

IT ISSN 0048-7449

2018 • Vol. 70 • Supplemento 1

R eumatismo

Giornale ufficiale della Società Italiana di Reumatologia - SIR • Fondato nel 1949

Syllabus 2018
**Controversie nell'osteoporosi
pediatrica**



Società Italiana
di Reumatologia

REUMATISMO

Giornale ufficiale della Società Italiana di Reumatologia - SIR
Fondato nel 1949



Società Italiana dell'Osteoporosi
del Metabolismo Minerale e delle Malattie dello Scheletro

PRESIDENTE SIOMMMS

Prof. Stefano Gonnelli

COMMISSIONE EDITORIALE

Coordinatori

Giovanni Iolascon
Daniela Merlotti

Membri

Giovanni Iolascon
Daniela Merlotti
Ombretta Di Munno
Vania Braga
Cristiana Cipriani
Andrea Palermo
Luca Pietrogrande
Antonio Salcuni
Lorenzo Ventura



Sede Redazione "Reumatismo"
Via Turati, 40 - 20121 Milano
Tel. 02 65 56 06 77
Fax 02 87 15 20 33
e-mail: redazione@reumatismo.org
Direttore Responsabile: L. Punzi (Padova)



© Copyright 2018 by Edizioni Medico Scientifiche - Pavia

Edizioni Internazionali srl
Div. EDIMES - Edizioni Medico-Scientifiche - Pavia
Via Riviera, 39 - 27100 Pavia
Tel. 0382/526253 r.a.
Fax 0382/423120
E-mail: edint.edimes@tin.it

Autorizzazione Tribunale Milano n. 1735 del 23.11.1949 - Registro Nazionale della Stampa: registrazione in corso
IT ISSN 0048-7449 - Spedizione in abbonamento postale 70% - Filiale di Milano

In copertina

Disegno anatomico di Leonardo da Vinci dalla Collezione Windsor®.
Riprodotta per la gentile concessione di S.M. la Regina Elisabetta II.



- IV Prefazione
G. Iolascon, D. Merlotti

Rassegne

-
- 1 Osteoporosi pediatrica: forme primitive
Pediatric Osteoporosis: Primary Forms
D. Merlotti
- 8 Osteoporosi secondaria in età pediatrica
Secondary osteoporosis in paediatric subjects
S.I. Briganti, A. Palermo
- 13 Fratture da fragilità in età pediatrica
Fragility fractures in the pediatric population
Luca Pietrogrande, Carla Caffarelli
- 23 Diagnosi bioumorale
Biohumoral diagnosis
C. Cipriani
- 29 Diagnosi strumentale
Pediatric instrumental diagnosis
F.M. Olivieri, L.P. Piodi, S. Sorce, G. Lastella, G. Rodari, C. Giavoli,
D. Marchelli, C. Messina, G. Guglielmi, L. Ventura
- 43 Ruolo del calcio e della vitamina D nell'età pediatrica
Role of calcium and vitamin D in the pediatric age
M.L. Bianchi, S. Vai, O. Di Munno
- 58 Terapia farmacologica: antiriassorbitivi e anabolici
Osteoporosis in children: antiresorptive and anabolic therapy
V. Braga
- 65 Attività fisica e riabilitazione
Physical activity and rehabilitation in children
A. Moretti, W. Ilardi, E. Siani, F. Zanfardino, G. Iolascon

Prefazione

Cari Amici

Il Syllabus di quest'anno è dedicato all'Osteoporosi in età pediatrica. Come è noto, l'osteoporosi e le fratture da fragilità sono più comuni nelle donne in post-menopausa, ma questa patologia può colpire uomini e donne di tutte le età. Anche soggetti in accrescimento o giovani possono esserne affetti.

Lo scheletro nell'età evolutiva va incontro ad una crescita geneticamente determinata ma condizionata da un'adeguato apporto nutrizionale, da un'appropriata attività fisica e dalla eventuale interferenza di patologie o uso di farmaci che possono compromettere in maniera anche grave la salute dell'osso ed il raggiungimento di un buon picco di massa ossea. In alcuni casi è possibile il recupero se la malattia o la condizione sottostante migliora. In altri casi, tuttavia, i soggetti in accrescimento possono continuare ad avere un aumentato rischio di fratture da fragilità e una diminuzione della qualità della vita anche nell'età adulta.

Nel Syllabus di quest'anno si affrontano sia le forme primitive che secondarie di osteoporosi pediatrica e delle fratture da fragilità correlate, con un'analisi aggiornata delle possibilità della diagnostica biomorale e

di imaging. Ampio spazio è stato dato alle possibilità di terapia farmacologica della condizione osteoporotica in età evolutiva, sottolineando il ruolo della supplementazione calcio-vitaminica-D, cardine del corretto approccio preventivo alla salute dell'osso in accrescimento. Si è affrontato, inoltre, il controverso tema della terapia con farmaci antirassorbitivi e/o anabolici per il trattamento dell'osteoporosi nel bambino e nel giovane adulto in particolare per la terapia delle forme secondarie. Nell'ultimo articolo che compone questo fascicolo dedicato all'osteoporosi pediatrica, viene analizzato il ruolo dell'attività fisica in tutte le fasi del management dell'osteoporosi, dalla prevenzione alla terapia riabilitativa da attuare nel recupero del giovane paziente che si è fratturato.

Come sempre, anche quest'anno, il Syllabus centra l'obiettivo di fornire una sintesi attuale ed esaustiva delle conoscenze in un campo molto discusso in letteratura e nei congressi internazionali, riuscendo a dare informazioni preziose ai nostri lettori sull'osteoporosi pediatrica per meglio affrontarne il complesso management.

*Giovanni Iolascon
Daniela Merlotti*

Osteoporosi pediatrica: forme primitive

Pediatric Osteoporosis: Primary Forms

D. Merlotti MD, PhD

Divisione di Genetica e Biologia Cellulare, Unità di Malattie dell'Invecchiamento, Ospedale San Raffaele, Milano

SUMMARY

Osteoporosis is a well-established clinical problem in adults. Osteoporosis in pediatrics, on the other hand, is a new and evolving area, with certain unique diagnostic and clinical challenges. Recently, there has been an increased awareness of osteoporosis in children, both as a primary problem and as secondary to various diseases, medications, and lifestyle issues. In this review we discuss the common forms of primary osteoporosis due to genetic mutations and enzyme deficiencies.

Reumatismo, 2018; 70 (S1): 1-7

■ INTRODUZIONE

L'osteoporosi è stata a lungo considerata una patologia dell'età adulta; tuttavia vi è attualmente consenso generale circa l'ipotesi che la predisposizione a tale patologia possa cominciare addirittura durante l'infanzia e l'adolescenza. Perciò le misure preventive dovrebbero già iniziare a tali età. L'osteoporosi dell'adulto può essere la conseguenza di una ridotta acquisizione di massa ossea durante l'età pediatrica. Negli ultimi anni si è sviluppata una maggiore attenzione nei confronti della salute ossea anche nei bambini e negli adolescenti, nell'ottica di migliorare l'acquisizione della massa ossea a tali età con la speranza di ridurre i rischi successivi di sviluppo di osteoporosi e di frattura. La massa ossea aumenta progressivamente durante l'infanzia e l'adolescenza fino all'acquisizione del picco di massa ossea (PMO), ovvero la quantità di massa ossea raggiunta al momento del completamento della crescita e dello sviluppo (1). L'epoca del picco di massa ossea differisce tra soggetto e soggetto e dipende dall'età scheletrica, dal sesso, dall'epoca di maturazione e dai fattori legati allo stile di vita. Inoltre lo stato osseo durante l'età pediatrica è un forte indicatore predittivo della massa ossea del giovane

adulto, età in cui si raggiunge il PMO (2). Sebbene più dell'80% della massa ossea sia influenzato dai fattori genetici anche i fattori ambientali come l'apporto alimentare di calcio, lo stato vitaminico D e l'attività fisica giocano un ruolo fondamentale (1, 3, 4). Lo studio denominato "Bone Mineral Density in Childhood" ha analizzato longitudinalmente l'apporto alimentare di calcio di 1743 bambini dimostrando che esso aveva un effetto significativo sull'aumento della massa ossea a livello del rachide lombare in ragazze bianche (5).

Anche la vitamina D influenza direttamente l'acquisizione della massa ossea contribuendo alla regolazione del metabolismo calcio fosforico e stimolando indirettamente lo sviluppo del tessuto muscolare (6, 7). Da un punto di vista nosologico l'osteoporosi pediatrica ha una differente definizione rispetto alla forma dell'adulto. Infatti, la World Health Organization definisce l'osteoporosi nell'adulto la situazione con densità minerale ossea (t-score) inferiore a -2,5 deviazioni standard rispetto al valore del picco di massa ossea di un giovane adulto. Applicando tale criterio ai bambini, essi risulterebbero tutti osteoporotici. Per tale motivo la Società Internazionale di Densitometria Clinica si è riunita per una Consensus Conference Pediatrica e ha decretato la defini-

Inirizzo per la corrispondenza:
Daniela Merlotti MD, PhD
E-mail: dmerlotti@yahoo.it

zione di osteoporosi pediatrica: un bambino è considerato osteoporotico se presenta una densità minerale ossea a livello lombare inferiore a -2 deviazioni standard rispetto al valore previsto per il sesso e per l'età ed almeno con una frattura (8).

Comunque l'osteoporosi nei bambini non può essere diagnosticata solo mediante la densitometria ma è necessaria anche la diagnosi clinica. Inoltre il termine di osteopenia non viene utilizzato in pediatria perché tale condizione non è mai stata né definita né dimostrata in età infantile come fattore di rischio per frattura.

Da un punto di vista eziopatogenetico, l'osteoporosi pediatrica solitamente si suddivide in due forme, primitiva e secondaria; in questa review ci occuperemo delle forme primitive (9-10).

■ OSTEOPOROSI PRIMITIVE

In questi ultimi anni sono state descritte numerose patologie scheletriche monogeniche caratterizzate da ridotta densità minerale ossea (BMD) ed aumento della fragilità ossea (11). Le più comuni e frequenti sono riassunte nella tabella I.

Tabella I - Patologie genetiche o deficit enzimatici che causano deficit di mineralizzazione e perdita di massa ossea nei bambini.

Patologia	Trasmissione	Mutazione genetica o deficit enzimatico	Alterazione scheletrica
Osteogenesi imperfetta: tipi I-V	AD	Mutazione <i>COL1A1</i> , <i>COL1A2</i> , <i>IFITM5</i>	Sclere blue, dentinogenesi imperfetta, fratture, iperlaxità articolare
tipi VI-XVII	AR	Mutazione <i>SERPINF1</i> , <i>CRTAP</i> , <i>P3H1</i> , <i>PIIB</i> , <i>SERPINH1</i> , <i>FKBP10</i> , <i>SP7</i> , <i>BMP1</i> , <i>TMEM38B</i> , <i>WNT1</i> , <i>CREB3L1</i> , <i>SPARC</i>	Sclere blue, dentinogenesi imperfetta, fratture, iperlaxità articolare
Sindrome di Bruck tipo 1	AR	Mutazione <i>FKBP10</i>	Contratture articolari, scoliosi, coxa vara
Sindrome di Bruck tipo 2	AR	Mutazione <i>PLOD2</i>	Contratture articolari, deformità femorale
Osteoporosis-pseudoglioma syndrome	AR	Mutazione <i>LRP5</i>	Lassità articolare, cifoscoliosi, deformità ossa lunghe
Rachitismo ipofosfatemico X-linked	X-linked	Mutazione <i>PHEX</i>	Dolore osseo, fratture, bassa statura, deformità
Osteoporosi giovanile idiopatica	-	-	Fragilità ossea
Osteoporosi x-linked	X-linked	Mutazione <i>PLS3</i>	Fratture vertebre e pelvi, ipermobilità articolare
Omocistinuria	AR	Deficit della Cistationina sintasi	Genu valgum, piedi cavi, dolicoctenomia, pectus excavatum o carinatum, cifoscoliosi, osteoporosi
Ipofofosfatasia	AR	Mutazione <i>ALPL</i> , deficit della fosfatasi alcalina non tessuto specifica	Craniosinostosi, platispondilia, deformità ossa lunghe, bassa statura
Morbo di Wilson	AR	Mutazione <i>ATP7B</i>	Osteoporosi
Menkes' kinky hair syndrome	AR	Mutazione <i>ATP7A</i>	Osteoporosi
Cole-Carpenter Syndrome 1	AD	Mutazione <i>P4HB</i>	Craniosinostosi, scoliosi, ridotto volume trabecolare alla biopsia ossea, deformità ossa lunghe
Cole-Carpenter Syndrome 2	AR	Mutazione <i>SEC24D</i>	Turricefalia, macrocefalia, craniosinostosi, cifosi toracica, deformità ossa lunghe
Displasia gnatodifisaria	AD	Mutazione <i>ANO5</i>	Deformità ossa lunghe, sclerosi corticale diafisaria
Hajdu-Cheney Syndrome	AD	Mutazione <i>NOTCH2</i>	Cifoscoliosi, colassi vertebrali, vertebre biconcave, instabilità cervicale, lassità articolare, genu valgum
Sindrome spondilo-oculare	AR	Mutazione <i>XYLT2</i>	Fratture vertebrali da compressione, deformità ossa lunghe
Geroderma osteodisplasticum	AR	Mutazione <i>GORAB</i>	Cifoscoliosi, collassi vertebrali, deformità ossa lunghe

Fra queste l'osteogenesi imperfetta ed il rachitismo ipofosfatemico x-linked (XLH), causate rispettivamente da mutazioni a carico del gene del collagene di tipo I (*COL1A1*, *COL1A2* ed altri loci) e del gene *PHEX*, sono le cause più frequenti (12, 13). Vi sono poi difetti enzimatici come l'ipofosfatasi e l'omocistinuria, ed i disordini del trasporto di rame come la malattia di Wilson e la sindrome di Menkes ("kinky hair syndrome") che possono causare osteoporosi o severa demineralizzazione. Nella maggior parte dei casi tuttavia l'esatto meccanismo che provoca l'osteoporosi non è completamente definito, sebbene sia stato ipotizzato che i difetti del collagene di tipo I, come accade nell'osteogenesi imperfetta, causino un difetto a livello della matrice ossea con conseguente difetto anche del processo di mineralizzazione. Questo indu-

ce poi una compromissione delle proprietà biomeccaniche dell'osso con aumento della suscettibilità alle fratture.

