

OSTEOPENIA ÎN COPILĂRIE ȘI ADOLESCENȚĂ

Georgiana Russu¹, Tania Rusu², Ileana Ioniuc², Stela Goția²

¹Clinica I Pediatrie, Spitalul clinic de urgențe pentru copii „Sf. Maria“, Iași

²Clinica II Pediatrie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa“, Iași

REZUMAT

Osteopenia, termen aparținând patologiei copilului, este o scădere a masei osoase în raport cu vârsta cronologică, reprezentând o stare intermediară între normal și osteoporoză. Este o afecțiune plurietiologică, cuprinzând un grup heterogen de boli ale țesutului conjunctiv cu determinism genetic, dar și osteopenia dobândită în diverse stări patologice care afectează homeostazia osoasă.

Diagnosticul precoce se stabilește prin măsurarea densității osoase prin metode imagistice noninvazive, cele mai utilizate fiind dual-energy x-ray absorptiometry (DEXA) și ultrasonografia cantitativă.

Tratamentul la copil se particularizează prin necesitatea adaptării aportului de calciu și vitamina D atât la nevoile fiziologice ale creșterii, cât și la cerințele unei patologii. Tratamentul medicamentos specific cu bifosfonați nitrogenici a fost introdus la copii, dar nu este încă bine statuat.

Atenția care trebuie acordată acestei patologii osoase la copil și adolescent este justificată de valoarea prognostică pentru tot restul vieții a masei osoase de vârf a vârstei 20-21 ani.

Cuvinte cheie: osteopenie, copil, diagnostic, tratament

Factori genetici (prezenți la 80% cazuri), endocrini, autocrini și nutriționali, asigură o permanentă reînnoire a osului (resorbție și înlocuire). Procesul este foarte activ în perioada de creștere fetală și postnatală până la 18-20 ani; până la vârsta de 25 ani se obține masa osoasă de vârf, determinantă a prognosticului sănătății osoase pe termen lung (1).

Modelarea osului la copil și la adult este efectuată de unitatea multicelulară de bază (UMB), structură temporară cu durata de viață de 6-9 luni. Este o structură unică formată dintr-o echipă care cuprinde: osteoclaste (durata de viață 2 săptămâni), osteocite, osteoblaste (durata de viață 3 luni), capilar central, fibre nervoase, țesut conjunctiv asociat. UMB se măsoară prin volumul de os înlocuit.

Factorii activatori ai UMB (PTH, IgFI, IL1, IL6, TNFalfa, PGE, NO, calcitriol) și factorii inhibitori estrogeni influențează durata de viață a UMB (6-9 luni). O unitate UMB se măsoară prin volumul de os înlocuit, are o viteză de deplasare de 25 micrometri/zi, remodelând același situs în 2-5 ani. 10% din turnover-ul întregului schelet se desfășoară în 12 luni (2-4).

Turnover-ul osos rămâne deschis cercetărilor; de dată recentă au fost descoperiți ca factori participanți în diferențierea și proliferarea osteoclastelor un activator al receptorului factorului nuclear kB (RANK), ligandul său (RANKL) și osteoprotegerina (OPG) ca inhibitor al acestui proces. Mutații genice, citokinele proinflamatorii și excesul de glucocorticoizi pot amplifica sistemul RANK/RANKL (5).

Osteopenia (oston = os; penie = lipsă, sărăcie) este o scădere a masei osoase în raport cu vârsta cronologică, răsfrângându-se histologic prin deficit de țesut osos și radiologic prin diminuarea densității osoase. Este o stare intermediară a masei osoase situată între normal și osteoporoză, frecventă la copii și adolescenți. Densitatea osoasă este mai mică cu 1-2 DS decât valoarea medie a adultului sănătos; clinic asociază istoric de fracturi.

În osteoporoză (poros = por) balanța puternic negativă a procesului de remodelare reduce densitatea osoasă peste - 2 DS și crește riscul de fracturi. Clinic, au semnificație o singură fractură de os lung la membrul inferior, două fracturi la membrul

Adresa de corespondență:

Ileana Ioniuc, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr.T. Popa“, Str. Universității nr. 16, Iași

E-mail: ileanaioniuc@yahoo.com

superior sau o fractură vertebrală prin tasare. Masa osoasă de vârf la sfârșitul adolescenței este determinantul principal al sănătății osului la adult (6).

