *Orthop Clin North Am* 1979;10:709-711.
22. Warner JJ. The Judet quadricepsplasty for management of severe posttraumatic extension contracture of the knee. A report of a bilateral case and review of the literature. *Clin Orthop* 1990;256:169–73.
23. Merchan ECR, Myong C. Quadricepsplasty. The Judet Technique and results of 21 post-traumatic cases. *Orthopaedics* 1992; 15: 1081–5.
24. Bellemans J, Steenwerck XA, Brabants K, Victor J, Lemmens J, Fabry G. The Judet Quadricepsplasty: a retrospective analysis of 16 cases. *Acta Orthop Belg* 1996; 62: 79–82.
25. Saurabh Khakharia MD, Austin T. Fragomen MD, S. Robert Rozbruch MD, Limited Quadricepsplasty for Contracture during Femoral Lengthening. *Clin Orthop Relat Res* (2009) 467:2911–2917
26. Hosalkar HS, Jones S, Chowdhury M, Hartley J, Hill RA. Quadricepsplasty for knee stiffness after femoral lengthening in congenital short femur, *J Bone Joint Surg [Br]* 2003; 85-B: 261-4.

Acrodysostosis

Mutations in PRKAR1A and PDE4D genes

REVIEW OF THE LITERATURE

FRYSSIRA - KANIOURA HELENA

Associate Professor in Clinical Genetics, National and Kapodistrian University of Athens, Medical Genetics,
"Aghia Sophia Children's Hospital"

ABSTRACT

Context

Acrodysostosis is a rare skeletal dysplasia that is associated with multiple resistance to GPCR-signaling hormones in a subset of patients. Acrodysostosis is genetically heterogeneous since it results from heterozygous mutations in *PRKAR1A* or *PDE4D*, two key actors in the GPCR-cAMP-protein kinase A (PKA) pathway.

Objective

Dismember the genotypes and phenotypes of the acrodysostosis entity.

Patients and methods

Sixteen unrelated patients with acrodysostosis underwent a candidate-gene approach and were investigated for phenotypic features.

Results

All patients had heterozygous de novo mutations. Fourteen patients carried a *PRKAR1A* mutation (*PRKAR1A* patients), 5 each a novel *PRKAR1A* mutation (p.Q285R, p.G289E, p.A328V, p.R335L, p.Q372X), 9 the reported *PRKAR1A* p.R368X mutation; 2 patients harbored a mutation in *PDE4D* (*PDE4D* patients) (one novel mutation: p.A227S, one reported: p.E590A). All *PRKAR1A*, but none of the *PDE4D* mutated patients were resistant to PTH and TSH. Two *PRKAR1A* patients, each with a novel mutation, presented a specific pattern of brachydactyly. One *PDE4D* patient presented with acroskyphodysplasia. Additional

phenotypic differences included mental retardation in *PDE4D* patients. In addition, we report the presence of pigmented skin lesions in *PRKAR1A* and *PDE4D* patients, a feature not yet described in the acrodysostosis entity.

Conclusions

All *PRKAR1A* and *PDE4D* patients present similar bone dysplasia characterizing acrodysostosis. Intra-category and inter-phenotypic differences, including the presence of resistance to GPCR-cAMP signaling hormones in *PRKAR1A* but not *PDE4D* patients, indicate phenotype - genotype correlations and highlight the specific contributions of *PRKAR1A* and *PDE4D* in cAMP signaling in different tissues.

INTRODUCTION

Acrodysostosis (ADO), once called "syndrome of pug-nose and peripheral dysostosis"¹ or "syndrome of peripheral dysostosis, nasal hypoplasia and mental retardation"² and also known as Maroteaux-Malamut syndrome³, refers to a group of rare skeletal dysplasia that shares characteristic features including severe brachydactyly, facial dysostosis and nasal hypoplasia. In the early seventies, it was considered as a new clinical and radiological entity by Robinow *et al*⁴ and Giedion *et al*¹. The first reported cases of acrodysostosis were all sporadic.³⁻⁵ Subsequently, observations of familial acrodysostosis with apparent autosomal dominant (AD) inheritance were reported.⁶⁻¹⁰ However, these familial occurrences were based on phenotypic criteria and genetic inheritance of acrodysostosis has not yet been reported.

The literature describing acrodysostosis cases is confusing because upon review, some reported patients may have had other phenotypically related diseases, such as pseudohypoparathyroidism type Ia (PHPIa, MIM103580) or pseudopseudohypoparathyroidism (PPHP, MIM 612463), that share some features with acrodysostosis.¹¹⁻¹³ In addition, it has recently become clear that several phenotypic

Correspondence to:

Fryssira - Kanioura Helena

Associate Professor in Clinical Genetics, National and Kapodistrian University of Athens, Medical Genetics
"Aghia Sophia Children's Hospital", Thivon and Livadias, 11527, Athens
Tel.: 210746 7459, Email: efrysira@yahoo.gr