Osteogenesi Imperfetta

L'osteogenesi imperfetta (OI) è la forma più frequente fra le osteoporosi primitive nei bambini con una prevalenza alla nascita di circa 6-7 casi/100.000 (14). È una patologia ereditaria del tessuto connettivo caratterizzata principalmente da aumentata suscettibilità alle fratture; altri segni prevalentemente extrascheletrici associati a tale patologia sono le sclere blu, la dentinogenesi imperfecta (DI), la sordità, la lassità legamentosa e la bassa statura. Il termine osteogenesi imperfetta identifica un vasto spettro di condizioni che comprendono sia forme lievi sia forme perinatali letali. Nel 1979 Sillence et

Tabella II - Classificazione dell'osteogenesi imperfetta come indicata da OMIM (<https://www.omim.org/>).

Classificazione MIM	Trasmissione	Mutazione genetica o deficit enzimatico	Principali alterazioni scheletriche
Tipo I	AD	Mutazione <i>COL1A1</i>	Vertebre biconcave, iperlassità articolare lieve, talvolta deformità femorale
Tipo II	AD	Mutazione <i>COL1A1</i> , <i>COL1A2</i>	Platispondilia, anche flesse ed abdotte, deformità ossa lunghe
Tipo III	AD	Mutazione <i>COL1A1</i> , <i>COL1A2</i>	Cifoscoliosi, protrusio acetaboli, deformità tibiale, femori corti, calcificazioni "popcorn"
Tipo IV	AD	Mutazione <i>COL1A1</i> , <i>COL1A2</i>	Cifoscoliosi, vertebre biconcave, deformità femorale
Tipo V	AD	Mutazione <i>IFITM5</i>	Vertebre biconcave, dislocazione del radio, calcificazione membrana interossea, callo iperplastico, iperlassità articolare
Tipo VI	AR	Mutazione <i>SERPINF1</i>	Eccesso di osteoide alla biopsia ossea
Tipo VII	AR	Mutazione <i>CRTAP</i>	Scoliosi, coxa vara, protrusio acetaboli, deformità ed accorciamento delle ossa lunghe
Tipo VIII	AR	Mutazione <i>P3H1</i>	Platispondilia, cifoscoliosi, deformità ossa lunghe
Tipo IX	AR	Mutazione <i>PPIB</i>	Cifoscoliosi, deformità ossa lunghe
Tipo X	AR	Mutazione <i>SERPINH1</i>	Platispondilia, scoliosi, deformità ossa lunghe, genu valgum, iperlassità articolare
Tipo XI	AR	Mutazione <i>FKBP10</i>	Vertebre biconcave, cifoscoliosi, coxa vara, protrusio acetaboli, deformità ossa lunghe
Tipo XII	AR	Mutazione <i>SP7</i>	Lieve scoliosi, deformità ossa lunghe
Tipo XIII	AR	Mutazione <i>BMP1</i>	Platispondilia, cifoscoliosi, deformità ossa lunghe
Tipo XIV	AR	Mutazione <i>TMEM38B</i>	Fratture multiple per traumi minimi
Tipo XV	AR	Mutazione <i>WNT1</i>	Platispondilia, scoliosi, deformità ed accorciamento ossa lunghe, iperlassità articolare
Tipo XVI	AR	delezione <i>CREB3L1</i>	Deformità ossa lunghe
Tipo XVII	AR	Mutazione <i>SPARC</i>	Platispondilia, scoliosi, deformità ossa lunghe

al. hanno pubblicato la cosiddetta “classificazione di Sillence”; essa si proponeva di separare clinicamente la OI in 4 gruppi (OI tipi 1-4), non tanto in base alla severità ma piuttosto in base agli aspetti clinici e radiologici ed in accordo al pattern di ereditarietà che può essere sia autosomico dominante che recessivo. Con la scoperta delle mutazioni a carico dei geni *COL1A1* e *COL1A2*, codificanti le catene $\alpha 1$ e $\alpha 2$ rispettivamente del collagene di tipo I, la classificazione di Sillence è stata prevalentemente utilizzata per descrivere la severità della malattia: tipo 1 (lieve), tipo 2 (letale), tipo 3 (associata a deformità severa), tipo 4 (moderatamente severa).

Per circa trenta anni si è pensato che la maggior parte dei pazienti affetti da OI fosse portatrice di mutazioni a livello dei geni *COL1A1* e *COL1A2*; tuttavia recentemente sono stati scoperti difetti in altri geni. Attualmente il database “Online Mendelian Inheritance of Man” (OMIM) identifica 17 diversi tipi genotipici di OI e sembra plausibile che nuovi geni potranno aggiungersi in futuro (Tabella II). Nel 2010 la revisione della nosologia e della classificazione delle osteopatie genetiche ha suggerito di aggiornare la classificazione originale di Sillence definendo 5 tipi clinici di OI (14, 15). I pazienti affetti da OI tendono a fratturarsi in maniera atraumatica od in seguito a traumi minimi. Il numero di fratture differisce in base al tipo di OI. I pazienti con OI di tipo 1 hanno meno fratture di quelli con OI di tipo 4, 5, 3 e 2 (in ordine di severità). I pazienti con OI di tipo 1 o 4 non hanno solitamente fratture congenite o se presenti sono eventi molto rari; al contrario i pazienti con OI di tipo 2 o 3 hanno fratture prenatali e congenite (16). Queste fratture sono già visibili alla sedicesima settimana di gestazione nel tipo 2 e a 18 settimane di gestazione nel tipo 3 e possono essere osservate dopo 20 settimane anche in pazienti con OI di tipo 4; fratture alla nascita sono presenti nella OI di tipo 5 (16). La densità minerale ossea (BMD) è solitamente ridotta nei pazienti con OI di tipo 3 o 4 mentre può essere normale nel tipo 1; nel tipo 5 può variare da normale a valori severamente ridotti (16).

Negli ultimi anni altre patologie genetiche sono associate all'osteoporosi ed alla fragilità ossea sovrapponendosi da un punto di vista clinico all'osteogenesi imperfetta (Tabella I).

Un'anamnesi positiva per storia di fratture, l'esame clinico e strumentale (marcatori biochimici ed esami radiologici), la valutazione densitometrica permettono di sospettare una diagnosi clinica di osteogenesi imperfetta che va confermata con l'analisi molecolare (17).

Bruck Syndrome

La sindrome di Bruck di tipo I e II è clinicamente caratterizzata da fragilità ossea associata a contratture congenite, pterigia, insorgenza di fratture durante l'infanzia, bassa statura postnatale, deformità severa delle estremità e scoliosi progressiva. Da un punto di vista biochimico è presente un'alterazione a livello osseo del cross linking collagenico. Mutazioni di tipo recessivo a livello dei geni *FKNP10* e *PLOD2* possono causare rispettivamente la sindrome di Bruck di tipo 1 di tipo 2; tuttavia mutazioni recessive del gene *FKBP10* e meno frequentemente del gene *PLOD2* sono state associate anche con l'osteogenesi imperfetta di tipo 3 (18).

Osteoporosis-Pseudoglioma syndrome (OPPG)

La sindrome Osteoporosis-pseudoglioma (OPPG) è caratterizzata da perdita della vista congenita o ad esordio durante l'infanzia, ridotta massa ossea, fratture e deformità legate ad una marcata riduzione della neoformazione ossea. I pazienti affetti presentano anche deficit cognitivo (19). È una patologia autosomica recessiva molto rara con un'incidenza stimata pari a 1/2,000,000 e causata da mutazioni in omozigosi con perdita di funzione del gene della low-density lipoprotein receptor-related protein 5 (*LRP5*) (20). Il gene *LRP5* è coinvolto nel pathway di segnale osteoblastico del sistema Wnt e mutazioni di tale gene sono responsabili di alterazioni della formazione ossea e della densità ossea volumetrica (21). I soggetti portatori in eterozigosi di mutazioni inattivanti a carico

del gene *LRP5* mostrano un fenotipo meno grave, ma presentano comunque massa ossea ridotta e si associano con osteoporosi primitiva in età infantile (22).

Rachitismo Ipofosfatemico x-linked (XLH)

Condizioni come il XLH presentano invece un difetto di mineralizzazione legato al fatto che il difetto a livello del gene *PHEX* sopprime la produzione del fibroblast growth factor (FGF-23) sia da parte degli osteoblasti che degli osteociti con conseguente riduzione della produzione di 1,25 diidrossi vitamina D, malassorbimento di calcio e perdita urinaria di fosfati (23); tutto questo rende l'osso più fragile da un punto di vista biomeccanico e quindi più a rischio di frattura (24).

Morbo di Wilson

Nei disordini del trasporto del rame è stato ipotizzato un difetto dei processi di cross-linking del collagene di tipo I che crea una matrice anomala ed un difetto della mineralizzazione (25). Tuttavia i meccanismi precisi non sono al momento ancora del tutto conosciuti.

Osteoporosi giovanile idiopatica (IJO)

L'osteoporosi giovanile idiopatica (IJO) è una rara forma di demineralizzazione ossea che si verifica durante l'infanzia: il meccanismo alla base della perdita ossea è tuttora sconosciuto e spesso si arriva alla diagnosi per esclusione. Essa si presenta tipicamente prima della pubertà ed è caratterizzata da dolore osseo, difficoltà nella deambulazione per debolezza dei muscoli prossimali e fratture ripetute a livello metafisario e vertebrale comprese le fratture da compressione. Sono assenti i tipici segni dell'osteogenesi imperfetta (sclere blue, dentinogenesi imperfetta, iperlassità articolare e deficit dell'udito). L'esame rx mostra fratture dei corpi vertebrali, osteopenia generalizzata con corticale assottigliata ed aree di sclerosi associate a bande radiolucenti a livello metafisario delle ossa lunghe. È una forma autolimitante che si risolve spontaneamente dopo la pubertà anche se in rari casi può comportare gravi deformità e limitazione

funzionale (26, 27). Alcuni studi istomorfometrici hanno dimostrato una ridotta funzione osteoblastica con riduzione della neoformazione ossea nei pazienti affetti mentre in altri casi sembra verificarsi un aumento del riassorbimento osseo oppure un aumento del cross linking a livello della matrice collagenica (28, 29). Utilizzando la densitometria, Pludowski et al. hanno invece dimostrato un riarrangiamento del rapporto osso-muscolo (30). Uno studio recente ha valutato la funzione osteoblastica in pazienti con IJO rispetto ad un gruppo controllo valutando i livelli sierici di osteocalcina al basale e dopo test di stimolazione osteoblastica mediante stimolo orale con 1,25 idrossi vitamina D senza trovare differenze significative fra i due gruppi. In questo caso quindi l'ipotesi di un difetto di funzione osteoblastica non sembrava costituire il fattore principale alla base della demineralizzazione ossea nei pazienti con IJO (31).

Da un punto di vista genetico alcuni pazienti presentano mutazioni in eterozigosi a livello del gene *LRP5*, anche se tale dato non sembra essere confermato in tutti i pazienti (22, 32).

Osteoporosi X-linked

Mutazioni con perdita di funzione a carico del gene *PLS3* che codifica per la plastina-3 sono state associate ad una forma di osteoporosi x-linked. La funzione della plastina-3 è ancora oggetto di studio ma è stato ipotizzato che possa agire come meccanorecettore a livello degli osteociti. Soggetti maschi con mutazione in emizigosi del gene *PLS3* presentano osteoporosi e fratture dello scheletro assiale ed appendicolare che si verificano durante l'infanzia; assenti segni extrascheletrici di osteogenesi imperfetta. Le femmine con mutazione in eterozigosi presentano invece un quadro clinico più variabile con massa ossea normale ed assenza di fratture fino a quadri di osteoporosi precoce (33).

■ CONCLUSIONI

Dal momento che in quasi tutte le forme primitive di osteoporosi pediatrica l'esatto

meccanismo eziopatogenetico che provoca il quadro di osteoporosi non è stato ancora completamente chiarito, diventa quindi difficile individuare precisi target terapeutici che aiutino nell'identificazione di nuove terapie farmacologiche. In alcuni casi, come per esempio nel XLH, il trattamento, che ha come scopo il mantenimento di normali livelli circolanti di fosfati e 1,25 diidrossi vitamina D, permette di gestire con successo la patologia. Tuttavia in altri casi, come nell'osteogenesi imperfetta, l'utilizzo dei bisfosfonati per via endovenosa, specialmente del pamidronato, è risultato efficace solo in parte nella ridurre il dolore osseo ed il rischio di fratture vertebrali nei bambini affetti. Tuttavia la sospensione del trattamento provoca la ricomparsa sia del dolore che delle fratture; perciò è stato ipotizzato che il pamidronato non vada somministrato fino al raggiungimento del picco di massa ossea (34). L'attuale spiegazione dell'effetto positivo transitorio del pamidronato in tali pazienti rimane ancora non del tutto chiara. Probabilmente la riduzione del riassorbimento a livello di un

osso comunque alterato permette tuttavia un miglioramento della resistenza biomeccanica con una conseguente riduzione significativa del rischio di frattura. In altre situazioni, come nei disordini del trasporto di rame mancano studi specifici per identificare la terapia specifica o per prevenire la perdita ossea poiché sono patologie rare e risulta quindi difficile poter fare studi clinici su larga scala. Un altro punto da tener presente è che spesso in molte di queste patologie pediatriche associate ad osteoporosi la stessa definizione di osteoporosi non sempre rispetta i criteri suggeriti dagli esperti nel settore (8).

Pertanto anche la corretta diagnosi di tutte queste patologie che esordiscono in età infantile, fatta eccezione per il morbo di Wilson, rende necessario l'intervento di un genetista che abbia esperienza nella diagnosi di sindrome cliniche e che possa eseguire la corretta analisi genetica molecolare per identificare le varie mutazioni, dal momento che alcuni geni candidati legati a queste forme di osteoporosi primitiva pediatrica sono ad oggi conosciuti.

RIASSUNTO

L'osteoporosi è ormai una patologia clinica ben nota che affigge l'età adulta. In ambito pediatrico invece è un'area tuttora in via di sviluppo ed approfondimento dal punto vista non solo clinico ma anche terapeutico. In questi ultimi anni è cresciuta sempre più la consapevolezza del problema dell'osteoporosi in ambito pediatrico. Nei bambini le forme di demineralizzazione ossea possono essere primitive oppure secondarie a varie patologie, trattamenti o abitudini legati allo stile di vita. In questa review verranno trattate le principali e più comuni forme primitive di osteoporosi in età pediatrica dovute a mutazioni genetiche e deficit enzimatici.

Parole chiave: Osteoporosi pediatrica, Genetica, Fragilità ossea, Fratture.

