

Έκτοπη οστεοποίηση

■ ΓΕΩΡΓΙΟΣ Ι. ΒΑΣΙΛΕΙΑΔΗΣ¹, ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ Ν. ΣΟΥΚΑΚΟΣ²

¹Ιατρός Φυσικής Ιατρικής & Αποκατάστασης, ΓΝ Ασκληπιείο Βούλας,

²Καθηγητής Ορθοπαιδικής Πανεπιστημίου Αθηνών

Περίληψη: Έκτοπη οστεοποίηση (ΕΟ) ονομάζεται η δημιουργία πεταλιώδους οστού σε εξωσκελετικούς ιστούς. Ο ακριβής παθογενετικός μηχανισμός δεν έχει ακόμα βρεθεί, αν και η παρατεταμένη ακινητοποίηση θεωρείται ο ριζοειδής απαραίτητη προϋπόθεση για τη δημιουργία της. Η έως σήμερα πιο έγκαιρη και ευρέως διαδεδομένη διάγνωση είναι το σπινθηρογράφημα 3 φάσεων με Tc99m και γ-camera. Στη διαφορική διάγνωση ο ιατρός πρέπει να συμπεριλάβει τη θρομβοφλεβίτιδα, όπως και ένα πλήθος άλλων ασθενειών. Το προεξάρχον σύμπτωμα είναι ο περιορισμός του εύρους κίνησης της άρθρωσης, στην περιοχή της οποίας έχει δημιουργηθεί. Ως μόνη αποτελεσματική θεραπεία θεωρείται η χειρουργική εκτομή της ώριμης ΕΟ, ενώ πρόληψη μπορεί να επιτευχθεί με ακτινοβολία, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, καθώς και διφωσφονικά, με κύριο εκπρόσωπο την ετιδρονάτη.

Λέξεις ευρητηρίου: Έκτοπη οστεοποίηση, σπινθηρογράφημα οστών, εύρος κίνησης, ακτινοβολία, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, διφωσφονικά, ετιδρονάτη.

Εκτοπη οστεοποίηση (ΕΟ) ονομάζεται η δημιουργία πεταλιώδους οστού σε εξωσκελετικούς-μαλακούς ιστούς^{1,2}. Το έκτοπο οστό είναι μεταβολικά ενεργό^{1,3,4,5,6}. Η σύστασή του μοιάζει με αυτή του φυσιολογικού οστού σε νεαρή ηλικία⁸. Ανατομικά, η θέση όπου αναπτύσσεται η ΕΟ είναι πάντα εξωαρθρική και εγγύς της άρθρωσης του αγκώνα στο άνω άκρο ή του γόνατος στο κάτω άκρο, σύστοιχα με τη βλάβη⁷. Μπορεί να συνδέεται με τον αρθρικό θύλακα, χωρίς όμως να διασπά τη συνέχειά του⁸.

Για πρώτη φορά περιγράφηκε το 1692 από τον Guy Patin ως προϊούσα οστεοποιός μυοσίτιδα (myositis ossificans progressiva) στα παιδιά⁹. Έκτοτε οι αναφορές τόσο στην παθογένεια όσο και στην αντιμετώπιση της νοσολογικής αυτής οντότητας είναι πολυπληθείς. Ωστόσο, ακόμα δεν έχει βρεθεί ο ακριβής μηχανισμός δημιουργίας της^{1,3,4,8,9}.

Οι Chalmers και συν.^{5,10,11,12,13} πρότειναν ότι στην παθογένεση της έκτοπης οστεοποίησης απαραίτητη είναι η παρουσία 3 παραγόντων:

- Επιτρεπτικού περιβάλλοντος (permissive environment),
- Παρουσία επαγωγικών παραγόντων



Εικόνα 1. ΕΟ μετά από ολική αρθροπλαστική ισχίου.

(inductive agents),

- Παρουσία πρόδρομου οστεογενετικού κυττάρου (osteogenic precursor cell).

