

Osteoporose juvenil

Rosa Maria Rodrigues Pereira*

Introdução

Antes de abordarmos as causas da osteoporose juvenil, é interessante fazermos um breve comentário em relação à prevenção da osteoporose pós-menopausa e senil já no período da infância e adolescência.

A osteoporose é caracterizada por uma redução da massa óssea e esta pode ser determinada durante o crescimento ou adquirida tardiamente durante o envelhecimento.

Uma vez que a síndrome osteoporótica é mais facilmente prevenida do que tratada, o ideal é identificar indivíduos potencialmente de alto risco e iniciar a prevenção dessa síndrome na infância ou na adolescência.

Fatores hereditários e ambientais influenciam o acúmulo de massa óssea nessa faixa etária. Informações genéticas a respeito dos pais desempenham importante papel para essa prevenção²⁰. Também uma boa ingestão de cálcio e exercícios físicos adequados nesse período da vida são fundamentais para a obtenção de um pico de massa óssea tal que dificulte o aparecimento da osteoporose no idoso, diminuindo a incidência de fraturas^{12,13}.

Osteoporose Juvenil

A osteoporose na infância é incomum, podendo ser primária ou secundária a várias condições clínicas.

O diagnóstico de osteoporose na infância e/ou adolescência é geralmente feito quando o RX de esqueleto revela uma diminuição generalizada no osso mineralizado (osteopenia) na ausência de raquitismo ou reabsorção óssea excessiva (osteíte fibrosa). Essa patologia é geralmente secundária a um espectro de várias condições clínicas (Tabela 1).

A história e o exame físico da criança ou do adolescente com formas secundárias de osteoporose refletem mais a doença primária do que propriamente a osteoporose. Assim, as anormalidades bioquímicas também dependem da causa primária.

A osteoporose juvenil idiopática juntamente com a terapia crônica com esteróides são as mais importantes formas de osteoporose juvenil adquirida¹⁴. Também o estudo da osteoporose associada a doenças reumatológicas, dentre elas a artrite reumatóide juvenil, vem despertando bastante interesse na literatura.

Desse modo, nesta revisão será abordado com maiores detalhes a osteoporose juvenil idiopática, a osteoporose secundária ao uso de glicocorticóides e a associada a doenças reumatológicas que ocorrem na infância.

* Médica Assistente Doutora do Serviço de Reumatologia da FMUSP

Endereço para correspondência:

Av. Dr. Arnaldo, 455 - CEP 01246-903 - São Paulo - SP, Brasil

TABELA 1

Causas de osteoporose na infância e/ou adolescência

I. Primária

- A. Osteoporose juvenil idiopática
- B. Osteogênese imperfecta

II. Secundária

A. Endócrinas

- 1. Síndrome de Cushing
- 2. Diabetes Mellitus
- 3. Uso de corticosteróides
- 4. Tireotoxicose

B. Gastrointestinais

- 1. Atresia de vias biliares
- 2. Doença de estoque de glicogênio
- 3. Hepatite
- 4. Má absorção

C. Erros inatos do metabolismo

- 1. Homocistinúria
- 2. Intolerância de proteína lisinúrica

D. Miscelânea

- 1. Leucemia linfoblástica aguda
- 2. Terapia anticonvulsivante
- 3. Doença cardíaca congênita cianótica
- 4. Imobilização
- 5. Artrite reumatóide juvenil

Osteoporose Juvenil Idiopática (OJI)

A osteoporose juvenil idiopática ocorre tipicamente antes do início da puberdade em crianças anteriormente saudáveis. Os sintomas iniciam-se insidiosamente com dor lombar baixa, dor em quadris e pés e dificuldade para deambulação. Artralgia em joelhos e tornozelos e fraturas de extremidades inferiores podem ocorrer. A OJI afeta ambos os sexos, não havendo história familiar ou de alteração de dieta.