Keywords: *Pediatric osteoporosis, Genetics, Bone fragility, Fractures.*

■ BIBLIOGRAFIA

- Gordon CM, Zemel BS, Wren TA, Leonard MB, Bachrach LK, Rauch F, et al. The determinants of peak bone mass. *J Pediatr.* 2017; 180: 261-69.
- Wren TA, Kalkwarf HJ, Zemel BS, Lappe JM, Oberfield S, Shepherd JA, et al. Longitudinal tracking of dual-energy X-ray absorptiometry bone measures over 6 years in children and adolescents: persistence of low bone mass to maturity. *J Pediatr.* 2014; 164: 1280-85.
- Heaney RP, Abrams S, Dawson-Hughes B, Looker A, Marcus R, Matkovic V, et al. Peak bone mass. *Osteoporos Int.* 2000; 11: 985-1009.
- Mitchell PJ, Cooper C, Dawson-Hughes B, Gordon CM, Rizzoli R. Life-course approach to nutrition. *Osteoporos Int.* 2015; 26: 2723-42.
- Lappe JM, Watson P, Gilsanz V, Hangartner T, Kalkwarf HJ, Oberfield S, et al. The longitudinal effects of physical activity and dietary calcium on bone mass accrual across stages of pubertal development. *J Bone Miner Res.* 2015; 30: 156-64.
- Wintermeyer E, Ihle C, Ehnert S, Stöckle U, Ochs G, de Zwart P et al. Crucial role of vitamin D in the musculoskeletal system. *Nutrients.* 2016; 8: pii: E319.

7. Golden NH, Abrams SA. Committee on Nutrition. Optimizing bone health in children and adolescents. *Pediatrics*. 2014; 134: e1229-43.
8. Bishop N, Arundel P, Clark E, Dimitri P, Farr J, Jones, G, et al. Fracture Prediction and the Definition of Osteoporosis in Children and Adolescents: The ISCD 2013 Pediatric Official Positions. *Journal of Clinical Densitometry: Assessment & Management of Musculoskeletal Health*. 2014; 17: 275-80.
9. Maggio MC, Cimaz R. Metabolic bone disease and osteoporosis in children: Pediatric rheumatology. Sawhney S, Aggarwal A, editors. 1st ed. Singapore: Springer. 2016; 555-68.
10. Ward LM, Konji VN, Ma J. The management of osteoporosis in children. *Osteoporos Int*. 2016; 27: 2147-79.
11. Van Dijk FS. Genetics of osteoporosis in children. *Endocr Dev*. 2015; 28: 196-209.
12. Marini JC, Forlino A, Cabral WA, Barnes AM, San Antonio JD, Milgrom S, et al. Consortium for osteogenesis imperfecta mutations in the helical domain of type I collagen: regions rich in lethal mutations align with collagen binding sites for integrins and proteoglycans. *Human Mutat*. 2007; 28: 209-21.
13. Carpenter TO. The expanding family of hypophosphatemic syndromes. *J Bone Miner Metab*. 2012; 30: 1-9.
14. Van Dijk FS, Silience DO: Osteogenesis imperfecta: clinical diagnosis, nomenclature and severity assessment. *Am J Med Genet A*. 2014; 164a: 1470-81.
15. Warman ML, Cormier-Daire V, Hall C, et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2010 revision. *Am J Med Genet A*. 2011; 155A: 943-68.
16. van Dijk FS, Cobben JM, Kariminejad A, Maugeri A, Nikkels PG, van Rijn RR, et al. Osteogenesis imperfecta: a review with clinical examples. *Mol Syndromol*. 2011; 2: 1-20.
17. Trejo P, Rauch F. Osteogenesis imperfecta in children and adolescents-new developments in diagnosis and treatment. *Osteoporos Int*. 2016; 27: 3427-37.
18. Schwarze U, Cundy T, Pyott SM, Christiansen HE, Hegde MR, Bank RA, et al. Mutations in FKBP10, which result in Bruck syndrome and recessive forms of osteogenesis imperfecta, inhibit the hydroxylation of telopeptide lysines in bone collagen. *Hum Mol Genet*. 2013; 22: 1-17.
19. Ai M, Heeger S, Bartels CF, Schelling DK. Clinical and molecular findings in osteoporosis-pseudoglioma syndrome. *Am J Hum Genet*. 2005; 77: 741-53.
20. Laine CM, Chung BD, Susic M, Prescott T, Semler O, Fiskerstrand T, et al. Novel mutations affecting LRP5 splicing in patients with osteoporosis-pseudoglioma syndrome (OPPG). *Eur J Hum Genet*. 2011; 19: 875-81.
21. Koay MA, Tobias JH, Leary SD, Steer CD, Vilarino-Guell C, Brown MA. The effect of LRP5 polymorphisms on bone mineral density is apparent in childhood. *Calcif Tissue Int*. 2007; 81: 1-9.
22. Hartikka H, Makitie O, Mannikko M, Doria AS, Daneman A, Cole WG, et al. Heterozygous mutations in the LDL receptor-related protein 5 (LRP5) gene are associated with primary osteoporosis in children. *J Bone Miner Res*. 2005; 20: 783-9.
23. Carpenter TO. The expanding family of hypophosphatemic syndromes. *J Bone Miner Metab*. 2012; 30: 1-9.
24. Juarez Jimenez HG, Mier Cisneros R, Peralta Cruz S. Mid-third femoral shaft fracture in a patient with hypophosphatemic rickets with a locking centromedullary nail. *Acta Ortop Mex*. 2009; 23: 193-6.
25. Jonas J, Burns J, Abel EW, Cresswell MJ, Strain JJ, Paterson CR. Impaired mechanical strength of bone in experimental copper deficiency. *Ann Nutr Metab*. 1993; 37: 245-52.
26. Krassas GE. Idiopathic juvenile osteoporosis. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 900: 409-12.
27. Lorenc RS. Idiopathic juvenile osteoporosis. *Calcif Tissue Int*. 2002; 70: 395-7.
28. Rauch F, Travers R, Norman ME, Taylor A, Parfitt AM, Glorieux FH. Deficient bone formation in idiopathic juvenile osteoporosis: a histomorphometric study of cancellous iliac bone. *J Bone Miner Res*. 2000; 15: 957-63.
29. Garcia I, Chiodo V, Mab Y, Boskey A. Evidence of altered matrix composition in iliac crest biopsies from patients with idiopathic juvenile osteoporosis. *Connective Tissue Res*. 2016; 57: 28-37.
30. Pludowski P, Lebedowski M, Olszaniecka M, Marowska J, Matusik H, Lorenc RS. Idiopathic juvenile osteoporosis—an analysis of the musclebone relationship. *Osteoporos Int*. 2006; 17: 1681-90.
31. Bertelloni S, Baroncelli GI, Di Nero G, Saggese G. Idiopathic juvenile osteoporosis: evidence of normal osteoblast function by 1,25-dihydroxyvitamin D3 stimulation test. *Calcif Tissue Int*. 1992; 51: 20-3.
32. Franceschi R, Vincenzi M, Camilot M, Antoniazzi F, Freemont AJ, Adams JE, et al. Idiopathic Juvenile Osteoporosis: Clinical Experience from a Single Centre and Screening of LRP5 and LRP6 Genes. *Calcif Tissue Int*. 2015; 96: 575-79.
33. van Dijk FS, Zillikens MC, Micha D, Riessland M, Marcelis CL, de Die-Smulders CE, et al. PLS3 mutations in X-linked osteoporosis with fractures. *N Engl J Med*. 2013; 369: 1529-36.
34. Glorieux FH. Treatment of osteogenesis imperfecta: Who? Why? What? *Horm Res*. 2007; 68 (Suppl. 5): 8-11.

Osteoporosi secondaria in età pediatrica

Secondary osteoporosis in paediatric subjects

S.I. Briganti MD, A. Palermo MD PhD

Unit of Endocrinology and Diabetes, Department of Medicine, University Hospital Campus Bio-Medico, Rome, Italy

SUMMARY

Osteoporosis in children can be secondary to chronic diseases or medical treatments. To identify patients at risk of osteoporosis is crucial to avoid fragility fractures, which compromise permanently the quality of life. History of fractures or chronic back pain, in absence of causal factors, are clinical elements of suspicions. Prolonged immobilization and movement impairment, due to trauma or to genetic diseases, are the most common causes of secondary osteoporosis in children. Bone structure is weakened by the loss of the resistance-induced osteosynthesis. Tumors affecting hematopoietic cells cause osteoporosis in consequence of the release of osteoclast-stimulating factors by cancer cells. The destruction of bone tissue secondary to tumor growth participate to bone damage too. Malnutrition and hormonal dysfunctions, mainly in female children, are responsible of bone fragility for estrogenic impairment. Corticosteroids and anti-epileptic drugs affect bone metabolism, interfering with osteoclast/osteoblast balance and with bone mineralization processes involving calcium and vitamin D.

Reumatismo, 2018; 70 (S1): 8-12

■ INTRODUZIONE

L'osteoporosi pediatrica secondaria è un complesso quadro clinico causato da patologie croniche e/o dal loro trattamento farmacologico. Il progresso scientifico diagnostico-terapeutico degli ultimi decenni ha portato ad un notevole incremento dell'aspettativa di vita dei pazienti, determinando un maggiore sviluppo di patologie secondarie.

Il sito scheletrico maggiormente suscettibile al danno da fragilità in età pediatrica sembra essere quello vertebrale. La struttura ossea vertebrale è costituita prevalentemente da osseo trabecolare, metabolicamente più attivo rispetto a quello corticale degli arti superiori e inferiori, e pertanto più esposto al rimaneggiamento alterato che caratterizza patologie croniche o trattamenti farmacologici prolungati con corticosteroidi. L'incidenza di fratture a carico del rachide interessa principalmente vertebre del tratto toracico superiore (D6/D7) e lombare (L1/L2) (1).

Nella popolazione pediatrica, sono svariate le condizioni secondarie che possono condurre a fragilità ossea (Tab. I). Affronteremo

Tabella I - Cause di osteoporosi secondaria.

Categoria	Eziologia
Ridotta mobilità	Immobilizzazione prolungata Paralisi cerebrale, lesioni midollari Distrofia muscolare di Duchenne, sindrome di Rett
Ritardo di crescita	Patologie croniche Ipogonadismo primitivo o secondario a farmaci
Patologie croniche	<i>Ematologiche:</i> Leucemia e neoplasie dell'età pediatrica, talassemia, post-trapianto di midollo osseo <i>Renali:</i> insufficienza renale cronica, post-trapianto <i>Gastrointestinali:</i> patologie infiammatorie croniche, morbo celiaco, epatopatie <i>Autoimmuni:</i> lupus eritematoso sistemico, artrite reumatoide <i>Miscellanea:</i> HIV, anoressia nervosa, fibrosi cistica
Endocrinopatie	Ipogonadismo, diabete mellito, ipertiroidismo, iperprolattinemia, disfunzioni metaboliche ossee nei nati prematuri
Iatrogena	Corticosteroidi, analoghi delle gonadotropine, methotrexate, anti-epilettici, L-tiroxina, eparina, radioterapia
Disordini metabolici congeniti	Galattosemia, glicogenosi, omocistinuria

Indirizzo per la corrispondenza:
Andrea Palermo MD PhD

E-mail: andreapalermo1980@gmail.com

mo in maniera concisa le condizioni che più frequentemente determinano compromissione della salute ossea.

■ OSTEOPOROSI SECONDARIA AD IMMOBILIZZAZIONE

L'osso è un tessuto estremamente dinamico e plastico, che risponde agli stimoli meccanici esterni attraverso modificazioni della propria struttura. Una qualsiasi resistenza applicata all'osso determina, proporzionalmente all'entità della resistenza stessa, una deformazione ossea, transitoria o permanente. Secondo la teoria meccanostatica di Frost tanto maggiore è la deformazione, tanto maggiore sarà la rigenerazione ossea periostale indotta dallo stress meccanico. La perdita del fattore meccanico in età pediatrica può influire sullo sviluppo scheletrico andando a inficiare il raggiungimento di un adeguato picco di massa ossea (2). Lesioni traumatiche complete a carico del midollo spinale (tetraplegia, paraplegia) o condizioni di paralisi cerebrale determinano una immobilizzazione improvvisa che causa una riduzione massiva della massa ossea (3) con un'incidenza di fratture per traumi lievi stimata intorno al 4-12% (4). I siti più spesso interessati sono rappresentati dal femore distale o dalla tibia prossimale (5). I trattamenti ortopedici correttivi aggravano ulteriormente lo stato di immobilizzazione, peggiorando la qualità di vita dei pazienti. Al danno osseo secondario all'immobilizzazione si associano frequentemente deficit nutrizionali legati alla difficoltà nell'alimentazione che possono accelerare il processo osteoporotico. Patologie genetiche, quali la distrofia muscolare di Duchenne o l'atrofia muscolare spinale, sono responsabili di quadri clinici di osteoporosi secondaria ad una immobilizzazione ingravescente. La terapia corticosteroidica a cui i pazienti vengono sottoposti al fine di ottimizzare la deambulazione esercita un effetto tossico a livello del tessuto osseo, con una riduzione dei livelli di BMD e Z-score (corretti per l'altezza) e un'incidenza stimata di fratture vertebrali, dopo il trattamento, variabile tra il 19-32% (6-8).

■ LEUCEMIA

La leucemia linfatica acuta, tumore maligno a maggiore prevalenza in età pediatrica, si associa ad un aumentato rischio fratturativo alla diagnosi e durante i primi anni successivi al trattamento chemioterapico (9). Dal punto di vista fisiopatologico, la leucemia linfatica acuta indebolisce la struttura ossea per l'effetto osteoclasto-attivante delle citochine rilasciate dalle cellule neoplastiche e, secondariamente, per l'effetto tossico esercitato dai glucocorticoidi e dagli immunosoppressori sulla matrice ossea (10). Il rischio fratturativo, a livello della colonna vertebrale è stimato al 16% (11) alla diagnosi e aumenta di un ulteriore 16% dopo il primo anno di trattamento con chemioterapici (12). I livelli di BMD e Z-score correlano significativamente con il rischio di fratture, in particolare ogni riduzione di 1 DS di Z score si associa ad un incremento del rischio fratturativo dell'80%. La presenza di fratture vertebrali e di ridotti livelli di BMD a carico della colonna lombare al momento della diagnosi sono ottimi predittori del rischio fratturativo a 12 mesi (13). Parimenti, pazienti che vanno incontro a fratture vertebrali nei primi 3 anni di trattamento, mostrano valori di BMD lombare al momento della diagnosi più bassi (13). Un elemento centrale nel follow-up dei bambini affetti da leucemia, cosa che invece non si osserva in corso di patologie infiammatorie croniche, è rappresentato dal fatto che i pazienti che sopravvivono, una volta interrotto il trattamento chemioterapico, possono andare incontro ad un recupero ottimale della massa ossea, spontaneamente o mediante il supporto farmacologico con bifosfonati (14).