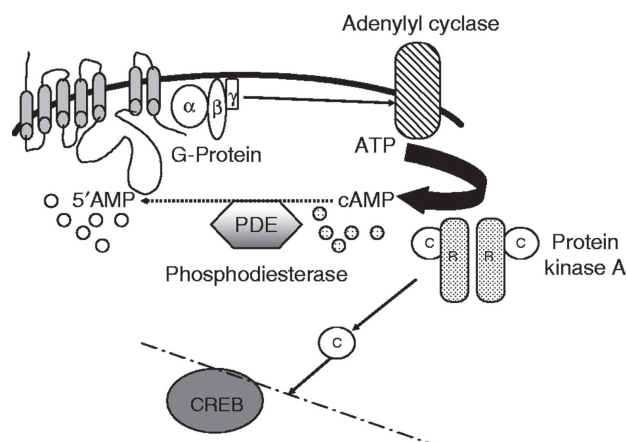


Figure 1. Phosphodiesterases in the cAMP pathway. The cAMP pathway mediates key processes. When the G-protein-coupled receptor is activated by an extracellular ligand, a conformational change occurs. The GSA subunit is released from the complex and binds to adenylyl cycles, which then catalyzes the conversion of ATP into cAMP. Elevation in intra-cellular cAMP levels leads to dissociation of the catalytic subunit from the regulatory subunit of the protein kinase A. The activated protein kinase A can then phosphorylate a series of targets that regulate downstream effector enzymes, ion channels, and activates the transcription of specific genes mediating cell growth and differentiation. Phosphodiesterases are key regulators of the cAMP pathway, as they are able to hydrolyze the cAMP to inactive 5' -AMP leading to inactivation cAMP pathway.

Abbreviations used: CREB: cAMP response element-binding protein; Camp: cyclic adenosine monophosphate; 5'-AMP: 5'-adenosine monophosphate

forms of acrodysostosis exist. A prominent question has been whether patients display or not abnormal mineral metabolism associated with resistance to PTH and/or resistance to other hormones that bind G-protein coupled receptors (GPCR) linked to Gsa, as observed in PHP1 a.¹⁴

In three unrelated patients affected with acrodysostosis and hormonal resistance (ADGHR) (OMIM #101800), we have recently identified the same heterozygous nonsense mutation p.Arg368X in the *PRKAR1A* gene encoding the cAMP-dependent protein kinase type Ia regulatory subunit protein.¹⁵ This mutation leads to a gain of function of this subunit and thus to a constitutive loss of function in protein kinase A (PKA), the most common effector system downstream of cAMP.¹⁶⁻¹⁸ This explains both the skeletal phenotype and the multi-hormonal resistance. This finding led to (1) the identification of the ADOHR syndrome, (2) the first description of a group of acrodysostosis based on genetic analysis and (3) the hypothesis of other genes in the cAMP signaling pathway as potential candidates for acrodysostosis genetics. Accordingly, mutations affecting *PDE4D* encoding phosphodiesterase 4D, a class IV cAMP specific PDE that hydrolyzes cAMP¹⁹, were recently reported in a subset of acrodysostotic patients (referred to as ADOP4 in the present manuscript).^{20,21} The current study reports the largest series of patients with acrodysostosis, allowing us to draw some phenotype-genotype correlations at the clinical, hormonal and radiological levels. Fourteen patients harbored a *PRKAR1A* mutation, and two had a *PDE4D* mutation. All *PRKAR1A* and *PDE4D* patients presented a similar dysostosis characterizing acrodysostosis. Three patients (two each with a novel *PRKAR1A* mutation, one with a *PDE4D* mutation) presented with a distinct skeletal feature. While all *PRKAR1A* patients were resistant to PTH and TSH, we found no evidence of hormonal resistance in *PDE4D* patients.

PATIENTS AND METHODS

Patients

Sixteen patients with acrodysostosis (ADO) were included in this study. Fourteen were western Europeans living in Belgium (1), France (4), Germany (3), Greece (1), Italy

(1), Spain (3), New Caledonia (1). One patient was from a mixed descent (western European and west African) and one patient from Polynesian descent, both living in France. Thirteen had not been reported before, while three (patients 1, 2, 3) were previously reported by our group.¹⁵

The patients were initially referred to the hospitals for the diagnosis of skeletal dysplasia at ages ranging from 2 to 24 years. None of the patients' families were related or lived in the same region and all cases were sporadic. Informed written consent was obtained from the patients and patient's parents (including the use of photographs of patients' faces) and controls for all studies.

Biochemical analysis

All biochemical measurements were performed at the referring centers using standard clinical laboratory procedures for electrolyte and hormone concentrations in blood and urine. Urinary cAMP was measured using the cAMP Biotrak Enzyme immunoassay (EIA) System (Amersham) as described¹⁵ for all patients except for 2 patients (6 and 10: for these patients, cAMP was measured using a radioimmunoassay from IBL).

Responses to PTH infusion

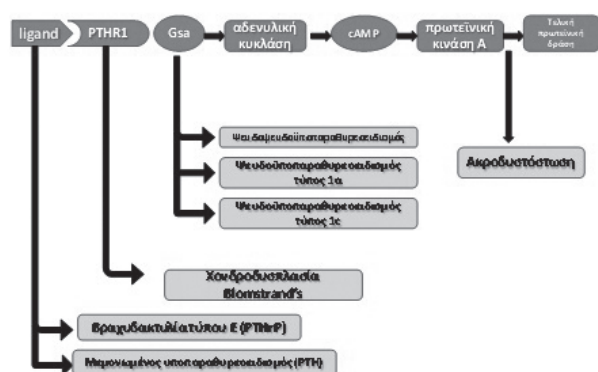
PTH infusion tests were previously reported for patients 1, 2, 3 and 6 controls.¹⁵ The PTH infusion test was performed on patient 16 as previously described.¹⁵

Sequence analysis

Genomic DNA and RNA were extracted from peripheral blood mononuclear cells using standard procedures. Intronic, and when required, exonic primers were used to amplify the exons and intron-exon junctions for *PRKAR1A* (NM 002734) (12 exons)¹⁵ and *PDE4D* (NM_00104631) (17 exons) (primers available on request). PGR products were analyzed by direct nucleotide sequence analysis.