ELEMENTE DE ETIOPATOGENIE ȘI CLINICĂ

Osteopenia copiilor și adolescenților este o afecțiune plurietiologică. Formele primare sunt fie consecința unor boli primare ale țesutului conjunctiv afectând osul și/sau alte țesuturi de susținere, fie cunoscută ca osteoporoză juvenilă idiopatică.

Mutații genice, majoritatea cunoscute, determină un grup heterogen de boli ale țesutului conjunctiv în care este afectată calitatea și cantitatea colagenului tip I: osteogenesis imperfecta, displazia Cole-Carpenter, displazia Sigleton-Merton, osteopenia cu leziuni ale mandibulei, displazia osteoporotică pseudogliomală, sindromul Ehlers-Danlos, sindromul Marfan, sindromul Bruck, homocistinuria, geoderma osteodysplasticum, sindromul Menkes (3,6).

Osteogenesis imperfecta (boala oaselor de sticlă) are o incidență de 1/10.000 și se caracterizează prin fragilitate osoasă crescută, cauză de fracturi recurente la traumatisme minime. Studii recente au identificat implicarea a multipli loci genetici inclusiv ai liganzilor VNT, molecule semnalizatoare între diferite compartimente celulare, inclusiv între compartimentul hematopoetic și liniile osteocitare (efector VNT 1). Semnalele VNT sunt esențiale pentru dezvoltarea și homeostazia scheletului normal; mutația VNT 1 a fost corelată cu forma severă a osteogenesis imperfecta (osteoporoză cu debut prenatal) (Glass 2005 citat de 7).

Osteoporoză juvenilă idiopatică este o descoperire rară, întâmplătoare, la copilul cu dureri osoase și fracturi (os lung, vertebrale), rar cu cifoză sau scolioză). Precizarea diagnosticului impune excluderea osteopeniilor secundare. Boala afectează ambele sexe, debutează frecvent cu 2-3 ani înainte de pubertate cu dureri insidioase ale spatelui și membrilor inferioare, tulburări de mers, fracturi lângă articulațiile care susțin greutatea corpului. Frecvent istoricul familial este pozitiv pentru boli osoase. Histomorfometria evidențiază scăderea turnover-ului și a mineralizării osului trabecular. Nu a fost perceput un tablou biochimic caracteristic. Tomografia computerizată cantitativă evidențiază o densitate minerală redusă a osului trabecular lombar și cortical femural (8). Patogenia păstrează necunoscute; a fost implicat polimorfismul genei receptorului de joasă densitate a lipoproteinei corelată cu proteina 5, ceea ce duce la scăderea performanțelor osteoblastului; se asociază deficitul vitaminei D și hiperparatiroidismul (9). Tratamentul cu bifosfonați este în studiu.

Osteopenia/osteoporoză dobândită la copil este rezultatul perturbării factorilor implicați în homeostazia osului prin deficit sau exces, sau a intervenției diferitelor medicamente, dezechilibrându-se procesul de remodelare a osului. Frecvența osteopeniei secundare este mai mare decât se raportează în practică. Poate însoți:

– *boli inflamatorii cronice*: LES, artrită juvenilă idiopatică (AJI), DM, boli inflamatorii intestinale, sindrom nefrotic.

– *imobilizări sau activitate fizică redusă*: post-traumatic, paralizii cerebrale, distrofie musculară.

– *boli endocrine*: hipogonadism (disgenezie gonadală), hipo/hipertiroidism, sindrom Cushing, deficit STH, pubertate întârziată.

– *stări catabolice/nutriție inadecvată, malabsorbție*: malignități (LAL, limfom), deficit de vitamina D, fibroza chistică, boli psihiatrice (anorexia nervoasă, bulimia), malabsorbții cronice, HIV, activitate fizică intensă la femei (atlete).

– *medicamente*: glucocorticoizi (terapii cronice), anticonvulsivante, heparina, metotrexat în doze oncologice (10).

Frecvența osteopeniei secundare nu este negliabilă. Aplicarea ultrasonografiei (uneori verificată prin DEXA și dozarea 25-OHD) la copii cu boli cronice diagnosticate în Clinica II Pediatrie și Clinica IV Pediatrie – Spitalul Clinic de Urgențe pentru Copii „Sf. Maria“ din Iași într-o perioadă de 6 ani a evidențiat prezența osteopeniei cu următoarea frecvență procentuală: AJI 48,57% (105 cazuri), hepatite cronice 38,5% (82 cazuri), astm bronșic persistent 35% (182 cazuri), malabsorbții intestinale 32,2% (118 cazuri), insuficiență renală cronică 75% (346 cazuri). Frecvența osteopeniilor secundare menționată este apropiată altor raportări (11).