■ CORTICOSTEROIDI E PATOLOGIE INFIAMMATORIE CRONICHE

L'osteoporosi indotta da corticosteroidi rappresenta un'entità nosologica complessa, che include una serie di fenotipi clinici caratterizzati da una ridotta massa ossea e da un aumentato rischio fratturativo. I corticosteroidi sono farmaci adoperati nel

trattamento di numerose patologie neoplastiche o infiammatorie croniche, come l'artrite reumatoide o il morbo di Crohn. I risultati della terapia corticosteroidica in termini di gestione clinica dei segni e sintomi e di sopravvivenza a lungo termine sono generalmente ottimi, ma con effetti collaterali che possono condurre allo sviluppo di obesità, diabete e osteoporosi (15). È stimato che circa il 10-35% dei bambini che assumono cronicamente corticosteroidi vadano incontro ad una frattura vertebrale (16). Il capitolo delle patologie autoimmuni, tuttavia, appare particolarmente complesso, poiché la fisiopatologia dei diversi disordini immunologici può essere differente. Le patologie reumatiche, ad esempio, sono caratterizzate da una patogenesi in cui effetti sulla matrice ossea si sommano agli effetti collaterali dei corticosteroidi. Studi condotti su bambini affetti da artrite reumatoide e trattati con corticosteroidi hanno dimostrato che l'artrite reumatoide, di per sé, espone il paziente ad un rischio del 7% di andare incontro ad una frattura vertebrale e che, dopo 12 mesi di trattamento farmacologico, tale rischio aumenta al 13% (17). Tanto maggiore è il dosaggio corticosteroidico e l'incremento ponderale, tanto maggiore sarà il rischio di andare incontro ad un evento fratturativo (18). Il movente patogenetico sembrerebbe essere identificabile nelle citochine infiammatorie che agiscono nelle strutture limitrofe alle articolazioni colpite, ed in particolare nell'iper-attivazione del sistema RANK/RANK-Ligando, che ha un effetto osteoporosi-inducente. Infatti, farmaci biologici quali l'infliximab somministrati a soggetti sottoposti in precedenza a trattamento corticosteroidico, migliorano i livelli di BMD (19) e riducono il riassorbimento osseo (20). A conferma di tale ipotesi la nefrosi lipoidea, forma di sindrome nefrosica tipica dell'età pediatrica esente da una iper-attivazione del pathway RANK-RANK-ligando mediata, mostra un decorso benigno se correttamente trattata con farmaci corticosteroidi con un rischio fratturativo, a distanza di 12 mesi dall'inizio del trattamento, dell'6% (21, 22).

■ DENUTRIZIONE E IPOGONADISMO

I disturbi del comportamento alimentare incidono sul benessere dell'apparato muscolo-scheletrico in età pediatrica quanto in epoca post-menopausale. L'anoressia nervosa, in particolare, è un disturbo del comportamento alimentare, diffuso soprattutto tra le adolescenti, caratterizzato da uno stato di denutrizione che può condurre, nelle forme più gravi, ad una condizione di relativo ipogonadismo ipogonadotropo, con conseguente deficit estrogenico. Una categoria particolare è rappresentata dalle atlete professioniste che frequentemente sviluppano una vera e propria sindrome caratterizzata dalla compresenza di anoressia nervosa, irregolarità mestruale e osteoporosi (23). La combinazione della disfunzione ormonale e della carenza di nutrienti essenziali per il corretto sviluppo scheletrico, quali il calcio e la vitamina D, incide sullo stato di mineralizzazione ossea proporzionalmente al grado di denutrizione. È stimato che il 50% delle pazienti affette da anoressia nervosa vada incontro ad un evento fratturativo, che colpisce principalmente le ossa a struttura trabecolare, come le vertebre (24). Uno studio condotto da Faje et al. ha dimostrato che circa il 30% delle pazienti, pur in presenza di normali valori di densità minerale ossea all'esame MOC-DXA, va incontro alla complicità fratturativa, mettendo in discussione l'effettiva affidabilità di tale esame nell'inquadramento e nel monitoraggio clinico (25). La ripresa di una dieta corretta e il ripristino di una funzione ovarica normale consentono, nella maggioranza dei casi, un recupero completo e il raggiungimento di un picco di massa ossea adeguato (26).

■ EPILESSIA

L'epilessia è una patologia neurologica caratterizzata da un rischio doppio da parte dei soggetti che ne sono affetti di andare incontro a fratture vertebrali rispetto alla popolazione generale sana. Tale rischio troverebbe giustificazione in due diversi meccanismi fisiopatologici: l'aumentato

rischio di cadute in corso di crisi epilettiche e l'effetto dei farmaci sulla matrice ossea (27). Attualmente non sono disponibili dati circa l'effettiva incidenza di fratture in bambini affetti da epilessia. I trattamenti anti-epilettici possono essere distinti in farmaci di vecchia e di nuova generazione. I farmaci di vecchia generazione, come la fenitoina, il fenobarbitale e la carbamazepina, esercitano una funzione citocromo p450-inducente, riducendo la densità minerale ossea e interferendo con il metabolismo della vitamina D. I farmaci di nuova generazione, invece, impattano in maniera

inferiore sulla funzione del citocromo p450 e sembrerebbero essere, quindi, più sicuri per quanto concerne il benessere osteoscheletrico dei pazienti (28). Al momento non sussistono sufficienti studi in grado di discriminare quale sia il reale impatto, in termini di trofismo osseo, dei farmaci anti-epilettici. Sono numerosi i fattori concomitanti che contribuiscono alla condizione clinica generale in corso di patologie neurologiche, tra essi l'immobilizzazione o le limitazioni motorie, come già descritto, influenzano il metabolismo osseo in maniera sostanziale.

RIASSUNTO

L'osteoporosi in età pediatrica può essere causata da patologie croniche o da terapie mediche. Identificare in tempo utile i pazienti a rischio di osteoporosi secondaria è determinante per evitare e limitare le fratture da fragilità che possono compromettere, in modo permanente, la qualità di vita dei piccoli pazienti. Elementi clinici di sospetto sono rappresentati da storia di fratture o dolore persistente al rachide, in assenza di fattori causali. L'immobilizzazione prolungata e la compromissione motoria, secondarie a disordini genetici o traumi, sono le cause più frequenti di osteoporosi nei bambini. La riduzione dell'osteosintesi indotta dal carico meccanico è alla base del progressivo indebolimento della struttura ossea. Le neoplasie ematologiche conducono all'osteoporosi come effetto della secrezione di fattori osteoclasto-stimolanti da parte delle cellule cancerose e della distruzione del tessuto osseo conseguente alla crescita tumorale. Denutrizione e disfunzioni ormonali, associate a disordini del comportamento alimentare, in particolare nel sesso femminile, aumentano la fragilità ossea a causa della carenza estrogenica. I farmaci corticosteroidi e anti-epilettici interferiscono direttamente nell'equilibrio tra osteoblasti e osteoclasti e nei processi di mineralizzazione ossea calcio e vitamina D-dipendenti.

Parole chiave: Osteoporosi giovanile, Fratture, Osteoblasti, Osteoclasti.

Keywords: *Children, Osteoporosis, Fractures, Osteoblasts, Osteoclasts.*

■ BIBLIOGRAFIA

1. Siminoski K, Lee KC, Jen H, Warshawski R, Matzinger MA, Shenouda N, Charron M, Colblentz C, Dubois J, Kloiber R et al. Anatomical distribution of vertebral fractures: comparison of pediatric and adult spines. *Osteoporosis International*. 2012; 23: 1999-2008.
2. Frost HM. The mechanostat: a proposed pathogenic mechanism of osteoporoses and the bone mass effects of mechanical and nonmechanical agents. *Bone and Mineral*. 1987; 2: 73-85.
3. Frotzler A, Berger M, Knecht H & Eser P. Bone steady-state is established at reduced bone strength after spinal cord injury: a longitudinal study using peripheral quantitative computed tomography (pQCT). *Bone*. 2008; 43: 549-55.
4. Mughal MZ. Fractures in children with cerebral palsy. *Current Osteoporosis Reports*. 2014; 12: 313-8.
5. Presedo A, Dabney KW & Miller F. Fractures in patients with cerebral palsy. *Journal of Pediatric Orthopedics*. 2007; 27: 147-53.
6. King WM, Ruttencutter R, Nagaraja HN, Matkovic V, Landoll J, Hoyle C, Mendell JR & Kissel JT. Orthopedic outcomes of long-term daily corticosteroid treatment in Duchenne muscular dystrophy. *Neurology*. 2007; 68: 1607-13.
7. Bothwell JE, Gordon KE, Dooley JM, MacSween J, Cummings EA & Salisbury S. Vertebral fractures in boys with Duchenne muscular dystrophy. *Clinical Pediatrics*. 2003; 42: 353-6.
8. Mayo AL, Craven BC, McAdam LC & Biggar WD. Bone health in boys with Duchenne Muscular Dystrophy on long-term daily deflazacort therapy. *Neuromuscular Disorders*. 2012; 22: 1040-5.
9. Hogler W, Wehl G, van Staa T, Meister B, Klein-Franke A & Kropshofer G. Incidence of skeletal complications during treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia: comparison of fracture risk with the General

- Practice Research Database. *Pediatric Blood & Cancer*. 2007; 48: 21-7.
10. Alos N, Grant RM, Ramsay T, Halton J, Cummings EA, Miettunen PM, Abish S, Atkinson S, Barr R, Cabral DA et al. High incidence of vertebral fractures in children with acute lymphoblastic leukemia 12 months after the initiation of therapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2012; 30: 2760-7.
 11. Halton J, Gaboury I, Grant R, Alos N, Cummings EA, Matzinger M, Shenouda N, Lentle B, Abish S, Atkinson S et al. Advanced vertebral fracture among newly diagnosed children with acute lymphoblastic leukemia: results of the Canadian Steroid-Associated Osteoporosis in the Pediatric Population (STOPP) research program. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2009; 24: 1326-34.
 12. Alos N, Grant RM, Ramsay T, Halton J, Cummings EA, Miettunen PM, Abish S, Atkinson S, Barr R, Cabral DA et al. High incidence of vertebral fractures in children with acute lymphoblastic leukemia 12 months after the initiation of therapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2012; 30: 2760-7.
 13. Winkel ML, Pieters R, Hop WC, Roos JC, Bökkerink JP, Leeuw JA, Bruin MC, Kollen WJ, Veerman AJ, de Groot-Kruseman HA et al. Bone mineral density at diagnosis determines fracture rate in children with acute lymphoblastic leukemia treated according to the DCOG-ALL9 protocol. *Bone*. 2014; 59: 223-8.
 14. Pandya NA, Meller ST, MacVicar D, Atra AA & Pinkerton CR. Vertebral compression fractures in acute lymphoblastic leukaemia and remodelling after treatment. *Archives of Disease in Childhood*. 2001; 85: 492-3.
 15. Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, Bertagna X, Cavagnini F, Chrousos GP, Fava GA, Findling JW, Gaillard RC, Grossman AB et al. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2003; 88: 5593-602.
 16. Rodd C, Lang B, Ramsay T, Alos N, Huber AM, Cabral DA, Scuccimarri R, Miettunen PM, Roth J, Atkinson SA et al. Incident vertebral fractures among children with rheumatic disorders 12 months after glucocorticoid initiation: a national observational study. *Arthritis Care & Research*. 2012; 64: 122-31.
 17. Huber AM, Gaboury I, Cabral DA, Lang B, Ni A, Stephure D, Taback S, Dent P, Ellsworth J, LeBlanc C et al. Prevalent vertebral fractures among children initiating glucocorticoid therapy for the treatment of rheumatic disorders. *Arthritis Care & Research*. 2010; 62: 516-26.
 18. Rodd C, Lang B, Ramsay T, Alos N, Huber AM, Cabral DA, Scuccimarri R, Miettunen PM, Roth J, Atkinson SA et al. Incident vertebral fractures among children with rheumatic disorders 12 months after glucocorticoid initiation: a national observational study. *Arthritis Care & Research*. 2012; 64: 122-31.
 19. Bernstein CN & Leslie WD. Therapy insight: osteoporosis in inflammatory bowel disease - advances and retreats. *Nature Clinical Practice. Gastroenterology & Hepatology*. 2005; 2: 232-9.
 20. Veerappan SG, O'Morain CA, Daly JS & Ryan BM. Review article: the effects of antitumour necrosis factor- α on bone metabolism in inflammatory bowel disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2011; 33: 1261-72.
 21. Feber J, Gaboury I, Ni A, Alos N, Arora S, Bell L, Blydt-Hansen T, Clarson C, Filler G, Hay J et al. Skeletal findings in children recently initiating glucocorticoids for the treatment of nephrotic syndrome. *Osteoporosis International*. 2012; 23: 751-60.
 22. Phan V, Blydt-Hansen T, Feber J, Alos N, Arora S, Atkinson S, Bell L, Clarson C, Couch R, Cummings EA et al. Skeletal findings in the first 12 months following initiation of glucocorticoid therapy for pediatric nephrotic syndrome. *Osteoporosis International*. 2014; 25: 627-37.
 23. De Souza MJ, Nattiv A, Joy E, Misra M, Williams NI, Mallinson RJ, Gibbs JC, Olmsted M, Goolsby M, Matheson G et al. Female Athlete Triad Coalition Consensus Statement on Treatment and Return to Play of the Female Athlete Triad: 1st International Conference held in San Francisco, California, May 2012 and 2nd International Conference held in Indianapolis, Indiana, May 2013. *British Journal of Sports Medicine*. 2014; 48: 289.
 24. Misra M, Aggarwal A, Miller KK, Almazan C, Worley M, Soyka LA, Herzog DB & Klibanski A. Effects of anorexia nervosa on clinical, hematologic, biochemical, and bone density parameters in community-dwelling adolescent girls. *Pediatrics*. 2004; 114: 1574-83.
 25. Faje AT, Fazeli PK, Miller KK, Katzman DK, Ebrahimi S, Lee H, Mendes N, Snelgrove D, Meenaghan E, Misra M et al. Fracture risk and areal bone mineral density in adolescent females with anorexia nervosa. *International Journal of Eating Disorders*. 2014; 47: 458-66.
 26. Misra M & Klibanski A. Anorexia nervosa and bone. *Journal of Endocrinology*. 2014; 221: R163-R176.
 27. Souverein PC, Webb DJ, Weil JG, Van Staa TP, Egberts AC. Use of antiepileptic drugs and risk of fractures: case-control study among patients with epilepsy. *Neurology*. 2006; 66: 1318-24.
 28. Rauchenzauner M, Griesmacher A, Tatarczyk T, Haberlandt E, Strasak A, Zimmerhackl LB, Falkensammer G, Luef G & Högl W. Chronic antiepileptic monotherapy, bone metabolism, and body composition in non-institutionalized children. *Developmental Medicine and Child Neurology*. 2010; 52: 283-8.