Ένας παράγοντας κοινός σε όλες σχεδόν τις περιπτώσεις ΕΟ, ανεξαρτήτως του παθογενετικού μηχανισμού τους, είναι η παρατεταμένη ακινητοποίηση της άρθρωσης που έχει σχηματιστεί¹⁴.

Οι Stover και συν.^{4,8} ταξινόμησαν τα περιστατικά της ΕΟ στις ακόλουθες 3

κατηγορίες:

Α. Προϊούσα οστεοποιός μυοσίτιδα (myositis ossificans progressiva). Είναι σπάνιο μεταβολικό νόσημα, που εμφανίζεται σε νεαρά άτομα.

β. Περιγεγραμμένη οστεοποιός μυοσίτιδα (myositis ossificans circumscripta). Είναι εμφάνιση ΕΟ σε έδαφος νευρολογικής βλάβης. Η κατηγορία αυτή ονομάζεται αλλιώς νευρογενής ΕΟ και είναι αυτή που εννοείται όταν χρησιμοποιείται μόνος ο γενικός όρος έκτοπη οστεοποίηση⁸.

Γ. Τραυματική οστεοποιός μυοσίτιδα (traumatic myositis ossificans). ΕΟ δημιουργείται μετά από τραυματισμό ενός μύος ή μίας μυϊκής ομάδας μέσα στις πρώτες 6-12 εβδομάδες μετεγχειρητικά^{15,16,17}. Σχηματίζεται σε γειτονικές αρθρώσεις ως προς το τραύμα-χειρουργικό πεδίο^{1,18}. Συνήθως εντοπίζεται στους μύς της λεκάνης μετά από εγχείρηση ολικής αρθροπλαστικής του ισχίου (ΟΑ)^{16,19,20,21} ή εγχείρηση εσωτερικής οστεοσύνθεσης κατάγματας κοτύλης (ΕΟΚΚ)^{15,22}.

Τα κύτταρα προέρχονται από ινοβλάστες, οι οποίοι, αφού πρώτα μεταμορφώθηκαν σε πολυδύναμα, μεταναστευτικά, αμοιβαδοειδή, μεσεγχυματικά κύτταρα, διαφοροποιήθηκαν σε οστεοβλάστες. Η διαδικασία της διαφοροποίησης →

➔ Ξεκινάει 16 ώρες μετεγχειρητικά και κορυφώνεται στις 32 ώρες^{10,12,23}.

Η ιστογενετική προέλευση της μετατραυματικής έκτοπης οστεοποίησης πιθανολογείται από ερευνητές, όπως ο A.G. Hunos, ότι είναι το παρακείμενο τραυματισμένο περίοστεο που εμφυτεύεται στο σκελετικό μυ και περιέχει οστεογενετικά κύτταρα, τα οποία ενεργοποιούνται προς παραγωγή οστού²⁴.

Στην εγχείρηση ΟΑ του ισχίου, η ΕΟ είναι μία από τις πιθανές όψιμες μετεγχειρητικές επιπλοκές²⁰.

Οι ανασκοπικές μελέτες υποεκτιμούν την εμφάνιση τραυματικής ΕΟ²⁵. Το ποσοστό ακτινολογικής εμφάνισης ΕΟ μετά από επέμβαση ΟΑ κυμαίνεται μεταξύ 3-50%²⁶, όντας σημαντικό για την υγεία του ασθενούς στο 2% με 7%^{5,26} (κατά Brooker III ή IV, πίνακας Α). Σε κλινικές μελέτες η επιπλοκή της ΕΟ είναι σημαντική στο 9% των εγχειρήσεων ΟΑ και στο 19% των εγχειρήσεων ΕΟΚΚ αντίστοιχα²⁵.

Στην περίπτωση που η εγχείρηση γίνει σε ασθενή υψηλού κινδύνου (πίνακας Β) το ποσοστό ανέρχεται στο 65% με 90% των περιστατικών^{13,21}.