RESULTS

The results are presented for the 16 patients including 3 reported in our initial publication.¹⁵ All patients (7 males, 9 females) had characteristic features of acrodysostosis



Silve C et al. Acrotyrosistosis. *Horm Metab Res* 2012; 44: 749–758

Figure 2. Genetic diseases which are connected with reduced signal in the PTHR1-Gsa-cAMP-PKA pathway

(ADO) including severe brachydactyly affecting metacarpals, metatarsals, and phalanges, with facial dysostosis and nasal hypoplasia (1, 4, 23–25) (see below). One patient (patient 16) was diagnosed as acrotyrosistosis. The patients' ages at the time of the study ranged from 3 to 26 years (Table 1 and 2).

Screening for *PRKAR1A* and *PDE4D* mutations

De novo missense mutations of *PRKAR1A* were identified in 14 patients, i.e. 11 in addition to the 3 previously reported.¹⁵ We found that 6/11 patients carried the recurrent heterozygous mutation p.R368X (c.1101C>T) in exon 11 of *PRKAR1A*. Each of the 5 other patients carried a novel variant, two variants localized in *PRKAR1A* exon 9 (c.854A>G / p.Q285R; c.866G>A / p.G289E) and three in exon 11 (c.9830T / p.A328V; c.1004G>T R335L; C.11140T, p.Q372X) (Table 1). The remaining two patients had no mutations in *PRKAR1A*. In one patient (patient 16) we identified a novel heterozygous missense variant in *PDE4D*, c.679G>T / p.A227S. The second patient (patient 15) carried the recently reported c. 1769A>C / p.E590A change (20) also in *PDE4D* at the heterozygous state. All *PRKAR1A* and *PDE4D* mutations were absent in the parents and/or siblings, as well as in 200 controls and available databases (data not shown).

Biochemical parameters and hormone values (Figure 1)

All 14 patients carrying a *PRKAR1A* mutation were resistant to PTH, as indicated by increased circulating PTH levels ranging from 70 to 296 pg/rnl (160±16, mean ± sem, n=14), higher than the upper limit range of PTH levels. In these patients, serum calcium was low (1 patient) or normal (13 patients). Serum phosphate was normal (4 patients) or increased (10 patients). Resistance to TSH was documented by increased TSH in 12/14 patients with normal or low thyroxine (T4) levels. Two patients had normal TSH levels. The 2 *PDE4D* mutated patients had normal serum calcium and thyroxine levels, but in contrast to *PRKAR1A*

mutated patients, normal serum phosphate, PTH and TSH

Cyclic AMP studies

We measured urinary cAMP levels, a marker of PTH effects on the renal proximal tubule, in 8/14 *PRKAR1A* patients and in 2/2 *PDE4D* patients, and plasma cAMP in 5/14 *PRKAR1A* patients and 1/2 *PDE4D* patients. The *PRKAR1A* patients had increased (7/8) or high normal (1/8) urinary cAMP concentrations. *PRKAR1A* patients had increased (4/5) or high normal (1/5) plasma cAMP concentrations. In contrast, basal urinary levels of cAMP were normal in the 2 *PDE4D* patients and plasma cAMP level was normal in the studied *PDE4D* patient.

A sharp rise in urinary cAMP after infusion of recombinant PTH, similar to that observed in controls, was observed in the patient with a *PDE4D* mutation. *PRKAR1A* patients also had a sharp rise in urinary cAMP after infusion of recombinant PTH, as previously reported.¹⁵

Features of patients with acrotyrosistosis

Most patients (11/14 *PRKAR1A* and 1/2 *PDE4D* patients) were born small for gestational age (Table 1). All 16 patients showed typical clinical and X-ray features of the facial and peripheral dysostosis characterizing acrotyrosistosis.^{1,4,23} (Table 1, Figures 3 and 4, and supplemental Figure 1). In all patients evaluated during childhood or adolescence except 2, bone age was advanced. The 6 patients who had reached their final height (patients 1, 2, 4, 11, 12 and 16) had severe short stature (mean -3.5 SD ranging from -2.9 to -4.6). There were, however, a few inter-category and inter-individual differences in the skeletal phenotype: the maxillo-nasal hypoplasia with flattening of nasal ridge was more severe in the two patients carrying the *PDE4D* mutations compared to patients with *PRKAR1A* mutations (Figure 3, and supplemental Figure 1).² A similarly severe and symmetric defect of all tubular bones of hands and feet (except for the big toe) was present in all *PRKAR1A* and *PDE4D* patients except two (patients 11 and 12), who each carried a novel *PRKAR1A* mutation (Table 1, Figure 4 and supplemental Figure 1).³ All *PRKAR1A* and *PDE4D* patients presented cone shaped epiphyses of the hands and feet (Table 1, Figure 4). Patient 10 who had a novel *PRKAR1A* mutation also had early fusion of the elbow (not shown).⁴ Loss of widening of the lumbar inter-pedunculate distance in the cephalo-caudal direction was frequently observed in *PRKAR1A*, and not present in the two *PDE4D* patients (Table 1). Patient 16 carrying a *PDE4D* mutation was originally diagnosed as acrotyrosistosis (Table 1).