Fratture da fragilità in età pediatrica

Fragility fractures in the pediatric population

L. Pietrogrande¹, C. Caffarelli²

¹Dipartimento di Scienza della Salute, Università degli Studi di Milano;

²Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Università di Siena

SUMMARY

Fractures are a common occurrence in the pediatric population. Around one-third of all children suffer at least one fracture before the age of 17 and fractures are the cause of 9% of all injuries in children that come to the attention of health services. While fractures more often occur in males, girls usually sustain fractures at a younger age compared to boys. Most of the fractures in children are located in the upper extremities, 20% in lower extremities, and less than 5% in axial skeleton and trunk. The site of a fracture often depends on the mechanism of injury and the age of the child. Fractures of the distal forearm constitute the most common site of injury in all ages, accounting for 20% to 25% of fractures. Bone fragility in children can arise either from a primary bone disorder, such as osteogenesis imperfecta or secondary to an underlying medical condition. Secondary osteoporosis has been well described in children with inflammatory conditions, coeliac disease, thyroid dysfunction, renal disorders and cancer. Factors influencing childhood fracture risk include bone mineral content and density, calcium and milk intake, physical activity, illnesses treated with osteoporotic therapy, body composition, and carbonated beverage consumption.

In the management of children with underlying bone fragility is important to minimize the exposure to potential bone adverse factors, to encourage weight-bearing physical activity, and to ensure adequate nutritional intake, particularly of calcium and vitamin D. Depending on the underlying bone fragility condition, the presence of bone pain, and the severity of the bone phenotype, pharmacologic intervention may be warranted. Bisphosphonates are the most widely used treatment in the management of bone fragility in children.

Reumatismo, 2018; 70 (S1): 13-22

■ INTRODUZIONE

Le fratture da fragilità rappresentano la principale manifestazione dell'osteoporosi nella popolazione adulta, ma tale fenomeno rappresenta un evento frequente anche nella popolazione pediatrica, con una prevalenza che sta aumentando nel tempo. In una popolazione pediatrica, però, è ancora più difficile stabilire quando la frattura sia conseguenza di un trauma non efficiente e quindi una frattura da fragilità, o quando di un trauma efficiente e quindi una frattura traumatica. Ad oggi vi sono numerose pubblicazioni sul tema delle fratture che si verificano durante il periodo dell'infanzia e dell'adolescenza, ma pochi sono i lavori che identificano le fratture da fragilità ed in particolare la correlazione tra fratture e osteoporosi in età pediatrica (1). Un aspetto da non dimenticare è quello del

possibile abuso dei minori. La frattura rappresenta, infatti, una spia, spesso misconosciuta, nell'ambito del maltrattamento fisico e dell'abuso, soprattutto in bambino con un'età inferiore ai due anni. Un maltrattamento del bambino (child's abuse) va sempre ipotizzato in presenza di alcune fratture sospette, in particolare in caso di fratture multiple a diversi stadi di consolidazione, o di fratture delle coste, del gomito, dell'ulna isolata (frattura da difesa), di distacchi epifisari multipli (shaken baby syndrome o sindrome del bambino scosso), o di fratture diafisarie con una rima trasversale.

Le fratture da fragilità possono essere conseguenza di osteoporosi e nel soggetto in accrescimento questa può essere primitiva, se dovuta a malattie primitive del tessuto scheletrico e in caso di osteoporosi idiopatica giovanile, oppure secondaria se conseguenza

Inirizzo per la corrispondenza:
Carla Caffarelli
E-mail: carlacaffarelli@yahoo.it

di patologie sistemiche o all'uso di farmaci (Tab. I).

Tra le forme primitive la più frequente, 1-2 casi ogni 10.000 nati, è l'Osteogenesi Imperfetta (OI), disordine ereditario del tessuto connettivo, indicata con 756.51, nella classificazione ICD-9-CM. Tale patologia comprende un gruppo eterogeneo di malattie genetiche caratterizzate da un aumento della fragilità scheletrica, una diminuzione della massa ossea e una suscettibilità alle fratture di gravità variabile. Altri segni spesso presenti comprendono bassa statura, sclere blu, dentinogenesi imperfetta, iperlassità legamentosa, debolezza muscolare, sordità in età giovane/adulta, impressione basilare, ernie, iperidrosi e complicanze possono essere lo sviluppo di cifosi e scoliosi con insufficienza respiratoria, insufficienza cardiaca, sovrappeso da inattività, disturbi della sfera emotiva e relazionale. A livello clinico, sono state identificate numerose forme di OI, con estrema variabilità fenotipica, da quadri di morte perinatale per deformità, con fratture e insufficienza respiratoria oppure a quadri con una normale aspettativa di vita caratterizzati solo da moderata fragilità ossea e diminuzione della massa ossea. Le nuove conoscenze di genetica medica hanno portato ad ampliare la classificazione della OI e attualmente se ne distinguono 13 tipi

(Tab. II), sebbene da un punto di vista clinico siano riconducibili a 5 varianti principali, che descrivono circa il 90% delle forme cliniche. Le prime 4 forme caratterizzate da mutazioni nei geni COL1A1 e COL1A2 che codificano per le catene alfa1 e alfa2 del collagene tipo I e sono a eredità prevalentemente autosomica dominante.

Nello specifico si può riassumere che: il tipo I è una forma lieve, con deficit quantitativi del collagene, che appare strutturalmente normale; il tipo II, con alla nascita fratture multiple delle coste e delle ossa lunghe, deformità significative, allargamento delle ossa lunghe, diminuzione della densità cranica sulle radiografie, è generalmente letale in epoca perinatale; il tipo III è gravemente deformante con bassa statura e compromissione della deambulazione; ed il tipo IV è una forma moderata, con deficit qualitativi del collagene. La forma V è anch'essa moderata con fratture delle ossa lunghe. Le forme autosomiche recessive presentano quadri clinici gravemente deformanti e a volte letali in epoca perinatale, simili alle forme II e III ma con aspetti fenotipici borderline (2).

Gli obiettivi principali del trattamento sono: la ricerca della sopravvivenza nelle forme letali, la ricerca di una vita normale per quanto riguarda le forme lievi, la ricerca dell'autonomia nelle forme moderate e severe. Un

Tabella I - Principali cause primitive e secondarie di fratture da fragilità in età pediatrica.

Fratture da fragilità primitive	Fratture da fragilità secondarie
<ul style="list-style-type: none"> - Osteoporosi Idiopatica del Giovane - Osteogenesis Imperfecta - Sindrome di Ehlers-Danlos - Sindrome di Marfan - Omocistinuria - Sindrome di Bruck - Cutis Laxa - Sindrome di Menkes e del corno occipitale - Sindrome osteoporosi-pseudoglioma - Aracnodattilia contrattuale congenita 	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Patologia neuromuscolari</i> (Paralisi cerebrale, Distrofia muscolare di Duchenne, Immobilizzazione prolungata) - <i>Patologie croniche</i> (Leucemie, Connettiviti Sistemiche, Fibrosi Cistica, Malattie Intestinali Croniche, Celichia, Talassemia, Cirrosi Biliare Primitiva, Nefropatie, Anoressia Nervosa, Trapianti) - <i>Patologie Endocrine</i> (Pubertà Ritardata, Ipogonadismo, Sindrome di Turner, Deficit GH, Iperiparatiroidismo, Iperparatiroidismo Dibate Mellito, Iperprolattinemia, Sindrome di Cushing) - <i>Difetti Metabolici Congeniti</i> (Intolleranza Proteine, Glicogenosi, Galattosemia, Malattia di Gaucher) - <i>Cause Iatrogene</i> (Glucocorticoidi, Anticonvulsivanti, Methotrexate, Ciclosporina, Eparine, Radioterapia)

Tabella II - Osteogenesi imperfetta ereditarietà e difetto genetico.

Tipo	Ereditarietà	Gene coinvolto	Clinica
I	Autosomica dominante	COL1A1	lieve, deficit quantitativi collagene, strutturalmente normale
IIA	Autosomica dominante	COL1A1 e COL1A2	gravissima, fratture multiple delle coste e delle ossa lunghe con deformità significative alla nascita
IIB	Autosomica recessiva	CRTAP o P3H1	letale in epoca perinatale
III	Autosomica dominante	COL1A1	gravemente deformante, bassa statura compromissione deambulazione
IV	Autosomica dominante	COL1A1 e COL1A2	moderata, deficit qualitativi collagene
V	Autosomica dominante	Non noto	moderata
VI	Autosomica recessiva	SERPINF1	letale
VII	Autosomica recessiva	CRTAP	letale
VIII	Autosomica recessiva	LEPRE1	letale
IX	Autosomica recessiva	PP1B	letale
X	Autosomica recessiva	SERPINH1	letale
XI	Autosomica recessiva	FKBP10	letale
XII	Autosomica recessiva	OSTERIX/SP7	letale
XIII	Autosomica recessiva	BMPI	letale

grande miglioramento nella prognosi di questi pazienti si è avuto con l'uso precoce dei bisfosfonati e con un approccio multidisciplinare per contenere l'impatto delle fratture sulla qualità di vita.

■ EPIDEMIOLOGIA DELLE FRATTURE NELL'ETÀ PEDIATRICA

Le fratture sono un evento frequente durante l'infanzia e l'adolescenza. In un vecchio studio Landin LA ha valutato che 42% di ragazzi e 27% di ragazze sostengono una frattura tra 0 e 16 anni di età (3). Questo dato è stato poi confermato da Cooper C et al. in uno studio che ha valutato l'incidenza di fratture in base al sesso ed all'età verificatesi nell'arco di 10 anni; anche in questo caso un terzo di tutti i ragazzi va incontro ad una frattura prima dei 17 anni; il picco di fratture si verifica tra i 10 ed i 15 anni, in particolare 11 anni nelle femmine e 14 anni nei maschi, e corrisponde al periodo in cui avviene il raggiungimento del picco di massa ossea (Fig. 1) (4).

Non sono noti studi epidemiologici sulle fratture da fragilità nella popolazione italiana. Valerio G. et al. ha condotto uno studio sulla valutazione di tutte le fratture riportate

da un gruppo di ragazzi dell'area campana durante l'infanzia e l'adolescenza. Anche in questo caso l'incidenza più alta si verifica all'età di 12 anni nei maschi (15,3%) e a 9 anni nelle femmine (13,2%); mentre l'incidenza di fratture più bassa si ha all'età di 2 anni nei maschi (2,7%) e a 3 anni nelle femmine (2,5%) (5).

Durante il periodo dell'adolescenza l'accrescimento del volume osseo con il conseguente raggiungimento del picco di massa ossea sono regolati da due processi fondamentali: la fase di modellamento (Bone Modelling) e la fase di rimodellamento osseo (Bone Remodelling). Lo scopo del modellamento osseo durante il periodo dell'accrescimento è quello di costruire e neoformare nuova matrice ossea e lo scopo del rimodellamento osseo è quello di riassorbire l'osso vecchio e/o danneggiato e di formare un osso nuovo con una struttura in grado di rispondere adeguatamente al carico meccanico che nel frattempo potrebbe essere cambiato.

Durante l'accrescimento il modelling avviene in superfici differenti e ad una velocità diversa. Il processo di riassorbimento è indipendente dal processo di neoformazione e le cellule implicate in questi meccanismi, gli osteoclasti e gli osteoblasti, agiscono separa-

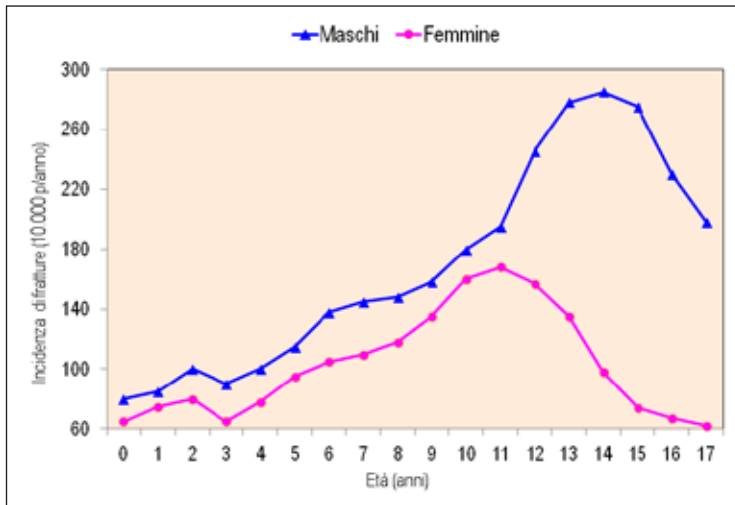


Figura 1 - Incidenza di fratture verificatesi a tutti i siti scheletrici in base all'età ed al sesso in una popolazione pediatrica da 0 a 17 anni.

tamente in zone diverse dello scheletro. Questo processo permette l'accrescimento della dimensione e della microstruttura dell'osso. Il processo di modellamento avviene durante tutto il periodo dell'accrescimento scheletrico e termina al raggiungimento della maturità scheletrica.

La fase di rimodellamento continua per tutta la vita e rappresenta il processo attraverso il quale avviene la crescita ossea, il mantenimento della massa scheletrica e la successiva perdita ossea. Il rimodellamento è determinato dalla presenza di numerose unità di rimodellamento osseo (BMU) localizzate sulla superficie di tutte le diverse zone che costituiscono lo scheletro (endocorticale, intracorticale e trabecolare) (6, 7).

Questo processo interessa la densità, la mineralizzazione e la microarchitettura dello scheletro.

Il rimodellamento è caratterizzato da una fase di riassorbimento ad opera degli osteoclasti ed una successiva fase di neoformazione ad opera degli osteoblasti. Nel periodo tra infanzia e adolescenza il rapporto tra l'attività degli osteoblasti e quella degli osteoclasti è sbilanciato verso il meccanismo di neoformazione rispetto all'attività di riassorbimento. L'adolescenza e l'infanzia sono caratterizzate da un accrescimento in lunghezza dovuto prevalentemente ai processi di ossificazione endondrale e ad un accrescimento in larghez-

za dovuto ad un meccanismo di apposizione periostale. Il processo di ossificazione endondrale avviene grazie alla persistenza di tessuto cartilagineo proliferante a livello delle zone di transizione tra la diafisi e le epifisi, la cartilagine di coniugazione. I condrociti proliferano dividendosi secondo un piano di clivaggio perpendicolare all'asse maggiore dell'osso; l'accrescimento in lunghezza del segmento osseo è dovuto appunto all'attività proliferativa della cartilagine di questo strato attraverso la zona della cartilagine ipertrofica, con condrociti voluminosi infarciti di glicogeno e di lipidi e la zona della cartilagine calcificata, i cui i condrociti presentano segni di apoptosi, lasciando lacune vuote che vengono occupate da gettoni vascolari con condroclasti e cellule mesenchimali che poi divengono cellule osteoprogenitrici; e la zona di invasione ossea, o zona dell'osso neoformato, in cui sono presenti osteoblasti che depongono osso fibroso a ridosso dei residui della matrice cartilaginea calcificata ed osteoclasti impegnati nei processi di riassorbimento (6, 7).