Η ακτινολογική απεικόνιση της έκτοπης οστεοποίησης δεν είναι αρκετή από μόνη της για τη σωστή εκτίμηση του επιτρεπτού εύρους κίνησης²³. Από την άλλη πλευρά, ούτε μια αξιολόγηση βασισμένη μόνο στη λειτουργικότητα της άρθρωσης είναι αρκετή. Για αυτόν το λόγο δημιουργήθηκε ένα σύστημα ταξινόμησης, που βασίζεται στο συνδυασμό ακτινολογικής και κλινικής εικόνας ταυτόχρονα (πίνακας Γ).

Σύμφωνα με τους Morrey και συν.^{5,6}, τον Hanslik¹⁶ και τον Radloff¹⁶, δεν υπάρχει στατιστικά αξιοσημείωτη διαφορά μεταξύ των 3 μεθόδων προσπέλασης στην ΟΑ του ισχίου. Συμφωνία (consensus) επικρατεί σχετικά με την άποψη ότι ήπιοι χειρισμοί κατά την εγχείρηση οδηγούν σε χαμηλότερα ποσοστά εμφάνισης ΕΟ^{16,24}.

Διάγνωση

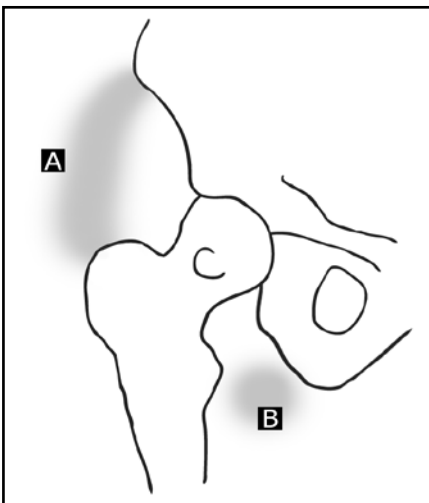
Η πιο αξιόπιστη διαγνωστική μέθοδος είναι το σπινθηρογράφημα οστών 3 φάσεων, με Tc99m και γ-camera⁸. Ιδιαίτερα σημαντικές για τη χρονική εντόπιση της έναρξης της ΕΟ θεωρούνται



Εικόνα 2. Έκτοπη οστεοποίηση στο γόνατο σε ασθενή με ΚΕΚ.



Εικόνα 3. Οστική γέφυρα στην περιοχή του μείζονα τροχαντήρα μετά από ολική αρθροπλαστική ισχίου.



Εικόνα 4. Πιθανές θέσεις δημιουργίας ΕΟ μετά από ολική αρθροπλαστική ισχίου.

οι πρώτες 2 φάσεις της εξέτασης, όπου αναδεικνύεται η αυξημένη αιματική ροή, όπως και η συγκέντρωση του ραδιοϊσοτόπου στους μαλακούς ιστούς των περιοχών οστεογένεσης. Η τρίτη φάση της οστικής καθήλωσης είναι σημαντική για το χρονικό καθορισμό της ωρίμανσης του έκτοπου οστίτη ιστού.

Οι απλές ακτινογραφίες δε βοηθούν στην πρώιμη διάγνωση. Οι πρώτες ενδείξεις στην απλή ακτινογραφία εμφανίζονται 7-10 ημέρες μετά την έναρξη των κλινικών συμπτωμάτων, όταν αρχίζει η αποπίτνωση της βλάβης⁸.

Από τους βιοχημικούς δείκτες, σημαντικό ρόλο στη διάγνωση φαίνεται να έχει η άνοδος της αλκαλικής φωσφατάσης, ιδιαίτερα του οστικού της κλάσματος. Όμως η διαγνωστική του αξία χάνεται όταν συνυπάρχουν οστικές ή ηπατικές διαταραχές⁴.

