

## OSTEOPENIA LA COPIII CU SINDROAME DE MALABSORBȚIE

Tania Elena Rusu<sup>1</sup>, Evelina Moraru<sup>2</sup>, Laura Bozomitu<sup>1</sup>,  
Dana Teodora Anton Păduraru<sup>1</sup>, Lucreția Anghel<sup>3</sup>, Aurica Rugină<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Disciplina Pediatrie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”, Iași

<sup>2</sup>Clinica II Pediatrie, Spitalul de Urgență pentru Copii „Sfânta Maria”, Iași

<sup>3</sup>Catedra de Medicină Internă, Universitatea de Medicină „Dunărea de Jos”, Galați

### REZUMAT

**Introducere.** Sindroamele de malabsorbție au drept consecință perturbarea dezvoltării și funcției normale a sistemului osos.

**Obiective.** Aprecierea densității osoase la copiii cu sindroame de malabsorbție. Analiza factorilor de risc pentru osteopenie. Evaluarea corelațiilor între osteopenie, markerii nutriționali și markerii metabolismului osos.

**Material și metodă.** 118 copii cu sindrom de malabsorbție de diverse etiologii, în principal boală celiacă (41 cazuri) și fibroză chistică (14 cazuri). Densitatea osoasă a fost evaluată prin Ultrasonografie cantitativă (QUS) utilizând un Osteodensitometru Sunlight Omnisense Ultrasonometer 7000P. QUS a fost efectuată la radius (86 de cazuri) și tibie (78 de cazuri). 25 hidroxivitamina D a fost evaluată la 10 cazuri prin metoda RIA. Analiza statistică a fost realizată utilizând SPSS for Windows.

**Rezultate.** Osteopenia a fost prezentă la 32% dintre cazuri. Scăderea densității osoase la radius a fost asociată cu sindromul celiachiform. Osteopenia la tibie s-a asociat cu fibroza chistică. Osteopenia a fost mai frecventă la fete. Osteopenia s-a asociat cu durata bolii. Osteopenia nu s-a corelat cu BMI. Scorul Z la radius s-a corelat pozitiv cu nivelele fosfatazei alcaline, iar scorul Z la tibie cu colesterolemia. Scorul Z la tibie și radius s-a corelat negativ cu valorile markerilor inflamatori. La copiii cu boală celiacă, valoarea anticorpilor anti-transglutaminază s-a corelat negativ cu scorul Z la radius și tibie. Nivelele 25(OH) vitaminei D au fost deficiente la 8 copii și insuficiente la 2, dar valorile sale nu s-au corelat cu scorul Z la radius și tibie. Semne clinice, biologice și radiologice de rahitism au fost prezente la 35% dintre bolnavii cu osteopenie.

**Concluzii.** Osteopenia a fost prezentă la 1/3 din bolnavii cu sindrom de malabsorbție din lotul studiat. 30% dintre bolnavi au avut semne clinice, biologice și radiologice de rahitism. Valorile 25(OH) vitaminei D nu s-au corelat cu scorul Z. S-a observat o corelație negativă între parametrii osoși și markerii inflamației și anticorpilor anti-transglutaminază.

**Cuvinte cheie:** osteopenie, sindroame de malabsorbție, boală celiacă

### INTRODUCERE

Osteopenia («gr. osteon» oston = os, penia = sărăcie, lipsă) definește o scădere a masei osoase și se caracterizează din punct de vedere histologic printr-un deficit de țesut osos, iar radiologic prin semne de diminuare a densității osoase.

Evaluarea densității osoase la copil se impune ca explorare, deoarece de-a lungul vieții va exista același capital osos care a fost dobândit până la terminarea creșterii.