Al termine dell'accrescimento corporeo, la cartilagine di coniugazione rallenta e poi cessa la proliferazione, viene raggiunta dal fronte di ossificazione e viene completamente sostituita da osso ottenendo la chiusura delle epifisi. Durante la fase di accrescimento il processo di riassorbimento avviene all'interno dell'osso mentre la fase di modelling, ovvero di neoformazione ossea, avviene anche a livello delle superfici esterne, in particolare a livello del periostio.

Durante il periodo dell'adolescenza, si osserva un'asincronia fra l'accrescimento staturale e l'acquisizione della massa ossea e questo fenomeno risulta essere maggiore quando la velocità di incremento staturale raggiunge il suo acme e cioè fra gli 11 e i 12 anni nelle femmine e fra gli 11 ed i 14 anni nei maschi (7).

È interessante notare che, proprio nel periodo dello spurt puberale, quando è massimo il processo di modellamento osseo con un transitorio incremento della fragilità, si verifica una maggiore incidenza di fratture (8).

Tuttavia alcuni studi hanno dimostrato che alcune fratture su base traumatica verificatesi durante l'adolescenza non risultano correlate alla fase transitoria di fragilità ossea che av-

viene durante la pubertà, ma sembrerebbero legate ad un reale contenuto minerale osseo più basso rispetto a soggetti di pari età. Tale deficit potrebbe rimanere ai livelli inferiori e influenzare un incremento del rischio di fratture da fragilità che si verificano nell'età adulta (9).

Il rimodellamento osseo ed il consolidamento scheletrico sono il risultato di una complessa interazione fra substrato genetico, i cambiamenti ormonali ed i fattori nutrizionali, dove le azioni concordi dell'ormone della crescita, dell'IGF-1, della leptina, degli ormoni sessuali e dei loro recettori sono responsabili della collocazione nel tempo dei processi di rimodellamento osseo e del raggiungimento della maturazione scheletrica (10). Pertanto possiamo dire che il raggiungimento del picco di massa ossea dipende da vari fattori modificabili, nutrizionali e meccanici e fattori non modificabili: genetici ed ormonali.

■ FRATTURE IN ETÀ PEDIATRICA

Circa il 50% dei bambini presenterà una frattura prima dei 18 anni e il 20% andrà incontro a due o più fratture. Solo una piccola percentuale di soggetti che vanno incontro a fratture hanno una diagnosi di osteoporosi, dovuta ad una malattia genetica o secondaria ad una condizione patologica sottostante o ad un trattamento farmacologico. È importante avere una definizione di osteoporosi nella popolazione pediatrica che possa aiutare il clinico nella diagnosi e nel trattamento dell'osteoporosi e delle fratture da fragilità.

L'International Society for Clinical Densitometry (ISCD) nel 2013 ha elaborato la definizione di osteoporosi in età pediatrica come riportata nella Tabella III (11).

Il Position Statement dell'International Society for Clinical Densitometry (ISCD) ha definito che per la diagnosi di osteoporosi in un bambino/adolescente è sufficiente la presenza di una frattura da fragilità, mentre la misurazione della densità minerale ossea con metodica DXA non è indispensabile, ma può aggiungere elementi per una migliore valutazione dello stato osseo (11). Inoltre, viene ribadito come valori di Z-score minori di -2.0DS non preclude un incremento del rischio di frattura vertebrale.

Per quanto riguarda la definizione di frattura clinicamente significativa non vi è un parere concorde e definitivo, ma emergono comunque due punti:

- 1) escludere le fratture dovute ad un trauma ad alta energia;
- 2) *considerare* una storia di frattura clinicamente significativa in caso sia presente una o più delle seguenti condizioni: presenza di due o più fratture delle ossa lunghe dopo i 10 anni, presenza di due o tre fratture delle ossa lunghe dopo i 16 anni, frattura vertebrale con diminuzione > del 20% (11).

Fattori di rischio per frattura

I principali fattori di rischio per fratture da fragilità nella popolazione pediatrica sono riportati nella Tabella IV.

È noto come nei soggetti adulti, anche i bambini che vanno incontro ad una frattura presentano un rischio maggiore per ulteriori

Tabella III - Definizione di osteoporosi in età pediatrica (ISCD 2013 Position Statement).

Osteoporosi	Presenza di una o più fratture vertebrali non dovute a malattia locale o ad un trauma ad alta energia. La valutazione della BMD rappresenta un'ulteriore valutazione dello stato osseo.
	Presenza sia di fratture clinicamente evidenti che di valori di BMD Z-score \leq 2.0DS, in assenza di fratture vertebrali (crush)
Storia di frattura clinicamente positiva	In seguito a traumi lievi-moderati si verifica: - Due o più fratture delle ossa lunghe dopo i 10 anni di età - Tre o più fratture delle ossa lunghe a qualsiasi età fino a 16 anni.
→	Valori di BMD/BMC Z-score \leq 2.0DS non escludono la presenza di fragilità scheletrica ed un rischio di frattura aumentato

Tabella IV - Fattori di rischio per fratture da fragilità in una popolazione pediatrica.

Storia di frattura da fragilità
Dieta priva di latte
Bassi valori di BMD
BMD ridotta
Sovrappeso e Obesità
Scarsa attività fisica soprattutto all'area aperta
Nutrizione inadeguata
Assunzione di bevande gassate
Attività sportiva pericolosa
Ipogonadismo (primitivo o secondario)
Bassi livelli di estrogeni (anoressia o amenorrea dell'atleta)
Fumo, consumo di alcool

fratture. In particolare dopo una prima frattura c'è un incremento del rischio dell'1,9 (IC al 95% 1,50-2,49) che aumenta al 3,04 (IC 95% 2,23-4,15) dopo una seconda frattura (12). Numerosi studi effettuati con metodica densitometrica o ultrasonografica hanno confermato come anche in una popolazione pediatrica i soggetti con fratture presentavano valori dei BMD e BMC ridotti rispetto ai soggetti senza fratture. Inoltre i bambini che presentavano ossa lunghe e più piccole presentavano un rischio maggiore di andare incontro a fratture (13). Anche in soggetti con patologie muscolo-scheletriche in particolare in soggetti con la distrofia muscolare di Duchenne, la fibrosi cistica e paralisi cerebrali, presentano valori ridotti di BMD associata a una debolezza muscolare che determina un incremento del rischio di fratture, localizzate prevalentemente agli arti inferiori. Inoltre la severità della patologia e l'uso di farmaci antiepilettici si associa ad un maggiore incremento delle fratture (14).

L'obesità ed il sovrappeso rappresentano un fattore di rischio per le fratture nei bambini e negli adolescenti. In particolare alcuni studi hanno evidenziato come la percentuale totale del grasso si associava ad un incremento del numero delle fratture di polso ed inoltre i soggetti fratturati avevano una percentuale di obesità e sovrappeso maggiore rispetto ai non fratturati (13).

Fratture Vertebrali

Numerosi studi hanno evidenziato come le fratture vertebrali rappresentano ancora un problema sottostimato anche per quanto riguarda l'osteoporosi in pazienti pediatriche. Questo vale soprattutto per quei bambini affetti da patologie che necessitano trattamento con corticosteroidi che determinano un deterioramento a livello dell'osso trabecolare localizzato prevalentemente a livello del rachide. Infatti nei soggetti affetti da patologie che vengono trattate con terapia steroidea come l'artrite reumatoide, le leucemie, la sindrome nefrotica, la distrofia muscolare di Duchenne, si ha una prevalenza di fratture vertebrali che va dal 7 al 32% ed un'incidenza nei 12 mesi successivi all'inizio del trattamento pari al 6-16% in base soprattutto alla malattia sottostante (15). La massima incidenza di fratture vertebrali in bambini affetti da malattie reumatiche e leucemia trattate con glucocorticoidi si verifica ad un anno dall'inizio del trattamento, che corrisponde anche al momento di massima assunzione della terapia corticosteroidica nei soggetti affetti da tali patologie. Allo stesso tempo, anche bambini affetti da malattie che non vengono trattate con corticosteroidi, non sono esenti da presentare fratture vertebrali da fragilità. È noto come circa il 25% di bambini con disabilità motoria presentano fratture vertebrali.

Il più delle volte le fratture vertebrali non vengono diagnosticate, soprattutto per due ragioni:

- 1) le fratture vertebrali sono asintomatiche anche in presenza di fratture di grado moderato e severo;
- 2) l'impiego della radiografia del rachide per il monitoraggio dell'osteoporosi non viene comunemente utilizzata.

Sono stati effettuati numerosi studi che hanno permesso di identificare quali sono i maggiori fattori di rischio per le fratture vertebrali in una popolazione pediatrica. Da questi studi sono emersi alcuni fattori clinicamente importanti, tra questi il trattamento con corticosteroidi rappresenta uno dei principali predittori sia per quanto riguarda la prevalenza che l'incidenza delle fratture vertebrali. I glucocorticoidi, agendo mediante i recettori presenti negli osteoblasti e nelle cellule stromali, aumentano il riassorbimento del tessuto osseo

e ne riducono la formazione. Tale effetto è mediato, almeno in parte, dalla soppressione della produzione di osteoprotegerina (OPG) e dalla sovrapproduzione del receptor activator of nuclear factor kappa B ligand (RANKL): la prima inibisce la differenziazione osteoclastica a partire dalle cellule emopoietiche agendo come “decoy” per il recettore RANK; il secondo rappresenta un fattore fondamentale per la differenziazione osteoclastica legandosi al precedente. L'uso di glucocorticoidi a lungo termine riduce prevalentemente la formazione di osso, mediante l'inibizione diretta della proliferazione degli osteoblasti e l'aumento della velocità di apoptosi di osteociti ed osteoblasti maturi. I glucocorticoidi, inoltre, riducono l'assorbimento intestinale di calcio interferendo con l'azione della vitamina D e riducendo l'espressione dei canali del calcio nel duodeno; incrementano la calciuria; inibiscono la produzione di insulin-like growth factor 1 (IGF-1) e di testosterone; aumentano il catabolismo proteico con conseguente sarcopenia ed aumento del rischio di caduta (16, 17, 18). Dall'analisi ricavata dagli studi effettuati in bambini ed adolescenti emerge che sia la dose giornaliera e la dose cumulativa sono predittori delle fratture vertebrali, ma anche la somministrazione in bolus rappresenta un fattore di rischio. In particolare, numerosi studi effettuati in soggetti affetti da leucemia hanno dimostrato come la presenza di fratture vertebrali in concomitanza dell'inizio della terapia con glucocorticoidi è un predittore di nuove fratture vertebrali, allo stesso modo di quello avviene nella popolazione adulta. Anche diagnosticare la presenza di fratture di grado lieve, o identificare segni precoci di cedimenti vertebrali rappresentano un importante predittore di nuove fratture vertebrali (19).

Per quanto riguarda la presenza di dolore localizzato al rachide alcuni studi hanno dimostrato che tale sintomo è in grado di rivelare la presenza di cedimenti vertebrali in pazienti affetti da leucemia e malattie reumatiche in trattamento con corticosteroidi, ma non sembrerebbe predire nuove fratture vertebrali (20). Un attento esame clinico ed un'analisi meticolosa delle immagini radiografiche sono necessari per diagnosticare una frattura. Le fratture nel bambino non hanno delle peculiarità rispetto alle fratture dell'adulto. Per

quanto riguarda la diagnosi di fratture vertebrali anche per i bambini e gli adolescenti viene utilizzato il metodo semiquantitativo di Genant (21).

Fratture non vertebrali

Le fratture non-vertebrali da basso trauma si verificano prevalentemente a livello del femore, della tibia, del polso, dell'omero, dei piedi e dell'anca. Le fratture non-vertebrali sono le più frequenti e debilitanti durante l'adolescenza, mentre le fratture di femore sono rare e di solito si verificano in soggetti affetti da gravi malattie come la leucemia o che interessano lo scheletro come l'Osteogenesi Imperfetta. I principali fattori di rischio sono rappresentati dalla incapacità di deambulare, terapia con farmaci antiepilettici, cortisonici e bassi valori di BMD a livello di tutti i siti scheletrici. Uno studio ha mostrato come la riduzione dei valori di BMD a livello del femore distale in bambini affetti da malattie neuromuscolari si associa ad un incremento dell'incidenza di fratture. In particolare alla riduzione di 1DS si ha un incremento del 15% del numero di fratture agli arti inferiori.