Διαφορική διάγνωση⁸

- Θρομβοφλεβίτιδα
- Κυτταρίτιδα
- Αρθρική σήψη
- Κάταγμα
- Αιμάτωμα
- Πιεστικό έλκος (αρχόμενο)
- Τραύμα
- Οστεομυελίτιδα

Πρόληψη

Η πρόληψη σχηματισμού ΕΟ, με τις λιγότερες δυνατές ανεπιθύμητες ενέργειες, είναι ο πρωταρχικός στόχος στην αντιμετώπισή της.

Έως σήμερα 2 είναι οι κύριοι τρόποι προφύλαξης από την εμφάνιση ΕΟ^{30,33}.

1. Η φαρμακευτική αγωγή με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ).

2. Η εφαρμογή ακτινοθεραπείας.

Η δράση των ΜΣΑΦ φαίνεται να οφείλεται στην αναστολή του ενζύμου της κυκλοξυγενάσης 2 (COX-2) στους οστεοβλάστες^{9,34,35,36}. Η COX-2 είναι το ένζυμο που καταλύει την πρώτη αντίδραση στο μεταβολισμό του αραχιδονικού οξέος προς το σχηματισμό προσταγλανδινών³⁴. Στην αυξημένη παρουσία προσταγλανδινών και ειδικότερα της PGE₂ οφείλεται η παραγωγή θεμέλιας ουσίας (bone matrix) και κατ'επέκταση η παρουσία ΕΟ^{9,34}.

ΠΙΝΑΚΑΣ Α. ΚΛΙΜΑΚΑ BROOKER-ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΚΑΤΑ BROOKER.

- I. οστικά νησίδα εντός των μαλακών ιστών του χειρουργικού πεδίου
- II. οστικές προεξοχές από το μηριαίο οστό ή τη λεκάνη, με διάκενο > 1cm μεταξύ των αντίθετων οστικών επιφανειών
- III. όπως στο στάδιο II, αλλά με διάκενο < 1cm
- IV. οστική αγκύλωση

ΠΙΝΑΚΑΣ Β. ΟΜΑΔΑ ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΕΟ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΟΑ.

- ανδρικό φύλο
- αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα - ankylosing spondylitis
- υπερτροφική οστεοαρθρίτιδα - hypertrophic osteoarthritis (στατιστικά ο πιο σημαντικός παράγοντας)
- προηγούμενη ΕΟ (ομόπλευρα ή ετερόπλευρα)
- νόσος Paget
- νόσος του Parkinson
- νόσος του Forestier (διάχυτη ιδιοπαθής σκελετική υπερόστωση - diffuse idiopathic skeletal hyperostosis)
- αναθεώρηση ΟΑ
- μετατραυματική αρθρίτιδα
- ηλικία > 60 ετών
- εκτεταμένες εγχειρητικές τομές
- παρατεταμένη μετεγχειρητική ακινητοποίηση
- αμφοτερόπλευρη ΟΑ
- αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

Τα νεότερα ΜΣΑΦ τα εκλεκτικά ως προς την COX-2, οι COX-2 αναστολείς, χωρίς να είναι πιο αποτελεσματικά από τα παραδοσιακά φάρμακα της κατηγορίας των αντιφλεγμονωδών, δεν προκαλούν ανεπιθύμητες ενέργειες όπως γαστρεντερικά έλκη και διατρήσεις στομάχου, μειώνοντας τις αιμορραγίες κατά 50-60%³⁴.

Η κυριότερη ανεπιθύμητη ενέργεια της χορήγησης ΜΣΑΦ είναι η αναστολή της οστικής ανακατασκευής που γίνεται συνεπεία της εγχείρησης ΟΑ³⁴. Αυτό

ΠΙΝΑΚΑΣ Γ. ΜΙΚΤΗ, ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΚΗ-ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΛΙΜΑΚΑ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ¹⁷

- Βαθμός I.** μόνο ακτινολογικά ευρήματα, χωρίς κλινική συμπτωματολογία.
- Βαθμός II.** ακτινολογικά ευρήματα παρουσία συμπτωμάτων όπως πόνος, περιορισμός εύρους κίνησης.
- Βαθμός III.** έντονη συμπτωματολογία, όπως αγκύλωση της άρθρωσης, παρεμπόδιση λήψης όρθιας ή καθιστής θέσης.