O exame físico pode ser normal ou revelar cifose toraco-lombar, ou cifoescoliose, deformidade em peito de pombo, relação crânio: pubis/pubis: calcânhar < 1.0, perda da altura, deformidade de ossos longos e dificuldade para deambular. Em geral, essa doença é auto-limitada, com recuperação total após 3-5 anos de evolução, embora diversos pacientes inicialmente descritos por Dent desenvolveram deformidades com incapacidade para deambulação e até anormalidades cardiorespiratórias⁴.

• **Fisiopatologia** - Não existe nenhuma anormalidade bioquímica característica na OJI e nenhuma desordem endócrina conhecida foi identificada.

Relatos iniciais mostram um balanço de cálcio inapropriadamente normal ou negativo os pacientes com níveis séricos normais de cálcio. A excreção de cálcio urinário pode ser normal ou alta^{12, 4, 19}. Níveis séricos de fósforo, magnésio, bicarbonato e fosfatase alcalina são normais. Aumento da excreção de hidroxiprolina urinária, hipercalcemia e supressão da secreção do paratormônio têm sido observado nesses pacientes. A supressão da secreção do hormônio da paratireóide reduz a síntese de 1,25-diidroxitamina D e diminui a absorção de cálcio intestinal contribuindo para o balanço negativo⁷.

• **Achados radiológicos** - A radiografia convencional é um método relativamente insensível para detectar perda de massa óssea; aproximadamente 30% do esqueleto mineral deve ser antes que a osteopenia possa ser observada. Achados patognomônicos da OJI são osteoporose do osso recém-formado, fratura do osso neo-formado em áreas que suportam peso (tíbia distal, região adjacente a articulação do tornozelo, joelhos e quadril)^{2, 25}.

• **Diagnóstico diferencial** - A osteogênese imperfecta é a mais importante identidade a ser considerada no diagnóstico de OJI (10). Essa entidade pode ser diferenciada da OJI por características clínicas, achados radiológicos e história familiar positiva (Tabela 2). Outras doenças que resultam em osteoporose na infância/adolescência são mostradas na Tabela 1 e também devem ser excluídas.

Assim, o diagnóstico de OJI é feito excluindo-se osteogênese imperfecta e causas secundárias de osteoporose.

• **Terapia** - O diagnóstico preciso e definitivo inicial no curso da doença é importante, embora

TABELA 2
Diagnóstico Diferencial - OJI vs Osteogênese Imperfecta

Características	Osteogênese Imperfecta	OJI
História familiar	geralmente positiva	negativa
Idade de início	nascimento	2-3 a antes puberdade
Duração dos sintomas	toda vida	1-4 a
Achados físicos	dentição anl esclera azulada ossos fragéis, finos deformidades e contraturas hiperelasticidade	cifoescoliose dorsal <i>pectus carinatum</i> anormalidade de marcha superior/inferior < 1.0
Balanço de cálcio	positivo	negativo na fase aguda
Achados radiológicos	ossos longos estreitos costelas finas fraturas patológicas rara/ em localização metafisária ossos <i>wormianos</i> crânio	ossos longos com cortical fina fraturas em cunha das vértebras fraturas metafisárias, com osteoporose do osso recém-formado
Estudos moleculares	colágeno anormal	colágeno normal

não exista terapêutica cirúrgica ou clínica específica. Terapia de suporte deve ser recomendada (deambulação com muletas, não carregar peso, fisioterapia), antecipando a recuperação espontânea que ocorre com a puberdade. Suplementação com calcitriol^{10,23}, fluoreto de sódio⁶ e bisfosfonatos⁷ são opções descritas na literatura.

Osteoporose por Glicorticóides

Os glicorticóides são os fármacos mais comumente utilizados para o tratamento de várias doenças inflamatórias e auto-imunes em crianças. Embora sejam bastante eficazes, produzem efeitos adversos sérios, especialmente quando usados em altas doses e por períodos prolongados. A figura clássica de uma criança recebendo dose alta de glicorticóide é bem reconhecida: obesidade centrípeta com atrofia da gordura periférica subcutânea, afinamento da pele com aumento da fragilidade e equimoses, fraqueza de musculatura proximal, retenção de líquido, retardo de crescimento e perda de massa óssea podendo evoluir com fraturas vertebrais³. A perda de massa óssea levando a fraturas é a mais incapacitante seqüela da terapia por esteróides. A severidade de perda de massa óssea parece ser paralela aos outros efeitos colaterais⁹.