Principalele categorii de boli în care există risc de afectare a masei osoase în copilărie sunt bolile endocrine (deficitul de hormon de creștere, deficitul de hormoni sexuali, excesul de glucocorticoizi,

excesul de hormoni tiroidieni), bolile reumatologice (artrita juvenilă idiopatică, lupusul eritematos sistemic), bolile cronice hepatice, bolile cronice renale, bolile inflamatorii cronice intestinale, sindroamele de malabsorbție, bolile hematologice (talasemia, siclemia, hemofilia, hemopatiile maligne), boli genetice diverse (afectarea genelor care codifică sinteza colagenului, afectarea receptorului pentru vitamina D, boli de stocaj, homocistinuria, porfirie ș.a.).

Entitățile clinice care se manifestă prin diaree cronică, distensie abdominală și falimentul creșterii, grupate ca sindrom de malabsorbție, includ printre numeroasele alterări homeostazice și perturbarea dezvoltării și a funcției normale a sistemului

Adresa de corespondență:

Tania Elena Rusu, Spitalul de Urgență pentru Copii „Sfânta Maria”, Str. Vasile Lupu nr. 62, Iași

E-mail: taniaelenarusu@gmail.com

lui osos (1,2). Scăderea densității osoase asociată cu tablou clinico-biologic de rahitism (boală caracteristică osului în creștere) poate fi precoce și constituie un marker de severitate a sindromului de malabsorbție. Principalii factori care contribuie la scăderea masei osoase în sindromul de malabsorbție sunt hipocalcemia (și alte deficiențe minerale), hipovitaminoza D, deficitul nutrienților necesari pentru sinteza matricei osoase, inflamația cronică via citokinele pro-inflamatorii, dezechilibrul factorilor implicați în reglarea unității morfo-funcționale de bază a osului (Bone Multicellular Unit – BMU), în funcție de mecanismul, durata și gravitatea entității clinice însoțite de sindrom de malabsorbție. De exemplu, în boala celiacă, alterarea masei osoase este consecința malabsorbției calciului, vitaminei D și proteinelor ca urmare a distrucției enterocitelor, precum și altor mecanisme, incluzând eliberarea de citokine proinflamatorii și efectul lor de dezechilibrare a ciclului sinteză-resorbție osoasă din cadrul BMU, dezechilibre endocrine (Hiperparatiroidism secundar, dezechilibru androgeni-estrogeni), deficiențe nutriționale legate de regimul glutenopriv, efectul direct al anticorpilor anti-transglutaminază asupra osului, perturbări autoimune (diabet zaharat, tiroidită autoimună), factori genetici (polimorfismul genetic al genei IL-1b), tratamentul cu corticosteroizi.

## OBIECTIVE

- Aprecierea incidenței osteopeniei la copiii cu sindroame de malabsorbție.
- Analiza factorilor de risc pentru osteopenie.
- Corelația osteopeniei cu markerii nutriționali și de metabolism osos.

## MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul prospectiv a cuprins 118 copii diagnosticați în Clinicile de Pediatrie ale Spitalului de Urgență pentru Copii „Sfânta Maria“, Iași, cu sindroame de malabsorbție de diverse etiologii. Majoritatea cazurilor au fost reprezentate de celiachie (41 de cazuri) urmate, în ordinea frecvenței, de sindrom de malabsorbție de etiologie neprecizată (16 cazuri), fibroză chistică (14 cazuri), intoleranță la proteina laptelui de vacă (11 cazuri), gastroduodenită eozinofilică (7 cazuri), hipogammaglobulinemie (6 cazuri), deficit selectiv de Imunoglobuline A (5 cazuri), lambliază (5 cazuri), sindrom celiachiform (3 cazuri), sindrom Ehlers Danlos (2 cazuri), deficit de Imunoglobuline G (1 caz) și rezecție intestinală (1 caz).

Aprecierea densității osoase s-a realizat prin Ultrasonografie cantitativă, utilizând un Osteodensitometru Sunlight Omnisense 7000P. Parametrii evaluați au fost viteza de transmitere a sunetului prin os (speed of sound SOS). Pornind de la valorile obținute la pacient, soft-ul Sunlight Omnisense calculează scorul Z. Un scor Z sub -1 a fost considerat osteopenie. Măsurătorile au fost efectuate la nivelul radiusului la 86 de cazuri și la nivelul tibiei la 78 de cazuri.