Όλοι οι βαθμοί έχουν υποδιαίρεσεις σύμφωνα με το μέγεθος της ΕΟ, όπως αυτό εμφανίζεται ακτινολογικά:

- A. εύρος ΕΟ < 1/2 του ομόπλευρου μηριαίου αυχένα (σε προσθιοπίσθια ακτινογραφία)
- B. εύρος ΕΟ = 1/2 του ομόπλευρου μηριαίου αυχένα (σε π/ο α/α)
- Γ. εύρος ΕΟ > 1/2 του ομόπλευρου μηριαίου αυχένα (σε π/ο α/α)

αποδεικνύεται από ανάλογες έρευνες όπως αυτή των T.A. Burd και συν.³⁷.

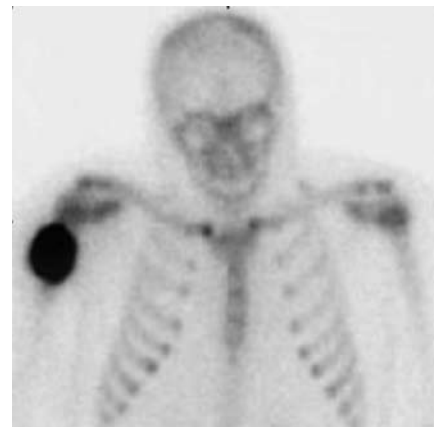
Από την άλλη πλευρά, πρόσφατες συγκριτικές μελέτες μεταξύ της ινδομεθακίνης και ενός εκλεκτικού ως προς την COX-2 ΜΣΑΦ υποδεικνύουν ότι και οι δυο ισομορφές της COX, η 1 και η 2, συμμετέχουν στη δημιουργία της ΕΟ¹⁸.

Η ακτινοθεραπεία έχει ως μηχανισμό δράσης την αναστολή του πολλαπλασιασμού των κυττάρων, μέσω της αναστολής της αναδίπλωσης του DNA¹⁰. Ακτινοβολία 500rad θεωρείται αρκετή να αποτρέψει το σχηματισμό των κλινικά πιο σημαντικών περιπτώσεων ΕΟ^{10,11}, >8 ώρες προεγχειρητικά ή <72 ώρες μετεγχειρητικά, κατά τη διάρκεια μίας συνεδρίας⁴⁵.

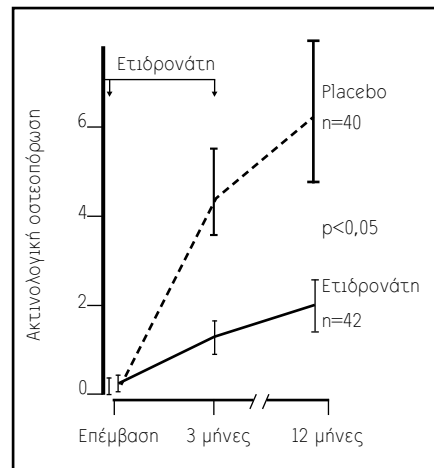
Όμως λόγω των αυξημένων κινδύνων που ενέχει η ακτινοβολία, κυρίως της καρκινογένεσης, η χρήση της πρέπει να περιορίζεται μόνο σε ασθενείς της ομάδας υψηλού κινδύνου¹².

Στον πόλεμο κατά της έκτοπης οστεοποίησης έχουν προστεθεί τα τελευταία χρόνια και τα διφωσφονικά, με κύριο εκπρόσωπο την επιδρονάτη.

Η έγκαιρη χορήγησή τους αναστέλλει την κρυστάλλωση των αλάτων φωσφορικού ασβεστίου σε υδροξυαπατίτη^{9,8,13,38}. Τα διφωσφονικά δεν παρεμβαίνουν στη



Εικόνα 5. Αυξημένη συγκέντρωση Tc99m στο δεξιό βραχιόνιο οστό.