A osteoporose induzida por corticóide é o resultado de um número de fatores que adversamente afetam a homeostase do cálcio (Tabela 3). Efeitos sistêmicos resultam em anormalidades na absorção e na carga renal de cálcio e em efeitos específicos do glicorticóide no osso, todos contribuindo para a perda de massa óssea.

O osso trabecular e a margem cortical do corpo vertebral são mais susceptíveis aos efeitos dos glicocorticóides que o osso cortical do antebraço. Ocorre também perda óssea do fêmur proximal e um aumento da fragilidade dos ossos longos^{8,15,24}. Estudos longitudinais mostram que existe uma perda rápida inicial com lentificação da mesma após 6 meses de terapia^{5,21}.

TABELA 3
Ações do corticosteróide que induzem a perda de massa óssea

Hipercalcúria
Inibição da absorção gastrointestinal de cálcio
Hiperparatireoidismo secundário por hipercalcúria e inibição da absorção gastrointestinal de cálcio
Supressão da secreção de hormônios gonadais
Inibição da replicação e funções sintéticas dos osteoblastos
Aumento da reabsorção óssea
Inibição da produção local de fatores de crescimento ósseo (IGF-1, TGF-B)
Aumento dos efeitos do PTH e calcitriol na remodelação óssea
Miopatia

Terapia

É importante identificar os indivíduos em uso de esteróides que são particularmente susceptíveis à perda óssea; isto é, pacientes com massa óssea já diminuída antes do início da terapia, pacientes com falha da absorção de cálcio com maior perda urinária de cálcio, com o maior grau de hiperparatireoidismo e com o maior grau de supressão da função osteoblástica.

Recomendações e possíveis terapêuticas para prevenir ou reduzir a perda de massa óssea na osteoporose induzida por corticosteróides são mostradas na tabela 4.

Osteoporose nas doenças reumáticas da infância

Crianças com doenças reumáticas crônicas, especialmente as com artrite reumatóide juvenil (ARJ), podem desenvolver importante diminuição da densidade mineral óssea^{1,22,17}.

A perda de massa óssea na ARJ apresenta-se com etiologia multifatorial e complexa: atividade de doença inflamatória, diminuição da mobilidade, terapêutica antiinflamatória, em especial o uso de esteróides e distúrbios nutricionais e endócrinos.

A atividade de doença parece ser o principal determinante da perda de massa óssea, em que citocinas inflamatórias têm papel fundamental (IL-1, IL-6, TNF-alfa). Experimentos com cultura de tecido ósseo mostram que essas citocinas afetam a atividade osteoclástica. Isso é observado na prática clínica, em que crianças com cursos crônicos e contínuos de doença ativa apresentam prejuízos pondo estaturais e osteoporose mais grave.

A imobilização, freqüente nessas crianças, principalmente nas com comprometimento de membros inferiores, decorrente da dor associada

TABELA 4
Recomendações para reduzir a perda de massa óssea induzida pelo uso de corticosteróides

Usar a menor dose efetiva de um corticosteróide de curta ação
Usar preparações tópicas quando possível
Orientar atividade física e programas de exercício específicos
Assegurar uma ingestão de 1500 mg/dia, após controle de hipercalcúria
Manter níveis de 25 OHD perto dos limites superiores de normalidade
Possibilidade para o uso de deflazacort
Iniciar tiazídico se houver hipercalcúria
Medir a densidade óssea a cada 6 meses nos primeiros 2 anos de terapia para assegurar a adequação do tratamento
Se houver rápida perda óssea, considerar terapêutica com calcitonina, bifosfonato ou fluoreto de sódio

à doença ativa ou secundária às deformidades ou seqüelas articulares, é um fator relevante para a perda de massa óssea.

