

CAPITOLUL 5:

OSTEOPOROZA SECUNDARĂ

Dr. Cristina Capatina, medic primar endocrinolog, doctor in stiinte medicale, Institutul National de Endocrinologie "C.I.Parhon"; asistent universitar, catedra Endocrinologie I "C.I.Parhon" / UMF "Carol Davila"

5.1. Etiologia osteoporozei secundare

5.2. Osteoporoza cortizonică

5.1. Etiologia osteoporozei secundare

Etiologia osteoporozei secundare este complexă și include un mare număr de condiții patologice –vezi tabelul nr. 5

Cauze de osteoporoză secundară	
Imobilizare prelungită	
Afecțiuni endocrine	Hipogonadism Hiperparatiroidism primar Sindrom Cushing Tiroxicoză Boala Addison
Medicamente	Glucocorticoizi Heparină Imunosupresoare Inhibitori de aromatază Agoniști GnRh
Afecțiuni hematologice	Mielom multiplu Mastocitoză sistemică Limfom, leucemie Anemie pernicioasă
Afecțiuni reumatologice	Poliartrită reumatoidă Spondilită ankilozantă
Afecțiuni gastroenterologice	Sindrom de malabsorbție Afecțiuni hepatice cronice
Sindroame genetice	Osteogeneza imperfectă

Tabelul nr.5 Cauze de osteoporoză secundară

5.2. Osteoporoza cortizonică

Osteoporoza cortizonică reprezintă cea mai întâlnită formă de osteoporoză secundară. Excesul de glucocorticoizi (atât cel endogen cât și cel exogen, întâlnit frecvent în cazurile ce necesită corticoterapie sistemică pe durată lungă) se asociază cu scăderea formării osoase și accelerarea resorbției osoase având ca rezultat final pierdere marcată de masă osoasă (mai accelerată la debutul corticoterapiei) și osteoporoză secundară. Administrarea cronică de glucocorticoizi crește riscul de fractură, în particular de fracturi vertebrale. Fracturile de fragilitate apar predominant în primele luni de la inițierea tratamentului, încă înainte de apariția masei osoase scăzute, ceea ce indică un efect important și precoce și la nivelul calității osului. Fracturile vertebrale sunt frecvent asimptomatice, ele apar încă de la începutul corticoterapiei (din faza de pierdere accelerată de masă osoasă) și pot afecta până la 50% din cazuri. De aceea este esențial ca pacientul la care se are în vedere corticoterapie sistemică pe termen lung (cel puțin 3 luni) să fie evaluat încă de la inițierea terapiei pentru a identifica subiecții la risc crescut de fractură.

Patogenia osteoporozei cortizonice

Glucocorticoizii (GCC) inhibă absorbția intestinală a calciului și stimulează excreția renală a acestuia conducând la o balanță calcică negativă. Cele mai importante sunt însă efectele directe exercitate la nivel osos.

Efectul glucocorticoizilor se exercită atât asupra osteoblastelor cât și asupra osteocitelor (nu și asupra osteoclastelor care nu au receptori pentru glucocorticoizi).

GCC inhibă sinteza de osteoprotegerină și astfel stimulează indirect proliferarea osteoclastelor. De asemenea GCC stimulează sinteza osteoblastică de RANK care contribuie la osteoclastogeneză.

GG inhibă în mod direct proliferarea și diferențierea osteoblastelor, cresc rata de apoptoză a acestora astfel că efectul de inhibare a formării osoase este predominant pe termen lung.

Inhibarea formării osoase se reflectă și în scăderea concentrațiilor serice ale markerilor de formare osoasă la pacienții sub corticoterapie cronică.

Evaluarea riscului de fractură la inițierea corticoterapiei trebuie să urmărească:

- evaluarea DXA a BMD
- evaluarea factorilor de risc clinic pentru fractură (vârstă, IMC, istoric personal sau familial de osteoporoză sau fracturi de fragilitate, episoade de cădere sau factori de risc pentru acestea, fumat, consum cronic de alcool)

- schema de corticoterapie care este avută în vedere și durata acesteia (incidența fracturilor este direct corelată cu doza de corticoid administrată și cu durata administrării).

Dacă este posibil se va face și documentarea statusului VD – deoarece suplimentarea cu VD este recomandată de rutină la subiecții la care se inițiază corticoterapie parenterală iar dozele necesare vor fi stabilite în funcție de nivelul seric bazal al 25OHD.

Se poate utiliza și algoritmul FRAX (vezi capitolul precedent): un cut-off considerat rezonabil recomanda inițierea terapiei antiosteoporotice la subiecții cu un risc de fractură de șold sau de fractură majoră osteoporotică de cel puțin 3% respectiv 20% pentru următorii 10 ani.

Prezența unei fracturi în antecedente sau diagnosticul DXA de osteoporoză indică în mod necesar administrarea unei terapii antiosteoprotice (cel mai frecvent bifosfonați) în paralel cu corticoterapia, cel puțin la femeile postmenopauză și bărbați (recomandările sunt mai nuanțate la femei de vârstă fertilă- vezi mai jos).

Atitudine terapeutică

Evaluarea inițială are drept scop principal identificarea pacienților la risc de fractură. Selectarea pacienților are în vedere în principal acest risc.

Dacă la evaluarea osteodensitometrică inițială pacientul propus pentru corticoterapie este diagnosticat cu osteoporoză, tratamentul medicamentos este obligatoriu.

Tratamentul trebuie luat în considerare și la pacienții fără osteoporoză dar cu un scor FRAX calculat de peste 3% risc fractură de șold pentru următorii 10 ani sau peste 20% risc fractură majoră osteoporotică pentru același interval de timp. Această recomandare trebuie individualizată în funcție de pacient mai ales că în algoritmul FRAX nu sunt luate în considerare doza de glucocorticoid sau durata corticoterapiei.