Εικόνα 6. Ετιδρονάτη και έκτοπη οστεοποίηση ισχίου.

δημιουργία του οστεοειδούς, παρά μόνο στην επιμετάλλωσή του⁹.

Με την πάροδο του χρόνου όμως μειώνεται το φλεγμονώδες ερέθισμα που προδιαθέτει στην ανάπτυξη της ΕΟ, και για αυτό το λόγο πολλοί ερευνητές όπως ο J. Speed⁸ πιστεύουν ότι η χορήγηση διφωσφονικών έχει θέση στην προφύλαξη προς αποφυγή ανάπτυξης ΕΟ.

Ταυτοχρόνως άλλοι ερευνητές, όπως οι K. Bannovac και R.G.G. Russell⁴⁶, υποστηρίζουν ότι η χορήγηση επιδρονάτης για μεγάλο χρονικό διάστημα σε υψηλό δοσολογικό σχήμα (20 mg/kg β.σ.) έχει ως αποτέλεσμα αναστολή της οστεόκλασης^{4,36,39,40,41} σε κυτταρικό επίπεδο, όπως και της οστεογένεσης^{36,39, 41,42}.

Η παρουσία της εμποδίζει τις οστεοκλάστες από το να έρθουν σε επαφή με το οστικό στρώμα, επηρεάζοντας κατά αυτόν τον

➔ τρόπο τη «στρατολόγησή» τους, όπως και τη βιωσιμότητά τους⁴.

Σε χαμηλότερα δοσολογικά σχήματα (10mg/kg β.σ.), η επιδρονάτη δεσμεύεται στους κρυστάλλους του υδροξυαπατίτη, επιτυγχάνοντας μόνο παροδική αναστολή της οστεόκλασης^{36,39}, όπως και καθυστέρηση του σχηματισμού του^{4,8}.

Από την άλλη πλευρά, 4,5 με 6 μήνες μετά την εγχείρηση ολοκληρώνεται η ανάπτυξη έκτοπου οστού στις περιπτώσεις που αυτό σχηματισθεί.

Η ολοκλήρωση της παραγωγής έκτοπου οστού είναι χρονικά ανεξάρτητη από τη χορήγηση επιδρονάτης⁴³.

Για αυτόν το λόγο ερευνητές όπως ο Finerman⁴³, οι Wurnig⁴⁴ και συν. υποστηρίζουν ότι η σταθεροποίηση της ΕΟ γίνεται σε πιο χαμηλά επίπεδα παραγωγής οστού στην περίπτωση που η επιδρονάτη έχει χρησιμοποιηθεί προφυλακτικά⁴³.

Κλινικές εκδηλώσεις ΕΟ

Το προεξάρχον καθώς και διαφοροδιαγνωστικό σύμπτωμα της ΕΟ είναι ο περιορισμός του εύρους κίνησης - (range of motion, ROM) της άρθρωσης, περιορισμός που φτάνει μέχρι το σημείο της αγκύλωσης^{5,7,8,10,27,28}.

Στην οξεία φάση κατά το σχηματισμό της, η ΕΟ εκδηλώνεται με τα ακόλουθα:

- ευερεθιστότητα έως πόνο στην κίνηση, που ακολουθούνται από δυσκαμψία έως ακαμψία^{5,13,27,28,29} (το πιο σύνηθες σύμπτωμα)

- σκλήρυνση της περιοχής^{7,10,30}
- υπερβολική θερμότητα^{10,13,14,30}
- οίδημα^{5,7,13,14,28,30}
- ερύθημα^{13,28}

Μετά την ολοκλήρωση της δημιουργίας της, ο πόνος καθώς και τα υπόλοιπα στοιχεία της φλεγμονής υφίστανται και το μόνο που απομένει είναι το έλλειμμα στο εύρος κίνησης^{16,31}.

Θεραπευτική αντιμετώπιση

Η μόνη αποτελεσματική θεραπεία για την ώριμη ΕΟ είναι η χειρουργική εκτομή³².