Alterações nutricionais secundárias à anorexia crônica, que pode ser induzida por mediadores inflamatórios, entre eles a IL-1¹¹, levam a um comprometimento pondo estatural e também da massa óssea nessas crianças. Além da baixa ingestão, outros fatores podem contribuir para deficiência nutricional do paciente com ARJ: aumento das necessidades nutricionais e menor utilização dos nutrientes devido ao processo inflamatório crônico e, ainda, uso de medicações que podem interferir com absorção de nutrientes, como os antiinflamatórios não-hormonais e corticóides.

Os estudos dessa patologia com marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo mostram uma diminuição dos níveis de osteocalcina e fosfatase alcalina óssea sugerindo uma redução da função osteoblástica e possivelmente uma diminuição da formação óssea²². Hipercalcúria também foi observada por outros autores, refletindo um aumento da reabsorção óssea²⁶. Em trabalho recente estudando-se 63 crianças com ARJ comparadas com 157 crianças saudáveis, notou-se que esses parâmetros bioquímicos podem variar dependendo da idade do paciente com ARJ; assim da infância até a puberdade os marcadores de formação óssea (osteocalcina e fosfatase alcalina-fração óssea) encontram-se diminuídos, e posteriormente os marcadores da reabsorção óssea (hidroxiprolina e deoxipiridinolina) encontram-se elevados^{16, 18}.

Nesse sentido, as propostas terapêuticas para o tratamento dessas crianças são inúmeras, iniciando-se pelo controle da atividade da doença, evitar o uso de esteróides, sempre que possível, incentivar atividade física, e utilizar drogas antireabsortivas ou formadoras de osso, baseado no estudo dos parâmetros bioquímicos do metabolismo ósseo.

É importante lembrar que a morbidade da osteoporose que ocorre na infância e adolescência não fica restrita a essa faixa etária, mas suas conseqüências acompanham a criança na idade adulta e tornam precoces os problemas secundários ao envelhecimento.

Referências Bibliográficas

1. BIANCHI, M.L.; BARDARE, M.; CARACENI, M.P.; COHEN, E.; FALVELLA, S.; BORZANI, M.; DE GASPARI, M.G. - Bone metabolism in juvenile rheumatoid arthritis. *Bone Mineral* 9:153-162, 1990.
2. BRENTON, D.P.; DENT, C. E. - Idiopathic juvenile osteoporosis. In: Bickel JH, Stern J (eds) *Inborn Errors of Calcium and Bone Metabolism*. University Park Press, Baltimore, 1976 pp 223-238.
3. CUSHING, H. - Basophile adenomas. *J Nerv Ment Dis* 76:50, 1932.