Evoluzione delle fratture

Lo scheletro nel periodo dell'infanzia e dell'adolescenza è una struttura dinamica caratterizzata dalla capacità di recuperare non solo la BMD che si perde durante il periodo della patologia o del trattamento con farmaci, ma è in grado anche mediante il processo di modeling di rimodellare i corpi vertebrali che presentano fratture. Questi due meccanismi permettono tale recupero, sia in modo spontaneo che mediante l'impiego di bisfosfonati. Il rimodellamento vertebrale è un processo che si verifica solo durante la fase di accrescimento, ma non avviene durante l'età adulta (22). Questo meccanismo di recupero è stato valutato in pazienti affetti da leucemia trattati con corticosteroidi e chemioterapici. In particolare Mastoufi-Moab et al. in uno studio condotto in bambini affetti da leucemia ha valutato la pQCT a livello della tibia ed ha evidenziato una riduzione significativa di BMDZ - score a livello trabecolare e corticale rispetto ai controlli sani anche dopo due anni dalla terapia, ma che questi soggetti presentano un incremento significativo della

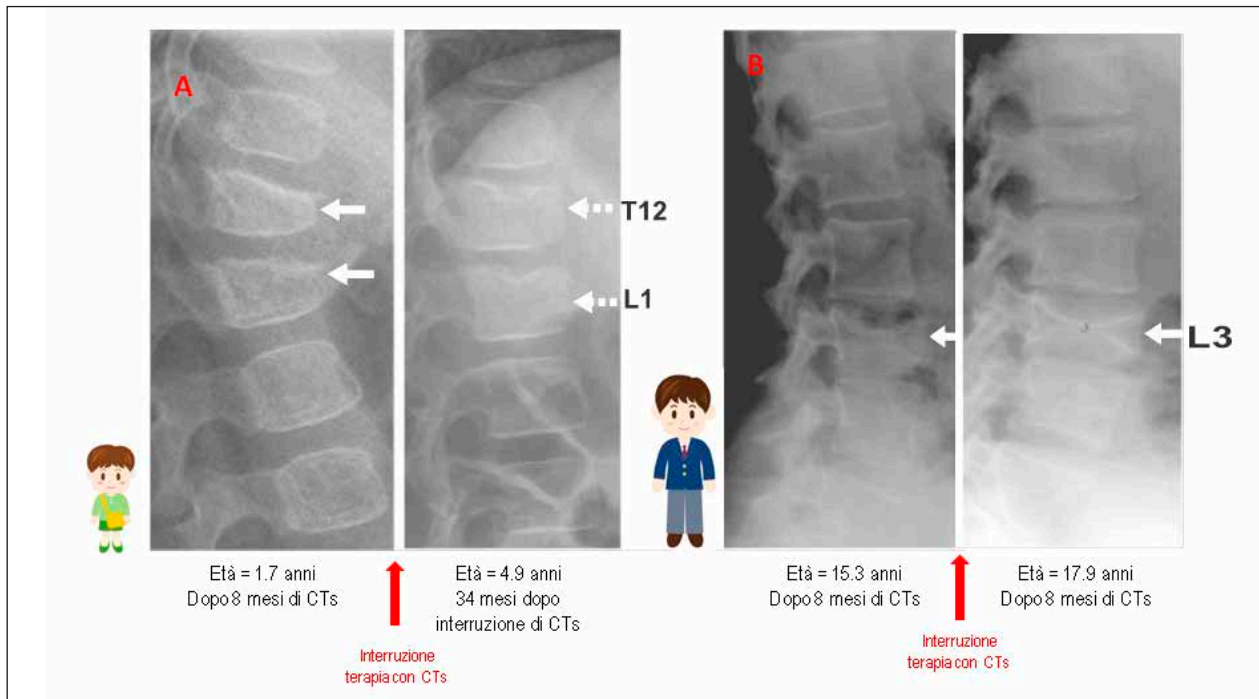


Figura 2 - Rimodellamento vertebrale in un bambino (A) e in un adolescente (B).

BMD dopo solo un anno caratterizzato anche da un incremento dimensionale della corticale (23). Negli adolescenti, dove lo sviluppo osseo è pressoché completo non si verifica il recupero spontaneo delle deformità delle fratture vertebrali (Fig. 2) (15).

■ TRATTAMENTO

L'approccio terapeutico al paziente pediatrico con fratture da fragilità comprende misure d'intervento non-farmacologico generali, un'adeguata supplementazione di vitamina D, e nel caso in cui il rischio di frattura sia elevato, la prescrizione di una terapia specifica per la riduzione di tale rischio.

Trattamenti non farmacologici

Il primo passo nel trattamento dei bambini con fratture da fragilità consiste nel ridurre o eliminare i fattori di rischio modificabili. Nei bambini con osteoporosi secondaria, questo processo comporta un'ottima gestione del disturbo di base. Se la causa sottostante dell'osteoporosi e della fragilità ossea può essere rimossa, ad es. la dieta priva di glutine nei pazienti affetti da celiachia, il trattamento

efficace della leucemia o la sospensione della terapia corticosteroidica, può rappresentare la terapia spontanea dell'osteoporosi, incluso il rimodellamento delle fratture vertebrali da compressione. Nei bambini con osteoporosi primitiva, la gestione iniziale comporta l'ottimizzazione di tutti i fattori di rischio modificabili.

Le posizioni di esperti e delle Società Scientifiche sono unanimi nel proporre come cut-off per il deficit di vitamina D livelli di 25(OH)D <20 ng/ml (50 nmol/l). La supplementazione di vitamina D è raccomandata nei bambini e negli adolescenti con fratture ricorrenti.

Ci sono pochi dati che indicano come la supplementazione di calcio e vitamina D di routine migliori la densità minerale ossea e riduca il rischio di fratture nei bambini e negli adolescenti. Ciò nonostante, un'assunzione ottimale di calcio e vitamina D nella dieta è raccomandata nei bambini con fratture ricorrenti (24).

Trattamento farmacologico

Nei pazienti pediatriche con fratture da fragilità, la terapia con evidenze più solide e di maggior efficacia è quella che vede l'im-

piego dei bisfosfonati, che hanno dimostrato in studi randomizzati e controllati di essere efficaci su outcomes surrogate quali la BMD misurata con DXA ed i markers di turnover osseo.

La terapia con bifosfonati viene comunemente impiegata nel trattamento dell'osteogenesi imperfecta da moderata a grave. Studi osservazionali sull'uso di bifosfonati in bambini affetti da OI hanno documentato una riduzione della frequenza di fratture da fragilità e del dolore osseo nonché una maggiore resistenza e capacità nello svolgere le attività della vita quotidiana (25, 26). Anche nei bambini e adolescenti con osteoporosi secondaria a condizioni patologiche come paralisi cerebrale e artrite idiopatica giovani-

le, è stato anche dimostrato che i bifosfonati migliorano la BMD e riducono la sintomatologia algica ossea. I bifosfonati rimangono il trattamento di scelta dell'osteoporosi pediatrica, anche se le evidenze sull'efficacia anti-fratturativa sono ancora modeste e, soprattutto, la variabilità di durata e la dose ottimale delle terapie pongono alcuni dubbi sulla sicurezza a lungo termine di questi farmaci. Dato i dati prodotti fino ad ora non permettono di determinare raccomandazioni precise per l'uso di routine della terapia con bifosfonati e la scarsità di dati di sicurezza pediatrici a lungo termine, il trattamento con bisfosfonato nei bambini dovrebbe essere limitato ai centri con l'esperienza appropriata nel suo uso.

RIASSUNTO

Le fratture sono un evento comune in età pediatrica (42% di ragazzi e 27% di ragazze sostengono una frattura tra 0 e 16 anni), generalmente conseguenti ad eventi traumatici, la cui energia non è sempre efficiente. Le fratture avvengono con picchi di frequenza in base alle fasi di maturazione dello scheletro ed alla sede: ad esempio a 2 anni sono frequenti le fratture diafisarie del femore, mentre in epoca prepuberale l'avambraccio è la sede più frequente. I fattori di rischio sono rappresentati dal rapido accrescimento, la carenza di vitamina D, carenze nutrizionali ed obesità. Più raramente le fratture nei bambini possono essere la manifestazione, spesso la prima, di una malattia genetica che causa fragilità ossea direttamente oppure la complicazione di malattie croniche acquisite o di terapie effettuate. Alla diagnosi deve poi seguire un corretto approccio terapeutico, che, oltre alla supplementazione con vitamina D e calcio, in casi particolari si avvale generalmente di bisfosfonati.

Parole chiave: Fratture da fragilità, Popolazione pediatrica, Modeling, Bifosfonati.

Key words: *Fragility fractures, Pediatric population, Modeling, Bisphosphonates.*

■ BIBLIOGRAFIA

- Harrington J, Sochett E. The Child with Multiple Fractures, What Next? *Pediatr Clin North Am.* 2015; 62: 841-55.
- Ward LM, Konji VN, Ma J. The management of osteoporosis in children. *Osteoporos Int.* 2016; 27: 2147-2179.
- Landin LA. Epidemiology of children's fractures. *J Pediatr Orthop B.* 1997; 6: 79-83.
- Cooper C, Dennison EM, Leufkens HGM, Bishop N, van Staa TP. Epidemiology of childhood fractures in Britain: a study using the general practice research database. *J Bone Miner Res.* 2004; 19: 1976-81.
- Valerio G, Gallè F, Mancusi C, Di Onofrio V, Colapietro M, Guida P, Liguori G. Pattern of fractures across pediatric age groups: analysis of individual and lifestyle factors. *BMC Public Health.* 2010; 10: 656.
- Seeman E, Delmas P; Bone Quality - The Material and Structural Basis of Bone Strength and Fragility *N Engl J Med.* 2006; 354: 2250-2261.
- Karlberg J, Kwan CW, Gellander L, Albertsson-Wikland K. Pubertal growth assessment. *Horm Res.* 2003; 60: 27-35.
- Fournier PE, Rizzoli R, Slosman DO, Theintz G, Bonjour JP. Asynchrony between the rates of standing height gain and bone mass accumulation during puberty. *Osteoporos Int.* 1997; 7: 525-532.
- Ferrari SL, Chevalley T, Bonjour JP, Rizzoli R. Childhood fractures are associated with decreased bone mass gain during puberty: an early marker of persistent bone fragility? *J Bone Miner Res.* 2006; 21: 501-507.
- Bachrach LK. Assessing bone health in children: who to test and what does it mean? *Pediatr Endocrinol Rev.* 2005; 2 (Suppl. 3): S332-S336.
- Bishop N, Arundel P, Clark E, Dimitri P, Farr J, Jones G, et al. Fracture prediction and the definition of osteoporosis in children and ado-

- lescents: the ISCD 2013 pediatric official positions. *J Clin Densitom.* 2014; 17: 275-280.
12. Goulding A, Jones IE, Williams SM, Grant AM, Taylor RW, Manning PJ, Langley J: First fracture is associated with increased risk of new fractures during growth. *J Pediatr.* 2005; 146: 286-288.
 13. Skaggs DL, Loro ML, Pitukcheewanont P, Tolo V, Gilsanz V. Increased body weight and decreased radial cross-sectional dimensions in girls with forearm fractures. *J Bone Miner Res.* 2001; 16: 1337-1342.
 14. McDonald DGM, Kinali M, Gallagher AC, Mercuri E, Muntoni F, Roper H, et al. Fracture prevalence in Duchenne muscular dystrophy. *Dev Med Child Neurol.* 2002; 44: 695-698.
 15. Halton J, Gaboury I, Grant R, Alos N, Cummings EA, Matzinger M, et al. Canadian STOPP Consortium. Advanced vertebral fracture among newly diagnosed children with acute lymphoblastic leukemia: results of the Canadian Steroid-Associated Osteoporosis in the Pediatric Population (STOPP) research program. *J Bone Miner Res.* 2009; 24: 1326-1334.
 16. Canalis E. Mechanisms of glucocorticoid action in bone. *Curr Osteoporos Rep.* 2005; 3: 98-102.
 17. van Staa TP, Cooper C, Leufkens HG, Bishop N. Children and the risk of fractures caused by oral corticosteroids. *J Bone Miner Res.* 2003; 18: 913-918.
 18. Briot K, Roux C. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *RMD Open.* 2015; 1: 1-8.
 19. Huber AM, Gaboury I, Cabral DA, Lang B, Ni A, Stephure D, et al. Prevalent vertebral fractures among children initiating glucocorticoid therapy for the treatment of rheumatic disorders. *Arthritis Care Res.* 2010; 62: 516-526.
 20. Alos N, Grant RM, Ramsay T, Halton J, Cummings EA, Miettunen PM, et al. High incidence of vertebral fractures in children with acute lymphoblastic leukemia 12 months after the initiation of therapy. *J Clin Oncol.* 2012; 30: 2760-2767.
 21. Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semi-quantitative technique. *J Bone Miner Res.* 1993; 8: 1137-1148.
 22. Nelson DA, Kleerekoper M, Peterson EL. Reversal of vertebral deformities in osteoporosis: measurement error or "rebound"? *J Bone Miner Res.* 1994; 9: 977-982.
 23. Mostoufi-Moab S, Brodsky J, Isaacoff EJ, Tsampalieros A, Ginsberg JP, Zemel B, et al. Longitudinal assessment of bone density and structure in childhood survivors of acute lymphoblastic leukemia without cranial radiation. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 3584-3592.
 24. Braegger C, Campoy C, Colomb V, Decsi T, Domellof M, Fewtrell M, et al. ESPGHAN Committee on Nutrition. Vitamin D in the Healthy European Paediatric Population *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013; 56: 692-701.
 25. Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H, Chabot G, Lanoue G, Travers R. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med.* 1998; 339: 947-952.
 26. Land C, Rauch F, Munns CF, Sahebjam S, Glorieux FH. Vertebral morphometry in children and adolescents with osteogenesis imperfecta: effect of intravenous pamidronate treatment. *Bone.* 2006; 39: 901-906.

Diagnosi biumorale

Biohumoral diagnosis

C. Cipriani

Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, Sapienza Università di Roma

SUMMARY

Biohumoral diagnosis in pediatric osteoporosis is aimed at identifying possible secondary causes and evaluating skeletal turnover. Given the high number of possible secondary causes of osteoporosis in the pediatric age, the biohumoral diagnosis must necessarily be guided by clinical data. Laboratory tests recommended in all pediatric patients with osteoporosis include those routinely performed in adult patients. In addition, assessment of 25(OH)D, PTH and screening tests for celiac disease are first level exams. Indeed, the prevalence of hypovitaminosis D is high in the pediatric population. As far as Italy, data showed a prevalence of vitamin D deficiency of 33-36% and insufficiency of 19-55% with a secondary increase in PTH levels in 9.7-15.7% of the cases. Screening for celiac disease is necessary in order to make an early diagnosis and avoid complications as delay in skeletal growth and failure to reach the peak bone mass. Further laboratory tests to rule out secondary causes are required based on clinical data: glycemia, insulin, LH, FSH, estradiol, testosterone, cortisol, IGF-1, growth hormone, prolactin, free T4 and TSH.

As far as bone turnover markers, the assessment of a panel of markers such as bone alkaline phosphatase, osteocalcin, procollagen type I N-terminal propeptide, N and C telopeptides of type I collagen is suggested for monitoring antiresorptive therapy and specific therapies in secondary osteoporosis and in the evaluation of the progression of the bone disease.

Reumatismo, 2018; 70 (S1): 23-28

■ INTRODUZIONE

La diagnosi biumorale nell'osteoporosi pediatrica è sostanzialmente finalizzata all'identificazione delle forme secondarie e alla valutazione del turnover scheletrico.