Dozarea 25hidroxivitaminei D a fost posibilă la 10 cazuri prin metoda RIA. Deficitul de vitamina D este definit ca o valoare serică a acesteia de sub 20 ng/ml. Valori între 21 și 29 ng/ml sunt considerate insuficiență de vitamina D.

Prelucrarea statistică s-a realizat cu programul SPSS for Windows.

S-au realizat corelații ale scorului Z cu etiologia sindromului de malabsorbție, parametrii demografici: vârsta, sexul, cu durata bolii, indicii nutriționali: IMC, parametrii biologici nutriționali: proteine totale serice, albumină serică, hemoglobină, colesterolemie, lipide totale serice, magneziemie, glicemie, sideremie; parametrii metabolismului fosfo-calcic: calciu total, calciu ionic, fosfor, fosfatază alcalină; markeri inflamatori: VSH, fibrinogen, valoarea anticorpilor anti-transglutaminază. Corelațiile s-au realizat prin testul Chi-pătrat, testul Mann-Whitney de comparare a rangurilor, testul t de egalitate a mediilor, testul Anova, realizarea dreptelor de regresie și calcularea coeficientului Pearson.

## REZULTATE

Osteopenia a fost prezentă la 32,2% dintre cazuri, respectiv 38/118 cazuri cu sindrom de malabsorbție de diverse etiologii.

În celiachie (lotul cel mai bine reprezentat numeric), osteopenia a avut o frecvență de 35,89%, urmând fibroza chistică (jumătate din cazuri) și sindroamele de malabsorbție cu etiologie neprecizată, gastroduodenită eozinofilică, sindrom celiachiform, sindrom Ehlers Danlos și hipogammaglobulinemie. La copiii cu sindrom postgastroenteritic, osteopenia a fost absentă (Fig. 1).

Evaluarea relației diferitelor diagnostice cu scăderea sub -1 a Scorului Z la radius relevă faptul că singurul diagnostic care s-a asociat semnificativ statistic la testul Chi-pătrat cu scăderea densității osoase la radius a fost cel de sindrom celiachiform ( $p=0,047$ ). Scorul Z la tibie scăzut sub -1 s-a asociat semnificativ din punct de vedere statistic doar cu diagnosticul de mucoviscidoză la testul Chi-pătrat ( $p=0,047$ ).