Additional clinical, biochemical and radiological features (Table 2)

While both patients with a *PDE4D* mutation presented with mental retardation, none of the *PRKAR1A* patients did. However, eight of the *PRKAR1A* patients showed some behavioral disorders and/or difficulties at school. Body mass index (BMI) was low in 3 patients, normal or

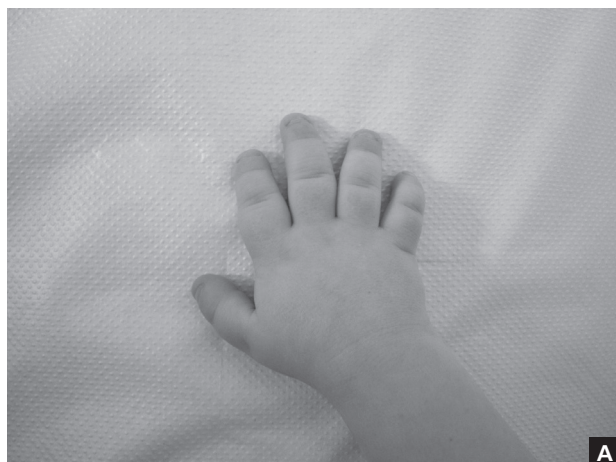


Figure 1a and 1b. Brachydactyly of hand and foot in a patient with Acrodysostosis

high normal in 8 patients, and increased in 6, including one *PDE4D* patient. Nine patients exhibited pigmented skin lesions, including one *PDE4D* patient (Table 2 and supplemental Figure 2). Epicanthus folds were common among the *PRKAR1A* patients as well as in the two *PDE4D* patients (Table 2). Among the 7 male *PRKAR1A* patients (the two *PDE4D* patients were female), bilateral cryptorchidism was present in 2 and absent in 5. Tanner stage in female *PRKAR1A* and *PDE4D* patients were in accordance with age; onset of menarche was within the normal range, with regular cycles in 2 patients and irregular in 2 patients. The 3 adult female patients had slightly increased LH and/or FSH levels (Table 2). Patient 3 gave birth to a non-affected child.

Other developmental defects observed each in only one patient are summarized in Table 2 and comprise right renal and bilateral vas deferens agenesis (patient 1)¹⁵, bilateral 2-3 toe syndactyly (patient 7), dysplasia of both hips and dental defects (patient 8), increased size of the jaw with severe malocclusion (patient 9), scoliosis (patients 6, 10 and 15) and delayed tooth eruption/hypodontia (patients 12, 13 and 16).

DISCUSSION

Among 16 patients having acrodysostosis, 14 harbored a *PRKAR1A* mutation, and 2 a *PDE4D* mutation. While all 16 *PRKAR1A* and *PDE4D* patients presented acrodysostosis features, only the 14 patients harboring a *PRKAR1A* mutation expressed resistance to PTH and TSH.

The patients present a general shortening of metacarpals and metatarsals and/or phalanges, characterizing brachydactyly type E (BDE).²⁷ A major characteristic of the BDE observed in acrodysostosis is the severity of the bone defect with advanced skeletal maturation of tubular bones of the hands and feet.^{1,4} These bones follow a particular pattern of development, since their shape and growth depend on endochondral ossification, a process highly regulated by ligand-receptor interactions between PTHrP and PTHR1.^{27,28} Activation of PTHR1 facilitates the continuous proliferation of chondrocytes in the growth

plate, and postpones their programmed differentiation into hypertrophic chondrocytes.³⁰ Conversely, inhibition of this pathway accelerates the normal differentiation process of growth plate chondrocytes, and leads to advanced skeletal maturation, as observed in Blomstrand chondrodysplasia, caused by PTHR1 loss of function mutations.²⁸ PTHR1 belongs to the group B of the GPCR families, and signals mainly through the Gsα-cAMP-PKA pathway.³⁰ Thus, we propose that most of the skeletal abnormalities in acrodysostosis are likely to result from the impairment in PKA activation by PTHrP due to *PRKAR1A* or *PDE4D* mutations. In this context, loss of function mutations in *PTH1H*, the gene coding PTHrP, have been identified in autosomal-dominant BDE with short stature.^{30,31} Because the disease affects the ligand PTHrP, resistance to hormones is not expected, and has not been reported yet.

PTHR1 not only mediates the pleiotropic paracrine effects of PTHrP, but the endocrine actions of PTH in kidney and bone, through the activation of the Gsα-cAMP-PKA signaling pathway shared by numerous agonists.²⁹ In ADOHR, the genetic defect that affects *PRKAR1A* and PKA activity, the most common downstream effector of cAMP, results in a broad phenotype of GPCR- Gsα-cAMP-PKA resistance, causing the skeletal dysostosis and hormonal resistance. This phenotype is broadly reminiscent of pseudohypoparathyroidism type 1A^{14,32} where maternally inherited loss of function in *GNAS*, the post-receptor regulator of the GPCR-Gsα-cAMP pathway, results in resistance to PTH and TSH and in a somewhat comparable skeletal dysplasia (in PHP Ia the BDE is variable, usually limited to the 4th and 5th metacarpals, phalangeal shortening is generally mild or absent and the bone dysplasia is usually not present at birth or in early childhood).^{14,25}

Basal urinary cAMP, a key marker of PTH effects on the renal proximal tubule³³, was normal in the two *PDE4D* mutated patients. This normal cAMP levels under baseline conditions measured in *PDE4D* patients is in agreement with the absence of a defect in PDE function in this tissue. This, together with the normal PTH levels in the presence