În bolile cronice, patogenia osteopeniei este foarte complexă, împletindu-se efectele citokinelor proinflamatorii, perturbările relele hormonale implicate în metabolismul osos cu deficiturile nutriționale prin aport scăzut sau suferințe organice severe (hepatice, renale, malabsorbții). Disfuncționalitatea UMB este agravată de tratamente medicamentoase (12-14). Multitudinea de stări patologice în care se recomandă tratament repetat cu glucocorticoizi la copii și adolescenți, ca și necesitatea frecventă de cure lungi, face ca acest medicament să fie un partener patogenetic de temut în producerea osteopeniei la tineri. Efectele glucocorticoizilor la nivel de nucleu celular se reflectă prin creșterea RANKL și scăderea OPG, ceea ce prelungește durata de viață a osteoclastelor, scade ritmul diferențierii osteoblastelor și induce apoptoza lor, crește apoptoza osteocitelor, rezultând scăderea rezistenței și a masei

osului (15). Efectele indirecte ale glucocorticoizilor asupra osului constau în: inhibiția reabsorbției calciului din intestin și tubii renali generând hiperparatiroidism, transrepresia osteocalcinei și colagenului 1 (proteine din matricea osoasă), scăzând astfel mineralizarea și inducând fragilitatea osului, miopatia cortizonică (crește riscul de fracturi).

Osteopenia indusă de glucocorticoizi debutează după prima lună de tratament, evoluează rapid în primul an (3-5% pierderi), apoi lent (0,5-1% pe an). După 6 luni de tratament, 30% dintre bolnavi prezintă osteopenie a osului trabecular. Factorii agravanți sunt: evoluția bolii de bază, imobilizare, obezitate, fumat. Profilaxia cu bifosfonați la copil se aplică la mai mult de 3 cure de corticoterapie sistemică pe an. În 12 luni de tratament cu bifosfonați scade riscul de fracturi (15,16).

Osteopenia nou-născutului prematur se particularizează patogenetic printr-o combinație între rezervele inadecvate, pierderi de minerale esențiale prin imaturități organice și aport insuficient (dificil) pentru a înlocui pierderile și a restaura rezervele. Conținutul mineral și densitatea osoasă se corelează pozitiv cu vârsta gestațională. Pe de altă parte, prematurii, cât și născuții la termen cu greutate mică au putut fi afectați de o patologie placentară care a limitat transferul de fosfat (fiziologic placentă convertește vitamina D în 1,25-dihidroxicolecalciferol. Perturbarea metabolismului mineral se agravează prin pierderi renale, prin efectele nutriției parenterale cumulate cu deficit de cupru și prin impactul tratamentelor cu steroizi și diuretice. În evoluție, prematurul poate fi afectat de o boală metabolică osoasă (rahitismul prematurității) caracterizată prin modelarea anormală a osului și creșterea lineară redusă (17). Alimentația naturală prin conținutul crescut în factor de creștere și hormoni, ca și monitorizarea aportului de minerale și vitamina D, contribuie la normalizarea treptată a osului între 2 și 16 ani.

DIAGNOSTICUL OSTEOPENIEI / OSTEOPOROZEI

Diagnosticul precoce al osteopeniei este stabilit prin măsurarea densității osoase ca metoda cea mai sigură.

Se măsoară densitatea osoasă în g/cm^2 și, la copii, se determină scorul Z care reprezintă numărul de DS de la valorile medii ale unui copil sănătos de aceeași vârstă, sex și etnie. Diferitele tipuri de metode de determinare a densității minerale osoase sunt non-invasive: dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA), quantitative computed tomography

(QCT), qualitative ultrasound (QUS), single photon absorptiometry (SPA), dual photon absorptiometry (DPA), digital X-ray radiogrammetry (DXR), single energy X-ray absorptiometry (SEXA). Măsurătorile se aplică la vertebrele coloanei lombare, șold, pumn; grosimea țesuturilor care acoperă osul cercetat poate genera erori.

Simpla radiografie a osului depistează osteopenia numai după pierderi osoase de 20-40%.