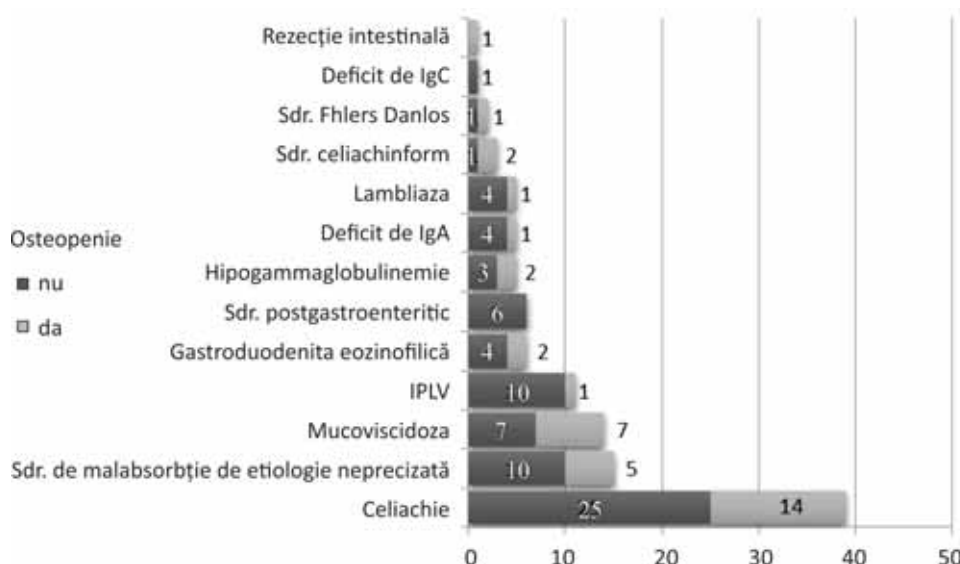


FIGURA 1. Prezența osteopeniei vs. etiologia sindromului de malabsorbție

Nu s-au înregistrat diferențe semnificative statistic între valorile scorurilor Z obținute la nivelul radiusului între diverse diagnostice. Valori semnificativ mai crescute ale scorului Z la tibie față de restul grupului au fost obținute în sindromul postgastroenteritic. Valori semnificativ mai scăzute ale scorului Z la tibie față de restul lotului au fost obținute la bolnavii cu mucoviscidoză (Tabelul 1).

TABELUL 1. Compararea valorilor scorului Z la radius și la tibie în funcție de diagnostic prin testul t de egalitate al mediilor

DIAGNOSTIC	Test t scor Z radius	Test t scor Z tibie
Celiachie	p=0,220	p=0,600
Sdr. de malabsorbție de etiologie neprecizată	p=0,980	p=0,622
Mucoviscidoză	p=0,154	p=0,024
IPLV	p=0,439	p=0,683
Gastroduodenită eozinofilică	p=0,325	p=0,711
Sdr. postgastroenteritic	p=0,067	p=0,012
Hipogammaglobulinemie	p=0,740	p=0,873
Deficit de IgA	p=0,653	p=0,561
Lambliază	p=0,613	p=0,052
Sdr. Celiachiform	p=0,264	p=0,639
Sdr. Ehlers Danlos	p=0,477	p=0,689
Deficit de IgG	–	p=0,060
Rezecție intestinală	0,433	

Osteopenia a fost mai frecventă la vârsta de preșcolar și școlar. Vârsta medie a cazurilor cu osteopenie a fost mai mare decât cea a bolnavilor cu masă osoasă normală (Fig. 2), diferență semnificativă din punct de vedere statistic la testul Mann-Whitney de comparare a rangurilor (p=0,015).

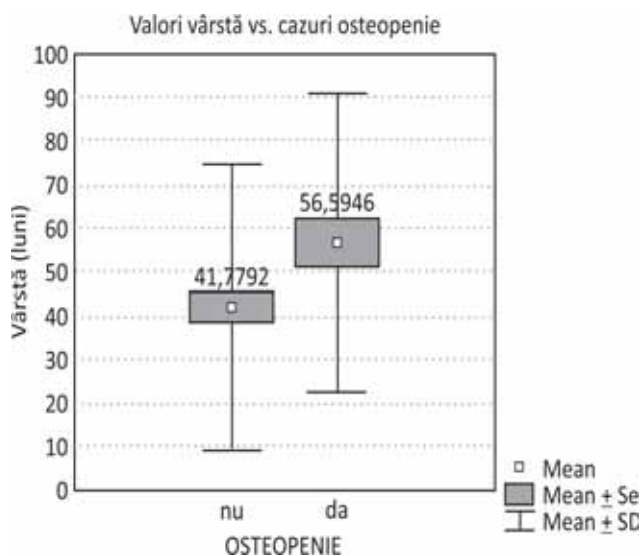


FIGURA 2. Valoarea medie a variabilei vârstă (luni) la cazurile cu și fără osteopenie

Durata medie a bolilor însoțite de osteopenie a fost de 10,61 luni față de 7,13 luni a celor fără osteopenie, diferență nesemnificativă la testul Mann-Whitney (p=0,143).

În funcție de sex, osteopenia a fost mai frecventă la fete cu o valoare procentuală de 36% față de 28% băieți (p=0,377).