Table 1 - Clinical and radiological features of 16 patients with Acrodysostosis
SGA= small for gestational age

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Sex	M	F	M	F	F	F	M	F	M	M	M	F	M	F	F	F
PRKARIA mutations	R368X	R368X	R368X	R368X	R368X	R368X	R368X	R368X	R368X	R335L	A328V	Q372X	G289E	Q285R		
PDE4D mutations															E590A	A227S
Clinical features																
Birth weight g (SD)	SGA	2400	2100	1850	1780	2640	(-2.0)	(-1.9)	(-1.8)	1810	ND	2200	2530	2400	1845	3300
Birth height cm (SD)	SGA	45	49	43	40	(-2.0)	(-2.0)	(-2.2)	(-1.6)	43	ND	42	46	(-0.5)	50	51
Age at study (yr)	24.0	16.0	11.0	26.0	13.0	4.5	11.0	8.6	12.6	5.0	24.0	20.4	14.0	3.0	7.0	14.0
Height (SD)	-4.0	-3.0	-2.5	-3.5	-3.55	-2.5	-1.0	-2.5	-1.5	-3.2	-2.9	-2.9	-1.0	-1.8	0.4	-3.0
Facial dysostosis																
Broad face with widely-spaced eyes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	ND	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Maxillonasal hypoplasia	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Clinical peripheral dysostosis																
Small and broad hands and feet	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Stubby digits	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes		Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Enlargement of the big toe	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Radiological Findings																
Skull																
Severe hypoplasia	Yes	Yes	Yes	Yes	ND	No	Yes	Yes	Yes	ND	No	No	No	Yes	No	No
Thickened calvarium	Yes	Yes	Yes	Yes	ND	No	Yes	Yes	Yes	ND	No	Yes	ND	Yes	Yes	ND
Hands																
Severe brachydactyly	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes		Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Cone-shaped epiphyses with early epiphyseal fusion	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes		Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Advanced skeletal maturation	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	ND	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Feet																
Similar to the hands	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes			Yes	Yes	Yes	Yes
Axial skeleton																
Lumbar interpediculate widening	No	No	No	No	ND	ND	ND	ND	ND	Yes	No	No	No	ND	Yes	

Linglart et al *J Clin Endocrinol Metab* 2012, 97:E2328-E2338

of normocalcemia and normophosphatemia, and normal response to PTH, indicate the absence of PTH resistance in the renal proximal tubule. In contrast, as previously reported, basal urinary cAMP levels were increased in ADOHR patients, consistent with a defect in the PTH-GPCR-Gsa-cAMP pathway downstream of adenylyl cyclase.¹⁵

Thus although both *PRKARIA* and *PDE4D* defects affect the GPCR- Gsa-cAMP-PKA signaling pathway, their functional consequences were different in the current series of patients. This is consistent with two recent studies. Michot *et al*²¹ reported in their *PRKARIA* mutated patients phenotypes of PTH and TSH resistance in agreement with our princeps¹⁵ and current observations. It is interesting that these authors found that 4/5 of their PDE4 patients were not resistant to PTH and TSH and that the sole PDE4D mutated patient said to be possibly PTH resistant could

have simple vitamin D deficiency, which would explain his normal serum phosphate, low 25-GH cholecalciferol, and high serum PTH. It is also possible that there is some phenotypic variability in the biochemical and endocrine consequences of the *PDE4D* mutations. Lee *et al*²⁰ did not provide information about the PTH resistance in their patients and "reported" congenital hypothyroidism in 1/2 *PRKARIA* and 1/3 *PDE4D* mutated patients. Current evidence suggests that responses to LH, FSH, calcitonin, GHRH and epinephrine (present work +)¹⁵ are altered in some patients with ADOHR, but we have no data yet in ADOP4.

In ADOP4 (i.e patients carrying a *PDE4D* mutation), the genetic defect affects PDE4D, a member of the PDE families that hydrolyzes cAMP, and contributes to the specificity and to the temporal and spatial compartmentalization of the cAMP-PKA signaling.¹⁹ Although our series comprises



Figure 2a and 2b. X-rays of the hand and foot. Shortening of metacarpals, metatarsals and phalanges. Note the shortening of all bones and the bulky and stocky appearance. **Figure 2c.** X-ray of the cranium. Note the maxilla-nasal hypoplasia

only two *PDE4D* patients, the role of *PDE4D* mutation in acrodysostosis is supported by the two recent works by Michot²¹ and Lee et al²⁰. In humans, the *PDE4D* family consists of at least 9 N-terminal splice variant isoforms arising from 1 subfamily gene.³⁴ Little is known about the specific expression, function and regulation of these isoforms in human tissues, such as the kidney and the thyroid. In the thyroid gland, an increase in total PDE activity associated in part with an increase in *PDE4D* messenger ribonucleic acids has been shown in autonomous thyroid adenomas bearing mutant TSHR or *Gsa* genes.³⁵ Possible explanations for the phenotype observed in ADOP4 patients is that the affected *PDE4D* isoforms are not similarly expressed in different tissues, explaining for instance the absence of PTH resistance in the kidney, but the presence of PTHrP resistance in the growth plate and the bone phenotype. This has yet to be proven, since other alternatives are possible, such as a compensation by other *PDE4D* isoforms or PDE that would specifically correct the deficiency of the affected *PDE4D* isoforms in some tissues such as the kidney and the thyroid.