Chiar și la pacienții (bărbați peste 50 ani sau femei postmenopauză) care nu îndeplinesc nici unul din aceste criterii, tratamentul medicamentos este în general recomandat dacă se anticipează corticoterapie sistemică pentru o perioadă de cel puțin 3 luni cu doze de cel puțin 7.5 mg de prednison zilnic (sau echivalent).

Toate aceste recomandări nu se aplică automat bărbaților cu vârstă de sub 40 de ani și femeilor premenopauză. Algoritmul FRAX nu a fost conceput pentru utilizare la subiecți sub 40 de ani astfel că la aceste grupe de pacienți aprecierea riscului de fractură trebuie să se facă individualizat și nu se recomandă tratament farmacologic de rutină. În cazul corticoterapiei cronice aceste grupe de pacienți, dacă există fracturi de fragilitate sau pierdere marcată de masă osoasă la DXA succesive este indicat tratamentul cu bisfosfonați dar cu precauție

deoarece sunt puține studii clinice efectuate la aceste categorii de pacienți. Contracepția efectivă este necesară pe durata tratamentului la femei de vârstă fertilă.

Tratamentul osteoporozei cortizonice

Toți pacienții sub corticoterapie cronică trebuie să fie instruiți privind măsurile generale non-farmacologice de tratament al osteoporozei (vezi cap 7) și să primească suplimentare adecvată cu calciu și vitamina D.

Pacienții considerați a avea risc crescut de fractură, în urma evaluării detaliate mai sus trebuie să primească și tratament farmacologic. La femeile postmenopauză și bărbați se utilizează preferențial bifosfonați, atât pentru prevenția cât și pentru tratamentul osteoporozei cortizonice. Această clasă de medicamente antiresorbitive crește semnificativ DMO atât la nivel lombar cât și la nivelul șoldului. Sub tratament cu alendronat scade riscul fracturilor vertebrale. De asemenea, riscul este redus cu 70% în administrarea de risedronat.

Administrarea de bifosfonați (alendronat, risedronat sau, în cazuri selecționate zoledronat iv) este mai eficientă decât cea de analogi activi ai VD – de ex alfacalcidol, în a crește masa osoasă la nivelul coloanei și șoldului.

Și teriparatidul este eficient la pacienții aflați în corticoterapie cronică, crescând mai mult masa osoasă la nivelul coloanei lombare și șoldului comparativ cu alendronatul și fiind asociat cu o rată mai scăzută a fracturilor vertebrale prevalente. Totuși, din considerente legate de cost, disponibilitate, reacții adverse pe termen lung, administrarea acestui preparat este în general rezervată pacienților cu osteoporoză severă, care nu răspund la alte tratamente sau care nu pot tolera administrarea de bifosfonați.

În ceea ce privește administrarea de denosumab, datele actuale nu sunt suficiente pentru a-l putea recomanda în prevenția sau tratamentul osteoporozei cortizonice.

Referințe

1. Canalis, E., Mazziotti, G., Giustina, A., & Bilezikian, J.P. (2007) Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporos.Int.* **18**, 1319-1328.
2. Adachi, J.D., Saag, K.G., Delmas, P.D., Liberman, U.A., Emkey, R.D., Seeman, E., Lane, N.E., Kaufman, J.M., Poubelle, P.E., Hawkins, F., Correa-Rotter, R., Menkes, C.J., Rodriguez-Portales, J.A., Schnitzer, T.J., Block, J.A., Wing, J., McIlwain, H.H., Westhovens, R., Brown, J., Melo-Gomes, J.A., Gruber, B.L., Yanover, M.J., Leite, M.O., Siminoski, K.G., Nevitt, M.C., Sharp, J.T., Malice, M.P., Dumortier, T., Czachur, M., Carofano, W., & Daifotis, A. (2001) Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial. *Arthritis Rheum.* **44**, 202-211.
3. De Nijs, R.N., Jacobs, J.W., Lems, W.F., Laan, R.F., Algra, A., Huisman, A.M., Buskens, E., de Laet, C.E., Oostveen, J.C., Geusens, P.P., Bruyn, G.A., Dijkmans, B.A., & Bijlsmat, J.W. (2007) [Alendronate more effective than alfacalcidol in the prevention of osteoporosis in patients with rheumatic disease who are starting glucocorticoid therapy]. *Ned.Tijdschr.Geneeskd.* **151**, 1178-1185.
4. Feldman, D., Malloy DJ, Krishnan A, & Balint E (2001) Vitamin D: Biology, Action, and Clinical Implications. In: *Osteoporosis* (ed. R.Marcus, D.Feldman, Nelson A, & C.Rosen), pp. 317-382. Elsevier.
5. Homik, J., Cranney, A., Shea, B., Tugwell, P., Wells, G., Adachi, R., & Suarez-Almazor, M. (2000) Bisphosphonates for steroid induced osteoporosis. *Cochrane.Database.Syst.Rev.* CD001347.
6. Reid, D.M., Hughes, R.A., Laan, R.F., Sacco-Gibson, N.A., Wenderoth, D.H., Adami, S., Eusebio, R.A., & Devogelaer, J.P. (2000) Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: a randomized trial. European Corticosteroid-Induced Osteoporosis Treatment Study. *J.Bone Miner.Res.* **15**, 1006-1013.
7. Saag, K.G., Shane, E., Boonen, S., Marin, F., Donley, D.W., Taylor, K.A., Dalsky, G.P., & Marcus, R. (2007) Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N.Engl.J.Med.* **357**, 2028-2039.