Nutriția deficitară, frecventă în sindroamele de malabsorbție prin suferința digestivă complexă și perturbarea aportului, nu s-a asociat semnificativ statistic cu osteopenia, în condițiile acestui studiu neomogen (p=0,065). Valorile medii ale IMC la bolnavii cu osteopenie au fost 15,21 față de 14,26 la cei fără osteopenie.

Relația scorului Z la radius/tibie cu unii markeri ai răsnetului biologic al sindromului de malabsorbție s-a realizat prin coeficienții de corelație

Pearson, testul ANOVA și construcția dreptelor de regresie, rezultând următoarele corelații:

- Pozitivă între valorile Scorului Z la radius și cele ale fosfatazei alcaline.
- Invers proporțională între valorile scorului Z la radius și cele ale fibrinogenemiei
- Invers proporțională între valorile scorului Z la tibie și fibrinogenemie.
- Moderată invers proporțională între scorul Z la tibie și valorile VSH.
- Direct proporțională între valorile scorului Z la tibie și valorile colesterolului total seric.

Global, osteopenia s-a asociat cu semne clinice de rahitism în 30% dintre cazuri, markeri biologici ai rahitismului în 34,7% și modificări radiologice la 35,7% dintre cazurile investigate.

Metabolitul 25 hidroxivitamina D a fost dozat la 10 bolnavi, rezultatele obținute fiind prezentate în Tabelul 2. Valorile au fost încadrate în nivele serice insuficiente de vitamina D la 2 cazuri și deficit de vitamina D la 8 cazuri.

**TABELUL 2.** Valorile 25 OH vitaminei D la lotul de bolnavi cu sindroame de malabsorbție

DIAGNOSTIC	25 OH VITAMINA D	SCOR Z RADIUS
Mucoviscidoza	Sub limita de detecție	0,32
Mucoviscidoza	Sub limita de detecție	-0,16
Sindrom de malabsorbție	19,89	1
Celiachie	19,86	0,65
Celiachie	17,68	0,21
Mucoviscidoza	11,93	-1,06
Celiachie	26,99	1,54
Mucoviscidoza	Sub limita de detecție	-0,5
Sdr. celiachiform postlambliazic	24,16	1,15
Celiachie	18,41	3,84

Evaluarea corelației dintre valoarea anticorpilor anti-transglutaminază și scorurile Z la radius și la tibie prin coeficienții de corelație Pearson și testul ANOVA arată o corelație puternică invers proporțională între valorile anticorpilor anti-transglutaminază și cele ale scorului Z la radius și o corelație moderată invers proporțională între valorile anticorpilor antitransglutaminază și cele ale scorului Z la tibie.

## DISCUȚII

Studiile privind densitatea osoasă la pacienții cu boală celiacă au raportat o incidență a scăderii masei osoase la 75% dintre pacienții nou diagnosticați, care nu se află sub regim glutenopriv (3,4). În boala celiacă, distrucția mediată imun a enterocitelor

conduce la scăderea suprafeței de absorbție, având drept consecință alterarea absorbției calciului, vitaminei D și a proteinelor. Aceasta se reflectă în valorile serice reduse ale calciului, care are drept consecință un hiperparatiroidism reacțional (5,6). Hiperparatiroidismul conduce la creșterea activității de resorbție osteoclastică și amplificarea activității enzimei 1-hidroxilază renală, rezultând augmentarea sintezei metabolitului activ 1,25 dihidroxivitamina D. Stimularea absorbției intestinale a calciului de către 1,25 dihidroxivitamina D este inefficientă, deoarece enterocitele imature posedă nivele foarte scăzute de calbindin, proteină transportoare de calciu (5).

Scăderea nivelului seric a 25 hidroxivitaminei D poate fi datorată nu doar absorbției scăzute, ci și scăderii aportului, precum și timpului de înjumătățire plasmatic scăzut, dependentă de transformarea sa excesivă în 1,25 dihidroxivitamina D de către nivele serice crescute de PTH. Nivelele serice crescute ale 1,25 dihidroxivitaminei D au un efect nociv pe metabolismul osos, promovând resorbția osoasă (5,6).