Half of our patients with *PRKAR1A* mutations and ADOHR and one patient with *PDE4D* mutations and ADOP4 presented pigmented skin lesions, a feature not reported before. The presence of pigmented skin lesions may not be unexpected since cAMP is a key second messenger produced by melanocytes and is closely associated with melanocyte differentiation.^{36,37} Most lesions were reminiscent of the café-au-lait spots observed in the McCune-Albright syndrome³⁸ and the Carney complex³⁹, two diseases associated with constitutive activation of the PKA mediated pathway downstream of the melanocortin 1 receptor (MC1R). While the genetic defects causing McCune-Albright syndrome and the Carney complex is known (heterozygous gain of function of *Gsa* and haploinsufficiency of the *PRKAR1A* gene respectively), the precise molecular mechanisms of the pigmented skin lesions in McCune-Albright syndrome (café-au-lait spots) and Carney complex (café-au-lait spots and lentigines) are not elucidated. The current observation of pigmented skin lesions in two genetic disorders with constitutive inhibition of the PKA mediated pathway casts additional complexity

on the pathogenesis of the skin lesions.

In addition to hormonal resistance, two additional phenotypic differences were observed in the current *PRKARIA* and *PDE4D* mutated patients. First, although both diseases present with a very similar acrodysostosis, differences are observed for maxillo-nasal hypoplasia, a canonical feature for the diagnosis of acrodysostosis (more severe in ADGP4) and for the lumbar interpediculate distance widening (absent in ADOHR). Furthermore, one patient with *PDE4D* mutation had acrosyphodysplasia, suggesting that patients having this skeletal dysplasia should be screened for mutations in *PDE4D*.

The second difference, although we deal with a small series of patients, is the mental retardation observed in our two patients with *PDE4D* mutations, as reported by Michot et al in *PDE4D* patients.²¹ Lee et al²⁰ report developmental disability, described mild in 2 *PRKARIA* and 1 *PDH4D* patients, and significant in 1 *PDE4D* patient. In contrast, the patients with *PRKARIA* mutations and ADOHR presented no mental retardation [our series and (21)], although 8/14 presented some behavioral disorders. Mild to moderate mental retardation is common in patients with *PHP1A* and *Gsa* deficiency.¹⁴ Taken together, these observations illustrate the key role of the GPCR-*Gsa*-cAMP-PKA signaling pathway and its specific effectors for the development of cognitive functions.

It is now clear that R368X is a recurrent mutation as initially postulated¹⁵, since it is observed in 9/14 *PRKARIA* patients of our series and in 4/5 *PRKARIA* patients of Michot et al²¹. The current study allowed the identification of 5 new missense or nonsense novel mutations in the *PRKARIA* gene. All of them affect a conserved residue in the cAMP binding domain B as the previously identified R368X. In our series, the skeletal phenotype in patients carrying the R368X is quite uniform, while two patients carrying novel mutations displayed some specific differences in the skeletal dysplasia, raising the possibility of a genotype-phenotype correlation. The ADOHR phenotype can now be said to be consistently associated with GPCR hormone resistance.^{15,21}

The current study identified one previously reported

Table 2 - Additional clinical, biochemical and radiological findings of the 16 patients with Acrodysostosis

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Sex	M	F	M	F	F	F	M	F	M	M	M	F	M	F	F	F
PRKAR1A mutations	R368X	R368X	R368X	R368X	R368X	R368X	R368X	R368X	R368X	R335L	A328V	Q372X	G289E	Q285R		
PDE4D mutations															E590A	A227S
Clinical features																
Age at study (yr)	24.0	16.0	11.0	26.0	13.0	4.5	11.0	8.6	12.6	5.0	24.0	20.4	14.0	3.0	7.0	14.0
BMI SD	1.8	2.3	1.0	0.6	1.5	-1.0	3.3	0.2	1.3	ND	1.0	3.2	0.3	0.9	2.2	8.7
Behavioral disorder/ Difficulty at school	+/-	+/-	+/-	-/-	+/-	-/-	+/-	-/-	+/-	+/-	ND	+/-slight mental retardation	-/-	-/-	-/+	-/+
Pigmented skin spots	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	No	No	No	No	No	No	Yes	No
Epicanthic folds	No	No		Yes	Yes	Yes	Yes	ND	ND	Yes	ND	Yes	Yes	ND	Yes	Yes
Endocrine features																
Cryptorchidi	bilat		bilat				No		No	No	No		No			
Tanner stage at age of study		B5	G1	B5	B3	B3		B1	G2			B5	G4	B1	B1	B5
Age of menarche		12.5		13-14								10.5				11.3
Regular/irregular cycles		Reg		Irr								Irr				Reg
LH(IU/liter) (<9 yr. 0.01- 0.5, >9 yr. 0.5-5.0)		3.1		5.4	1.9	<0.5		0.01				13.0			<0.5	8.7
FSH (IU/liter) (<9yr. 0.01- 0.5, >9 yr. 0.8-4.4)		8.8		11.0	4.8	1.3		1.6				8.8			<0.7	8.0
Treatment																
Vitamin D	No	No	Yes		Yes	Yes		Yes	Yes					No		No
L-T4	Yes	Yes	Yes			Yes		Yes	Yes			Yes		Yes		No
Other	No	rhGH	rhGH			rhGH		rhGH				Melf				No

Linglart et al J Clin Endocrinol Metab 2012; 97:E2328-E2338

PDE4D mutation (E590A)²⁰ and one novel *PDE4I* mutation (A227S) adjacent to two previously reported mutations (F226S²¹; Q228E²⁰), compatible with this amino-acid stretch having a role in the *PDE4D* structure/function. The mutations identified affect long and short isoforms of *PDE4D*, but the understanding of their effects on biochemical, biological and skeletal phenotypes will require further studies in more patients and *in vitro*.