Στην περίπτωση που επιχειρηθεί πριν να ολοκληρωθεί η ωρίμανσή της, η υποτροπή πλησιάζει το 100%^{5,8}. Αυξημένη απώλεια αίματος (αναφέρεται απώλεια 2.100 κ.εκ.) μπορεί να οδηγήσει στον ακρωτηριασμό⁸, ενώ τα ποσοστά επιμόλυνσης είναι αυξημένα⁵.

Επιπλοκές

Η πιο συνήθης είναι η αγκύλωση της γειτονικής ως προς την ΕΟ άρθρωσης⁴. Πιεστικά φαινόμενα στα παρακείμενα αγγεία και νεύρα είναι αιτία φλεβικής θρόμβωσης, λεμφοοίδηματος, καθώς και νευροπραξίας^{4,8}.

Βιβλιογραφία

- Hastings H II et al. The classification and treatment of heterotopic ossification about the elbow and forearm. The Indiana Hand Center, Indianapolis, Indiana, August 1994; Vol 10, No3.
- Taly AB et al. Neurogenic heterotopic ossification: a diagnostic and therapeutic challenge in neurorehabilitation. Neurology India. March 2001; Vol 49.
- Wilkinson JM et al. Biochemical markers of bone turnover and development of heterotopic ossification after total hip arthroplasty. Journal of Orthopaedic Research 2003.
- Bruno AA. Post-traumatic heterotopic ossification. eMedicine Journal 2003 Jun 6; 3(6).
- Naraghi FF et al. Heterotopic Ossification (Review). Orthopaedics 1996 Feb; 19(2).
- Orzel JA et al. Heterotopic Bone Formation: Clinical, Laboratory and Imaging Correlation. J Nucl Med 1985 Feb; 26:125-132.
- McCluer S. Heterotopic ossification in SCI/HO htm. Published by Arkansas Spinal Cord Commission. 1990 Dec.
- Spence J. Heterotopic Ossification. eMedicine Journal 2001.
- Pickett CF. Heterotopic bone formation in pediatric patients. The Alfred I duPont Institute May 9, 1996.
- Pellegrini VD Jr. Heterotopic Ossification (Symposia).
- Padgett DE et al. The efficacy of 500 cGy Radiation in the prevention of heterotopic ossification after total hip arthroplasty: A prospective, randomized, pilot study. The Journal of Arthroplasty 2003 May 2; 18(6).
- Sneath RJS et al. The effect of pulsed irrigation on the incidence of heterotopic ossification after total hip arthroplasty. The Journal of Arthroplasty 2001; 16(5).
- Ellerin BE et al. Current therapy in the management of heterotopic ossification of the elbow: A review with case studies. American Journal of PM&R 1999 May/June; 78(3):259-271.
- Heterotopic Ossification (HO) www.alphalink.com.au/~zack/HO.html.
- Johnson EE et al. Heterotopic ossification prophylaxis following operative treatment of acetabular fracture. Clinical Orthopaedics and Related Research 1994 Aug; (305):88-95.
- Ahrens L. Periarticular heterotopic ossification after total hip arthroplasty. Risk factors and consequences. Clin Orthop Relat Res 1991 Feb; (263):49-58.
- Krum SD et al. Heterotopic ossification after hip and spine surgery in children with cerebral palsy. Journal of Paediatric Orthopaedics 1993; (13):739-743.
- Barthel T et al. Prophylaxis of heterotopic ossification after total hip arthroplasty. Acta Orthop Scand 2002; 73(6):611-614.
- Pellegrini VD Jr. Heterotopic Ossification. (Symposia).
- Τσαματόπουλος ΑΠ. Συμβολή στη μελέτη των ιατρογενών σφαλμάτων και παραλείψεων στις εγχειρήσεις των ολικών αρθροπλαστικών του ισχίου. Διατριβή. Αθήνα, 1994.
- Soballe K et al. Ectopic bone formation after total hip arthroplasty. In: Wheelless' Textbook of Orthopaedics. Clin Orthop Denmark 1988 Mar; 228:57-62.
- Schaffer SJ et al. Heterotopic ossification in rehabilitation

patients who have had internal fixation of an acetabular fracture. Journal of Rehabilitation Research and Development 2000 Jul-Aug.