Computer-tomografia cantitativă (CTQ), metoda îmbunătățită progresiv, este o tehnică tridimensională bazată pe o scanare standard a corpului, măsurându-se separat densitatea minerală a osului cortical și trabecular; suma exprimă densitatea medie a ariei periferice. La copiii cu osteoporoză juvenilă idiopatică la care histomorfometria a evidențiat scăderea turnover-ului osului trabecular și heterogenitatea parametrilor mineralizării trabeculare, CTQ a depistat reducerea densității minerale osoase atât în osul trabecular al vertebrelor lombare (valori semnificative), cât și în osul cortical femural (8).

DEXA este considerată „gold standard” în explorarea osoasă pentru precizie, rapiditate, calibrări stabile și doze mici de radiații. SIOC (2007) recomandă la copiii peste vârsta de 4 ani și la adolescenți DEXA aplicată lombar și/sau corpul întreg (fără extremitatea cefalică); a introdus sintagma „conținut mineral osos scăzut pentru vârsta cronologică”. Scorul Z rezultă din diferența densității minerale osoase a bolnavului și cea a unui individ normal de aceeași vârstă și sex/DS. Valoarea Z este mai precisă decât stadiile Tanner în evaluarea pubertății. Dezavantajele acestei tehnici: coeficientul de atenuare al țesutului gras este diferit de cel al mușchilor și se obțin erori (3% antebraț, 5% coloană, 6% cap și col femural), echipamentele sunt scumpe și necesită autorizații speciale (18).

Ultrasonografia cantitativă explorează scheletul periferic în zone cu cantitate minimă de țesut moale, utilizează traductori ecografici și un sistem computerizat de prelucrare a rezultatelor. SIOC în 2007 a precizat fidelitatea explorării pe calcaneu, rotulă, tibia, radius, falange, subliniind că rezultatele sunt asemănătoare DEXA. Avantajele metodei: absența iradierii, tehnică ușor de aplicat, dispozitive mici mobilizabile favorabile studiilor populaționale (19).

Explorarea biochimică a turnover-ului osos cuprinde determinarea markerilor biochimici ai sintezei și resorbției osului (noncolagenici și colagenici).

Între markerii biochimici ai sintezei osului și-a dovedit utilitatea valoarea fosfatazei alcaline osoase determinată cu anticorpi monoclonali, fiind un marker fidel pentru formarea osului (monitorizează tra-

tamentul). Osteocalcina, proteină noncolagenică sintetizată de osteoblaste, specifică osului și dentinei, ca și peptidele de extensie ale procologenului de tip I, au valoare practică redusă.

Între markerii biochimici noncolagenici ai resorbției osului s-au înscris calciuria matinală și fosfataza acidă, dar valoarea practică s-a dovedit redusă. Sialoproteina osoasă, proteină fosforilată din matricea noncolagenică a osului și a dentinei, mobilizată de osteoclaste, este un marker pe termen scurt al evoluției resorbției osoase la adult și copil; nivelurile serice scad rapid după introducerea tratamentului cu bifosfonat.

Markerii biochimici colagenici ai resorbției osului cu valoare practică sunt deoxipiridinolina și peptidele rezultate din telopeptide prin acțiunea metaloproteinazei asupra colagenului de tip I. Depxipiridinolina provine aproape în exclusivitate din os, din porțiunea non-helicoidală a colagenului tip I. Valoarea serică nu este influențată de alimentație și se corelează cu rezultatele DEXA. Peptidul carboxiterminal rezultat din telopeptide marchează creșterea densității osoase atunci când tratamentul osteoporozei este corect, prin scăderea valorilor sale serice și urinare (10,11).

TRATAMENT

Extinderea aplicării osteodensitometriei și implicit creșterea duratei de viață în bolile cronice cu repercusiune pe metabolismul osos au dus la raportări tot mai frecvente ale fragilității scheletice la copil și adolescent. Efectele bolilor cronice și ale unor medicamente administrate cronic asupra osului sunt diferite la adult față de cele din perioada de creștere; situs-ul scheletic afectat variază cu vârsta biologică și cu cea de debut al bolilor cronice (variază fuziunile epifizare). Astfel, experiențele acumulate în tratamentul osteoporozei la adult nu pot fi extrapolate la copil, fiind necesare, în continuare, studii aprofundate.