4. DENT, C.E.; FRIEDMAN, M. - Idiopathic juvenile osteoporosis. *Q J Med* 34:177-210, 1965.
5. GENNARI, C.; IMBIMBO, B.; MONTAGNANI, M.; *et al.* - Effects of prednisone and deflazacort on mineral metabolism and parathyroid hormone activity in humans. *Calcif Tissue Int* 36:245, 1984.
6. HARRISON, J.E. - Fluoride treatment for osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 46:287-288, 1990.
7. HOEKMAN, K.; PAPAPOULOUS, S.E.; PETERS, A. C. B.; BIJVOET, O. L. - Characteristics and bisphosphonate treatment of a patient with juvenile osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 61:952-956, 1985.
8. LAAN, R.; BUIJS, W.; VAN E. L.; *et al.* - Diferencial effects of glucocorticoids on cortical appendicular and cortical vertebral bone mineral content. *Calcif Tissue Int* 52: 5-9, 1993.
9. LUKERT, B.P.; RAISZ, L. G. - Osteoporosis-induced osteoporosis. *Rheum Dis Clin Nort Amer* 20:629-650, 1994.
10. MARDER, H. K.; TSANG, R.C.; HUG, G.; CRAWFORD, A.C. - Calcitriol deficiency in idiopathic juvenile osteoporosis. *Am J Dis Child* 136:914-917, 1989.
11. MASCIOLI, E. A.; BLACKBURN, G.L. - Nutrition and rheumatic diseases. In: Kelly WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB, ed. *Textbook of Rheumatology*. Philadelphia W B Saunders, 1985 p 352-60.
12. MATKOVIC, V.; KOSTIAL, K.; SIMONOVIC, I.; BRADAREC, A.; BUZINA, R. - Influence of calcium intake, age and sex on bone. *Calcif Tissue Res* 22:393-6, 1977.
13. MATKOVIC, V.; KOSTIA, L.K.; SIMONOVIC, I. BUZINA, R.; BRODAREC, A.; NORDIN, B.E.C. - Bone status and fracture rates in two regions of Yugoslavia. *Am J Clin Nutr* 32: 540-9, 1979.
14. NORMAN, M. E. - Juvenile Osteoporosis. In: FAVUS, M.J. (ed) *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. Raven Press, New York, pp 245-248, 1993.
15. ORTOFT, G.; OXLUND, H. - Reduced strength of rat cortical bone after glucocorticoid treatment. *Calcif Tissue Int* 43: 376, 1988.
16. PEREIRA, R. M. R.; CORRENTE, J. E.; CHAHADE, W.; COSSERMELLI, W. - Levels of deoxypyridinoline crosslinks in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 39: S55, 1996.
17. PEREIRA, R. M. R.; CORRENTE, J. E.; KISS, M.H.; CHAHADE, W.; COSSERMELLI, W. - Evaluation by DEXA of bone mineral density in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 38: S285, 1995.
18. PEREIRA, R. M. R.; FALCO, V.; CORRENTE, J. E.; KISS, M.H.; CHAHADE, W.; COSSERMELLI, W. - Abnormalities in biochemical markers of bone turnover in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 38: S284, 1995.
19. PEREIRA, R. M. R.; LIMA, F.; KOCHEN, J. A. L.; DOURADOR, E.; JORGETTI, V.; COSSERMELLI, W. - Osteoporose juvenil idiopática: relato de caso e revisão de literatura. *Rev Bras Reumatol* 36: 338, 1995.
20. POLLITZER, W. S.; ANDERSON, J. J. B. - Ethnic and genetic differences in bone mass: a review with a hereditary vs environmental perspective. *Am J Clin Nutr* 50:1244-59, 1989.
21. REID, I.R.; EVANS, M.C.; WATTIE, D.J.; *et al.* - Bone mineral density of proximal femur and lumbar spine in glucocorticoid-treated asthmatic patients. *Osteoporosis Int* 2: 103-105, 1992.
22. REED, A.; HAUGEN, M.; PACHMAN, L.M.; LANGMAN, C.B. - Abnormalities in serum osteocalcin values in children with chronic rheumatic diseases. *J Pediatr* 116: 574-80, 1990.
23. SAGGESE, G.; BERTELLONI, S.; BARONCELLI, G.I.; PERRI, G.; CALDERAZZI, A. - Mineral metabolism and calcitriol therapy in idiopathic juvenile osteoporosis. *Am J Dis Child* 145:457-461, 1991.
24. SEEMAN, E.; WAGNER, H.W.; OFFORD, K.P.; *et al.* - Differential effects of endocrine dysfunction on the axial and appendicular skeleton. *J Clin Invest* 69:1302, 1982.
25. SMITH, R. - Idiopathic osteoporosis in the young. *J Bone Joint Surg* 62-B: 417-427, 1980.
26. STAPELTON, F.B.; HANISSIAN, A. S.; MILLER, L.A. - Hipercalcúria in children with juvenile rheumatoid arthritis: association with hematuria. *J Pediatr* 107: 235-239, 1985.
27. TEOTIA, M.; TEOTIA, S. P.S.; SINGH, R. K. - Idiopathic juvenile osteoporosis. *Am J Dis Child* 133: 894-900, 1979.