Prezența semnelor clinice, biologice și radiologice de rahitism la aproximativ 35% dintre bolnavii cu osteopenie sugerează că hipovitaminoza D și hiperparatiroidismul reacțional sunt implicate în etiopatogenia osteopeniei la aproximativ 35% din bolnavii cu osteopenie ai lotului studiat. Zanchi și colaboratorii (2008) raportează prezența alterărilor biologice ale metabolismului calciului la 50% dintr-un lot de 54 de bolnavi cu celiachie. Dintre aceștia, jumătate au avut osteopenie la osteodensitometria DEXA (7). Rezultatele obținute la lotul nostru au fost similare, 50% dintre cei 41 de bolnavi cu celiachie prezentând asocierea a două semne biologice de alterare a metabolismului fosfo-calcic și din aceștia din urmă jumătate prezentând osteopenie la osteodensitometria QUS.

În ultima vreme, cercetările s-au axat pe stabilirea rolului patogenetic al citokinelor în afectarea osoasă din boala celiacă. Alterarea echilibrului osteosinteză osteoblastică/resorbție osteoclastică joacă un rol aparte în patogeneza osteopeniei din boala celiacă, existând nivele crescute ale citokinelor activatoare ale osteoclastelor (IL-1, IL-6, TNF $\alpha$ ), și nivele scăzute ale citokinelor inhibitorii ale osteoclastelor (IL-18 și IL-12) (5,8).

Evidențierea corelației invers proporționale ale valorilor scorului Z la radius și tibie cu valorile Fibrinogenului și VSH, pledează pentru rolul inflamației în etiopatogenia osteopeniei la o parte din bolnavii cu sindrom de malabsorbție luați în studiu. Bianchi și colaboratorii (2008) subliniază rolul in-

flamației în patogeneza alterărilor masei osoase din celiachie (9). Taranta și colaboratorii (2004) evidențiază rolul activării osteoclastice de către cascada citokinelor proinflamatorii în osteopenia din boala celiacă (10).

Anticorpilor antitransglutaminază tip Ig A acționează împotriva țesutului osos, titrul lor corelându-se cu afectarea densității osoase, ceea ce sugerează rolul lor în patogeneza osteopeniei din celiachie (11). Corelația invers proporțională puternică obținută între valorile anticorpilor anti-transglutaminază și valorile scorului Z la radius și tibie susține ipoteza implicării acestor anticorpi în alterarea masei osoase la lotul studiat.

Osteopenia, complicație comună a fibrozei chistice la copil, perturbă durabil calitatea vieții bolnavilor pe măsură ce speranța lor de viață crește. Mai multe studii au documentat afectarea densității osoase, care s-a corelat cu severitatea bolii și a afectării pulmonare, statusul nutrițional, vârsta, stadiul pubertar, existența și durata terapiei cu glucocorticoizi, activitatea fizică (12-17). Osteopenia a fost evidențiată la jumătate dintre bolnavii cu fibro-

ză chistică luați în studiu, dimensiunea scăzută a lotului nepermițând realizarea de corelații statistice.

## CONCLUZII

Sindromul de malabsorbție se însoțește de osteopenie la cel puțin 1/3 din bolnavi (32,2%). Asocierea semnelor clinice, biologice și radiologice de rahitism la 30% din bolnavii cu osteopenie susține impactul patogenetic al tulburărilor metabolismului fosfo-calcic.

Determinarea în dinamică a valorilor serice 25(OH)D, marker pentru evidențierea deficitului de vitamina D, este utilă conducerii tratamentului la bolnavii cu sindroame de malabsorbție. Valoarea sa însă nu s-a corelat cu densitatea osoasă măsurată prin ultrasonografie cantitativă în acest studiu.

Corelația negativă a valorilor parametrilor ultrasonografici cu markerii inflamației și valorile anticorpilor anti-transglutaminază impune efectuarea osteodensitometriei și includerea osteopeniei ca martor al procesului inflamator cu mecanism imunologic.