In conclusion, the current series of observations in patients with "acrodysostosis syndrome" confirms the dismemberment of this entity into two different genetic and phenotypic syndromes that can be called ADOHR, due to *PRKAR1A* defects, and ADOP4, due to *PDE4D* defects. The existence of GPCR-hormone resistance is typical of the ADOHR syndrome.

REFERENCES

- Giedion A. Acrodysplasias In: Kaufmann HJ ed. Progress in Pediatric Radiology vol 4 Intrinsic Diseases of Bones. New York: S. Karger; 1973,325-345
- Reiter S. Acrodysostosis. A case of peripheral dysostosis, nasal hypoplasia, mental retardation and impaired hearing. *Pediatr Radiol* 1978;7:53-55
- Maroteaux P, Malamut G. [Acrodysostosis]. *Presse Med* 1968;76:2189-2192
- Robinow M, Pfeiffer RA, Gorlin RJ, McKusick VA, Renuart AW, Johnson GF, Summitt RL. Acrodysostosis. A syndrome of peripheral dysostosis, nasal hypoplasia, and mental retardation. *Am J Dis Child* 1971;121:195-203
- Giedion A. Zapfenepiphysen. Naturgeschichte und diagnostische Bedeutung einer Störung des enchondralen Wachstums. *ErgebnRadiol* 1968;1:59-124
- Hernandez RM, Miranda A, Kofman-Alfaro S. Acrodysostosis in two generations: an autosomal dominant syndrome. *Clin Genet* 1991;39:376-382
- Niikawa N, Matsuda I, Ohsawa T, Kajii T. Acrodysostosis and blue eyes. *Hum Genet* 1980;53:285
- Sheela SR, Perti A, Thomas G. Acrodysostosis: autosomal dominant transmission. *Indian Pediatr* 2005 ;42:822-826
- Steiner RD, Pagon RA. Autosomal dominant transmission of acrodysostosis. *Clin Dysmorphol* 1992;1:201-206
- Taillet-Bellemere C, Maroteaux P. Acrodysostosis in a sister and brother born to normal parents. *Ann Pediatr (Paris)* 1991;38:31-36
- Ablow RC, Hsia YE, Brandt IK. Acrodysostosis coinciding with pseudohypoparathyroidism and pseudo-pseudohypoparathyroidism. *AJR Am J Roentgenol* 1977 ;128:95-99
- Davies SJ, Hughes HE. Familial acrodysostosis: can it be distinguished from Albright's hereditary osteodystrophy? *Clin Dysmorphol* 1992 ;1:207-215
- Graham JM, Jr., Krakow D, Tolo VT, Sm 421 ith AK, Lach-