Profilaxia osteopeniei la copil și adolescent, mai ales la grupa de vârstă 12-18 ani, cuprinde activitate fizică, nutriție adecvată etapei de vârstă, combaterea anorexiei, a obezității și asigurarea necesarului zilnic de calciu și vitamina D.

Necesarul zilnic de calciu se adaptează vârstei: 1-3 ani 500 mg/zi, 4-8 ani 800 mg/zi, 9-18 ani 1.300 mg/zi, în sarcină 1.200 mg/zi, în lactație 1.000 mg/zi.

Necesarul zilnic mediu de vitamina D este de 800-1.000 U/zi, la prematuri și distrofici în timpul tratamentului recuperator 1.500 U/zi. Tratamentul cronic cu glucocorticoizi impune un aport de 2.000

U/zi. Nivelul 25 OHD trebuie menținut la peste 50 nmoli/l (20 ng/ml.) (20).

Concomitent cu adaptarea necesarului de calciu și vitamina D în toată perioada de creștere trebuie depistate și corectate eventualele tulburări endocrine (distiroidiile, hipogonadismul), anorexia, obezitatea etc.

În bolile cronice mobilizarea, kinetoterapia, asistența nutrițională individualizată și corectarea supravegheată a metabolismului osos (osteodensitometrie repetate, determinarea 25 OHD), scad riscul de osteopenie (21).

Tratamentul medicamentos specific al osteopeniei/osteoporozei constă în administrarea de bifosfonați nitrogenici: pamidronat, neridronat, olpadronat, alendronat, ibadronat, risedronat, zoledronat. Mecanismul de acțiune constă în modificarea proteinelor conectate la membrana celulară, implicate în resorbția osteoclastică, concomitent scăzând osteoclastogeneza și supraviețuirea osteoclastului (22).

La copil tratamentul cu bifosfonați nu este bine statuat. S-au acumulat experiențe în osteogenesis imperfecta, osteoporoza juvenilă idiopatică, boala Gaucher, displazia fibroasă, miopatia mitocondrială, fibroplazia osificans progresivă, anorexia nervoasă la adolescente și în osteopeniile induse de corticoterapia prelungită (8).

Durata optimă a tratamentului cu bifosfonați la copil, în diverse boli cronice, nu este bine stabilită; în osteogenesis imperfecta corecția masei osoase începe după 2-4 ani de tratament.

Efectele secundare sunt rare, reacțiile pot fi pasagere (1-3 zile), constând în febră, stare de rău, greață, diaree, dureri musculare și osoase. S-au raportat complicații severe instalate în timp, ca uveită, trombocitopenie, ulceratii orale și esofagiene. Bifosfonații se depozitează în os și se eliberează în ani. Este necesară o atenție sporită la tratamentul adolescentelor deoarece bifosfonații pot traversa placenta și afecta dezvoltarea fetală (23).

Calcitonina a fost propusă în tratamentul osteopeniei dar doza recomandată la copil nu este bine stabilită; orientativ 20-100 micrograme/zi în regim alternativ. Administrarea intranasală și cea injectabilă au fost însoțite de efecte adverse (bufeuri, greață, uscăciunea mucoaselor etc.).

În stadiu de experiment se află terapii biologice de viitor: denosumab, inhibitori ai catepsinei K, anticorpi specifici antisclerotină.

CONCLUZII

Termenul de osteopenie, care definește o stare intermediară a masei osoase între normal și osteo-

poroză, s-a impus prin frecvență, potențial de evolutivitate la copil ca și pentru repercusiunile asupra patologiei osului la adult. Cea mai frecventă este osteopenia secundară ca o manifestare comună a unor subgrupuri de boli cu patogenie diferită. Adesea, la copil, este consecința unor tratamente medicamentoase, mai ales a corticoterapiei.

Studiul densității osoase se impune ca marker fidel de evolutivitate a statusului osos în numeroase boli, dar și ca metodă screening pentru depistarea

osteopeniei la adolescenți. Masa osoasă de vârf care se obține până la 20-21 ani este predictivă pentru sănătatea osului de-a lungul vieții.

Tratamentul este complex și trebuie adaptat cazurilor osteopeniei, aportul dirijat de calciu și vitamina D având efect favorabil în cele mai multe cazuri. În formele severe de osteopenie primară sau secundară se recomandă tratament cu bifosfonați, orientat de experiențele acumulate.