- Thomas BJ. Heterotopic bone formation after total hip arthroplasty-complications of total hip arthroplasty. Orthopedic Clinics of North America 1992 Apr; 23(2).
- Huvos AG. Miscellaneous tumours of soft tissue and bone. In: Bone Tumors. 2nd ed. 1991.
- Neal B et al. Incidence of heterotopic bone formation after major hip surgery. ANZ J Surg 2002; 72:808-821.
- Heterotopic ossification post THR www.orthoteers.co.uk/Nruip~ij331m/ Orththrho.htm.
- Moore DS. Heterotopic Ossification, D.S. (7/5/2002), www.emedicine.com
- Stover SL et al. Heterotopic ossification in spinal cord-injured patients. Arch Phys Med Rehabil 1975 May.
- Urist MR et al. Bone cell differentiation and growth factors. Science 1983; 220:680.
- Lederman G. Prevention of heterotopic bone www.siu.edu/radoncology/otarticle25.html.
- Ahrens L et al. Functional significance of heterotopic bone formation after total hip arthroplasty. The Journal of Arthroplasty 1989 June; 4(125).
- Sawyer JR et al. Heterotopic Ossification: Clinical and Cellular Aspects. Calcif Tissue Int 1991; 144:208-215.
- Kjaersgaard-Andersen P et al. Current concepts review. Prevention of formation of heterotopic bone after total hip arthroplasty. The Journal of Bone and Joint Surgery. 1991 July; 73-4(6).
- Gajraj NM. The Effect of COX-2 Inhibitors on Bone Healing (Review Article). 2002.
- Kaplan-Machlis B et al. The Annals of Pharmacotherapy, 1999 Sep; 33:979-988.
- Garland DE. A clinical perspective on common forms of acquired heterotopic ossification. Clinical Orthopaedics and Related Research 1991 Feb; (263).
- Burd TA et al. Heterotopic ossification prophylaxis with indomethacin increases the risk of long-bone nonunion. The Journal of Bone and Joint Surgery 2003 July; 85B(5).
- Didronel (etidronate disodium), by Procter & Gamble Pharmaceuticals, Cincinnati Ohio, Jun 2001.
- Yutani Y et al. Clinical effect of etidronate disodium (EHDP) on heterotopic ossification following total hip arthroplasty. Osaka City Med J 1995 Dec; 141(2):63-73.
- Russel RGG et al. Biphosphonates: From the laboratory to the clinic and back again. Bone 1999 July; 25(1):97-106.
- Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος (SPC) OSTOPOR, by Unipharma, Sep 24, 2002.
- Banovac K. The effect of etidronate on late development of heterotopic ossification after spinal cord injury. The Journal of Spinal Cord Medicine Spring 2000; 23(1).
- Finerman GAM et al. Heterotopic Ossification Following Hip Replacement or Spinal Cord Injury. Two Clinical Studies with EHDP. Metab Bone Dis & Rel Res 1981; 4-5:337-342.
- Wurning et al. Indomethacin for prevention of ectopic ossification in cementless hip arthroplasties. A prospective 1-year study of 100 cases. Acta Orthop Scand 1992; 63:628-30.
- Seegenschmiedt MH et al. Radiation prophylaxis for heterotopic ossification about the hip joint-a multicenter study. Int J Radiation Oncology Biol Phys 2001; 51(3):756-765.
- Banovac K et al. Treatment of heterotopic ossification after spinal cord injury. The Journal of Spinal Cord Medicine 1997 Jan; 20(1):60-5.
- Fleisch H. Biphosphonates in bone disease. In: From the laboratory to the patient. 2nd ed. 1995.
- Lipsky PE. Arch Intern Med 2000 May 10; 160:913-920.