- man RS. Radiographic findings and Gs-alpha bioactivity studies and mutation screening in acrodysostosis indicate a different etiology from pseudohypoparathyroidism. *Pediatr Radiol* 2001;31:2-9
14. Levine MA. Pseudohypoparathyroidism. In: JP Bilezikian LR, GA. Rodan ed. *Principles of Bone biology*. New York: Academic Press; 2002 ,1137-1159
 15. Linglart A, Menguy C, Couvineau A, Auzan C, Gunes Y, Cancel M, Motte E, Pinto G, Chanson P, Bougneres P, Clauser E, Silve C. Recurrent PRKAR1A mutation in acrodysostosis with hormone resistance. *N Engl J Med* 2011;364:2218-2226
 16. Spaulding SW. The ways in which hormones change cyclic adenosine 3',5'-monophosphate-dependent protein kinase subunits, and how such changes affect cell behavior. *Endocr Rev* 1993;14:632-650
 17. Tasken K, Skalhogg BS, Tasken KA, Solberg R, Knutsen HK, Levy FO, Sandberg M, Orstavik S, Larsen T, Johansen AK, Vang T, Schrader HP, Reinton NT, Torgersen KM, Hansson V, Jahnsen T. Structure, function, and regulation of human cAMP-dependent protein kinases. *Adv Second Messenger Phosphoprotein Res* 1997;31:191-204
 18. Taylor SS, Buechler JA, Yonemoto W. cAMP-dependent protein kinase: framework for a diverse family of regulatory enzymes. *Annu Rev Biochem* 1990;59:971-1005
 19. Conti M, Beavo J. Biochemistry and physiology of cyclic nucleotide phosphodiesterases: essential components in cyclic nucleotide signaling. *Annu Rev Biochem* 2007;76:481-511
 20. Lee H, Graham JM, Jr., Rimoin DL, Lachman RS, Krejci P, Tompson SW, Nelson SF, Krakow D, Cohn DH. Exome Sequencing Identifies PDE4D Mutations in Acrodysostosis. *Am J Hum Genet* 2012;90:746-751
 21. Michot C, Le Goff C, Goldenberg A, Abhyankar A, Klein C, Kinning E, Guerrot AM, Flahaut P, Duncombe A, Baujat G, Lyonnet S, Thalassinos C, Nitschke P, Casanova JL, Le Merrer M, Munnich A, Cormier-Daire V. Exome Sequencing Identifies PDE4D Mutations as Another Cause of Acrodysostosis. *Am J Hum Genet* 2012 , 90:740-745
 22. Linglart A, Fryssira H, Hiort O, Holterhus PM, Perez de Nanclares G, Argente J, Heinrichs C, Kuechler A, Mantovani G, Leheup B, Wicart P, Chassot V, Schmidt D, Rubio-Cabezas O, Richter-Unruh A, Berrade S, Pereda A, Boros E, Munoz-Calvo MT, Castori M, Gunes Y, Bertrand G, Bougneres P, Clauser E, Silve C. *RKAR1A* and *PDE4D* Mutations cause Acrodysostosis but two distinct syndromes with or without GPCR-signaling hormone resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:E2328-E2338
 23. Butler MG, Rames LJ, Wadlington WB. Acrodysostosis: report of a 13-year-old boy with review of literature and metacarpophalangeal pattern profile analysis. *Am J Med Genet* 1988;30:971-980
 24. Maroteaux P, Le Merrer M. *Les Maladies Osseuses de l'Enfant*. 4 ed. Paris: Médecine-Sciences Flammarion; 2002
 25. Silve C, Clauser E, Linglart A. Acrodysostosis. *Horm Metab Res*, 2012;44:749-758
 26. Nagasaki K, Lida T, Sato h, Ogawa Y, Kikuchi T, Saitoh A, Ogata T, Fukami M. PRKAR1A mutation affecting cAMP-mediated G protein- coupled receptor signaling in a patient with acrodysostosis and hormone resistance. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012;97:E1808-E1813
 27. Poznanski AK, Werder EA, Giedion A, Martin A, Shaw H. The pattern of shortening of the bones of the hand in PHP and PPHP--A comparison with brachydactyly E, Turner Syndrome, and acrodysostosis. *Radiology* 1977 ,123:707-718
 28. Karaplis AC, Goltzman D. PTH and PTHrP effects on the skeleton. *Rev Endocr Metab Disord* 2000;1:331-341
 29. Kronenberg HM. Developmental regulation of the growth plate. *Nature* 2003;423:332-336
 30. Jüppner H, Silve, C. Genetic disorders affecting PTH/PTHrP receptor function. In: Thakker R, Whyte MP, Eisman J, Igarashi T. eds. *Genetics of Bone Biology and Skeletal Disease*: Oxford, United Kingdom, Elsevier
 31. Gensure RC, Gardella TJ, Juppner H. Parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide, and their receptors. *Biochem Biophys Res Commun* 2005;328:666-678
 32. Klopocki E, Hennig BP, Dathe K, Koll R, de Ravel T, Baten E, Blom E, Gillerot Y, Weigel JF, Kruger G, Hiort O, Seemann P, Mundlos S. Deletion and point mutations of PTHLH cause brachydactyly type E. *Am J Hum Genet* 2010;86:434-439
 33. Maass PG, Wirth J, Aydin A, Rump A, Stricker S, Tinschert S, Otero M, Tsuchimochi K, Goldring MB, Luft FC, Bähring S. A cis-regulatory site downregulates PTHLH in translocation t(8;12)(q13;p11.2) and leads to Brachydactyly Type E. *Hum Mol Genet* 2010 ,19:848-860
 34. Bastepe M, Juppner H. GNAS locus and pseudohypoparathyroidism. *Horm Res* 2005;63:65-
 35. Lynch MJ, Baillie GS, Houslay MD. cAMP-specific phosphodiesterase-4D5 (PDE4D5) provides a paradigm for understanding the unique non-redundant roles that PDE4 isoforms play in shaping compartmentalized cAMP cell signalling. *Biochemical Society transactions* 2007;35:938-941
 36. Persani L, Lania A, Alberti L, Romoli R, Mantovani G, Filetti S, Spada A, Conti M. Induction of specific phosphodiesterase isoforms by constitutive activation of the cAMP pathway in autonomous thyroid adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2000, 85:2872-2878
 37. Lee HJ, Wall B, Chen S. G-protein-coupled receptors and melanoma. *Pigment cell & melanoma research* 2008 ,21:415-428
 38. Lin JY, Fisher DE. Melanocyte biology and skin pigmentation. *Nature* 2007 ,445:843-850
 39. Weinstein LS, Shenker A, Gejman PV, Merino MJ, Friedman E, Spiegel AM. Activating mutations of the stimulatory G protein in the McCune-Albright syndrome. *N Engl J Med* 1991;325:1688-1695
 40. Horvath A, Stratakis CA. Carney complex and lentiginosis. *Pigment cell & melanoma research* 2009;22:580-587.
 41. Fraser CS, Rubio-Cabezas O, Littlechild JA, Ellard S, Hattersley A, Flanagan SE. Amino acid properties may be useful in predicting clinical outcome in patients with Kir6.2 neonatal diabetes. *Eur J Endocrinol* 2012;167:417-421
 42. Mannikko R, Flanagan SE, Sim X, Segal D, Hussain K, Ellard S, Hattersley AT, Ashcroft FM. Mutations of the same conserved glutamate residue in NBD2 sulfonylurea receptor 1 subunit of the KATP channel can result in either hyperinsulinism or neonatal diabetes. *Diabetes* 2011, 60:1813-1822
 43. Silve C, Petrel C, Leroy C, Bruel H, Maller E, Rognan D, Ruat M. Delineating a Ca²⁺ binding pocket within the venus flytrap module of the human calcium-sensing receptor. *J Biol Chem* 2005, 280:37917-37923