Le indagini di laboratorio sono parte integrante dell'iter diagnostico nel paziente pediatrico con fragilità scheletrica, al fine di porre diagnosi differenziale tra le diverse malattie metaboliche dello scheletro che possono determinare un quadro di ridotta massa ossea e/o fratture. Inoltre, gli esami di laboratorio permettono di identificare, laddove siano state escluse le forme primarie e non vi sia una causa nota di osteoporosi (es. trattamento cronico con corticosteroidi) specifiche patologie che si associano a fragilità scheletrica nel bambino. Tale punto è di fondamentale importanza al fine di porre in atto il più rapidamente possibile un trattamen-

to eziologico e prevenire ulteriori future complicanze. Visto l'elevato numero di possibili cause secondarie di osteoporosi nell'età pediatrica, la diagnosi biumorale deve necessariamente essere guidata dai dati clinici. È necessario dunque porre attenzione a dati quali storia di fratture, età di insorgenza delle fratture, storia familiare, eventuali sintomi da ricondurre a patologie specifiche e comorbidità, stato di nutrizione, terapie in atto o pregresse ed esame obiettivo. Gli esami di laboratorio di primo livello raccomandati in tutti i pazienti pediatrici con osteoporosi comprendono quelli effettuati di routine come esami di primo livello nei pazienti adulti, oltre al dosaggio di 25-idrossi-vitamina D (25(OH)D), paratormone (PTH) ed esami di screening per la celiachia. Ulteriori esami di laboratorio di secondo livello vanno richiesti sulla base dell'esame clinico e sono per lo più finalizzati ad escludere altre endocrinopatie.

Inirizzo per la corrispondenza:
Cristiana Cipriani
E-mail: cristiana.cipriani@gmail.com

Per ciò che concerne i marcatori del turnover osseo, il dosaggio di un panel di marker specifici può essere effettuato nella diagnosi e nel monitoraggio di patologie metaboliche dello scheletro.

Infine, nell'ambito delle indagini di laboratorio vanno menzionati i test genetici per la diagnosi di patologie quali l'osteogenesi imperfetta (mutazioni dei geni che codificano per le catene del collagene di tipo I α COL1A1 e COL1A2) e le forme più rare quali la idiopathic juvenile osteoporosis (mutazione del gene che codifica per la low-density lipoprotein receptor-related protein 5 - *LRP5*) (1).

■ ESAMI DI PRIMO LIVELLO

Analogamente a quanto raccomandato nell'adulto, gli esami di laboratorio di primo livello da eseguire in tutti i pazienti con osteoporosi pediatrica permettono di escludere le principali cause secondarie di fragilità scheletrica (2). Queste ultime sono di più comune riscontro nei pazienti pediatrici rispetto agli adulti e frequentemente decorrono in modo asintomatico o paucisintomatico. Analogamente, la secondaria riduzione della massa ossea non è spesso clinicamente manifesta fino all'occorrenza della frattura da fragilità (3). Come riportato nella tabella I, gli esami di primo livello includono quelli volti ad escludere le principali patologie ema-

tologiche, infiammatorie croniche, endocrine, renali e del metabolismo minerale (1, 2). Per ciò che concerne quest'ultimo punto, è necessario, porre attenzione anche alla valutazione dello stato vitaminico D. I dosaggi di 25(OH)D e PTH vengono dunque annoverati tra gli esami di primo livello nei soggetti pediatrici con fragilità scheletrica, nei quali un algoritmo diagnostico recentemente pubblicato prevede la necessità di escludere *in primis* il rachitismo quale causa principale attraverso la valutazione di parametri biochimici e radiologici (1, 4).

L'ipovitaminosi D è una condizione frequente nella popolazione pediatrica, come dimostrato da numerosi studi effettuati in diversi Paesi (5). La prevalenza di carenza vitaminica viene infatti riportata nell'ordine del 32-39% nei bambini al di sotto dei 13 anni e del 24-37.5% nell'età adolescenziale (5-9). L'insufficienza vitaminica è invece riportata nell'ordine del 15,8-46% nei bambini e del 13,5-42% negli adolescenti (5-7, 9). Come atteso, livelli sierici di vitamina D inferiori sono riportati in autunno e in inverno (10, 11).

Dati relativi al nostro Paese hanno riportato una prevalenza di insufficienza vitaminica nell'ordine del 33-36% e di carenza del 19-55% (12, 13). Il secondario aumento dei livelli di PTH è riportato nel 9,7-15,7% dei casi (13). Come per i soggetti adulti, anche nell'età infantile e adolescenziale gli studi hanno dimostrato una correlazione inversa significativa tra i ridotti livelli sierici di 25(OH)D e l'aumento dei livelli di PTH (5, 7). In particolare, l'incremento dei livelli di PTH mostra un plateau in associazione a livelli sierici di 25(OH)D ≥ 75 nmol/l (5, 14).

L'ipovitaminosi D rappresenta una condizione ancora più frequente nei pazienti pediatrici con patologie croniche e in quelli ricoverati, in particolare nei reparti di terapia intensiva (15, 16). In quest'ultima categoria, sono descritte stime di prevalenza di carenza vitaminica fino ad oltre il 40% dei casi, di cui la maggior parte affetti da grave carenza (livelli sierici di 25(OH)D < 10 ng/ml), nonché condizioni di insufficienza in oltre il 70% dei pazienti

Tabella I - Esami di primo livello nell'osteoporosi pediatrica.

Emocromo completo
VES
Proteine totali con elettroforesi
Calcemia
Fosforemia
Fosfatasi alcalina totale
Creatininemia
Calciuria delle 24 ore
25-idrossi-vitamina D sierica
Paratormone sierico
Screening per celiachia (anticorpi anti-transglutaminasi)

(15). Studi effettuati in pazienti pediatriche con neoplasie solide ed ematologiche, prima o dopo trapianto di midollo, hanno mostrato valori medi di 25(OH)D nell'ordine di 12-21 ng/ml (17). In tali categorie è quindi indicata una valutazione dello stato vitaminico D all'interno dell'assessment nutrizionale (16).

Lo screening per malattia celiaca è annoverato tra gli esami di primo livello poiché necessario al fine di porre precocemente diagnosi di tale affezione che, se non prontamente trattata, può determinare numerose complicanze a livello di diversi organi, tra i quali l'apparato scheletrico (18, 19). Nel bambino si può avere un ritardo nell'accrescimento scheletrico e successivamente il mancato raggiungimento del picco di massa ossea con conseguente aumentato rischio di osteoporosi e fratture anche in età adulta (18, 20). L'analisi degli studi effettuati nella popolazione europea ha mostrato una prevalenza di celiachia nella popolazione pediatrica tra lo 0,1 e 3,7/1000 abitanti (21). Inoltre, gli studi hanno mostrato come una riduzione della densità minerale ossea sia presente al momento della diagnosi di malattia celiaca sia nei bambini sintomatici che asintomatici (20, 22). Gli esami di laboratorio che vanno dunque richiesti nei pazienti pediatrici con osteoporosi comprendono il dosaggio degli anticorpi anti-transglutaminasi (IgA). Questi ultimi rappresentano il test di screening sierologico per malattia celiaca raccomandato in tutti i pazienti con età superiore a due anni, con una sensibilità nei soggetti non trattati del 95%, una specificità superiore al 95% e un elevato valore predittivo positivo (23, 24). Per i bambini al di sotto dei 2 anni di età, è necessario associare al dosaggio degli anticorpi anti-transglutaminasi IgA quello degli anticorpi anti-gliadina deamidata (IgA e IgG) (23).

■ ESAMI DI SECONDO LIVELLO

Ulteriori esami di laboratorio vanno richiesti sulla base dei dati clinici e sono finalizzati ad escludere altre endocrinopatie che possono essere associate a fragilità schele-

trica nell'età pediatrica: glicemia, ormone luteinizzante (LH), ormone follicolo-stimolante (FSH), estradiolo, testosterone, prolattinemia, insulin-like growth factor type I (IGF-1), growth hormone (GH), cortisolemia/cortisolemia, prolattinemia, free T4 e ormone tireostimolante (TSH) (2, 4).

■ MARKER DEL TURNOVER OSSEO

Il dosaggio dei marker specifici del turnover osseo, quali isoenzima osseo della fosfatasi alcalina (B-ALP), osteocalcina, propeptide del procollagene di tipo I (P1NP) e telopeptidi N o C terminali del collagene di tipo I (NTX, CTX), viene solitamente consigliato nei pazienti con osteoporosi pediatrica (1, 4). La valutazione dei risultati va fatta sulla base delle curve di riferimento di ciascun analita specifiche per sesso ed età, che derivano dallo studio di ampie coorti di soggetti sani dagli zero ai 18 anni (25-27). È necessario infatti considerare che nel bambino il rilascio dei suddetti enzimi in circolo avviene in relazione a processi di rimodellamento, ma anche di "modeling" e di accrescimento e nessuno dei suddetti marker, preso singolarmente, è altamente specifico nell'identificare unicamente uno dei 3 processi (25).

Vi è dunque un'estrema variabilità nei livelli sierici dei marker di formazione e di riassorbimento durante l'accrescimento scheletrico e la pubertà (25). In considerazione di ciò, viene comunemente raccomandato in età pediatrica il dosaggio di un panel di marker di formazione e riassorbimento e non di un unico marker e la valutazione deve essere effettuata considerando l'età, il grado e la velocità di accrescimento scheletrico ed eventualmente lo sviluppo puberale (25). Gli studi hanno mostrato, come atteso, che le concentrazioni sieriche maggiori dei marker di rimodellamento si hanno nell'infanzia e nella fase centrale della pubertà, mentre si riducono nella fase finale della pubertà (25, 28). In particolare, il rimodellamento è molto attivo nel primo anno di vita, con picco nei livelli dei marker di forma-

zione e riassorbimento nel primo mese e si riduce prima dei 3 anni, in corrispondenza con il rallentamento nella crescita in altezza (29). Dopo i 3 anni, i livelli dei marker rimangono per lo più stabili fino a raggiungere un nuovo picco (seppur inferiore rispetto a quello dell'età infantile) al momento dello scatto di crescita puberale (26, 29).

Il dosaggio dei marker del turnover in età pediatrica viene effettuato nella diagnosi differenziale di specifiche patologie metaboliche dello scheletro e nel monitoraggio clinico di tali patologie, con lo scopo di identificare precocemente un'eventuale progressione (4, 26). Ad esempio, una riduzione dei livelli sierici di fosfatasi alcalina ossea permette di differenziare un quadro di ipofosfatasi da quello dell'osteogenesi imperfetta (4). In quest'ultima patologia, vi è tipicamente un aumento dei marker del turnover, in particolare quelli di riassorbimento (30).

Un punto controverso è invece rappresentato dall'utilizzo clinico dei marker

come fattori predittivi di risposta alla terapia (26, 31). Alcuni autori suggeriscono infatti come l'identificazione di soggetti con alto vs basso turnover risulti utile nel guidare la scelta terapeutica, in particolare nel caso della terapia antiriassorbitiva (2). In considerazione dell'elevata variabilità inter- ed intra-individuale, invece, viene esclusa da altri autori l'indicazione all'utilizzo dei marker come guida nella scelta della terapia (31). Il dosaggio dei marker viene invece solitamente consigliato nel monitoraggio della risposta alla terapia antiriassorbitiva al fine di identificare un'eventuale eccessiva soppressione del turnover osseo e nella valutazione della compliance alla terapia, nonché nel monitoraggio di terapie specifiche in caso di osteoporosi secondaria (es. terapia con GH) (2, 4, 31).

Al momento attuale non vi sono però evidenze che abbiano dimostrato un'associazione tra riduzione del rischio fratturativo e specifici valori di cut-off dei marker del turnover (4).

RIASSUNTO

La diagnosi biomorale nell'osteoporosi pediatrica è finalizzata all'identificazione di possibili cause secondarie e alla valutazione del turnover scheletrico. Dato l'elevato numero di cause secondarie di osteoporosi nell'età pediatrica, si rende necessaria una diagnosi guidata dai dati clinici, quali storia di fratture, familiarità, presenza di eventuali sintomi da ricondurre a patologie specifiche ed esame obiettivo. Gli esami di laboratorio raccomandati comprendono quelli effettuati di routine come esami di primo livello nei pazienti adulti, oltre al dosaggio di 25(OH)D, PTH ed esami di screening per la celiachia. L'ipovitaminosi D è, infatti, una condizione frequente nella popolazione pediatrica e dati relativi al nostro Paese hanno riportato una prevalenza di insufficienza vitaminica nell'ordine del 33-36% e di carenza del 19-55%. L'iperparatiroidismo secondario è riportato nel 9,7-15,7% dei casi.

Lo screening per malattia celiaca è necessario al fine di porre precocemente diagnosi di tale affezione che, se non prontamente trattata, può determinare nel bambino un ritardo nell'accrescimento scheletrico e successivamente il mancato raggiungimento del picco di massa ossea. Ulteriori esami di laboratorio, per escludere cause secondarie, vanno richiesti sulla base dell'esame clinico e sono finalizzati ad escludere altre endocrinopatie: glicemia, LH, FSH, estradiolo, testosterone, cortisolemia/cortisoloria, insulin-like growth factor type I, GH, prolattinemia, free T4 e TSH.

Per quel che concerne i marcatori del turnover osseo, il dosaggio di un panel di marker, quali isoenzima osseo della fosfatasi alcalina, osteocalcina, propeptide del procollagene di tipo I e telopeptidi N o C terminali del collagene di tipo I, può essere effettuato nella diagnosi e nel monitoraggio di patologie metaboliche dello scheletro, nonché di terapie specifiche in caso di osteoporosi secondaria (es. terapia con GH).

Infine, nell'ambito delle indagini di laboratorio, vanno menzionati i test genetici per la diagnosi di patologie quali l'osteogenesi imperfetta (mutazioni dei geni *COL1A1* e *COL1A2*) e le forme più rare quali la idiopathic juvenile osteoporosis (mutazione del gene *LRP5*).

Parole chiave: Osteoporosi, Diagnosi, Laboratorio, pediatria.

Keywords: Osteoporosis, Diagnosis, Laboratory, Pediatrics.

■ BIBLIOGRAFIA

1. Boyce AM, Gafni RI. Approach to the child with fractures. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011; 96: 1943-52.
2. Bachrach LK. Diagnosis and treatment of pediatric osteoporosis. Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity. 2014; 21: 454-60.
3. Zhang C, Liu Z, Klein GL. Overview of pediatric bone problems and related osteoporosis. *Journal of musculoskeletal & neuronal interactions*. 2012; 12: 174-82.
4. Ward LM, Konji VN, Ma J. The management of osteoporosis in children. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2016; 27: 2147-79.
5. Wagner CL, Greer FR, American Academy of Pediatrics Section on B, American Academy of Pediatrics Committee on N. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics*. 2008; 122: 1142-52.
6. Cheng S, Tylavsky F, Kroger H, Karkkainen M, Lyytikainen A, Koistinen A, Mahonen A, Alen M, Halleen J, Vaananen K, Lamberg-Allardt C. Association of low 25-hydroxyvitamin D concentrations with elevated parathyroid hormone concentrations and low cortical bone density in early pubertal and prepubertal Finnish girls. *The American journal of clinical nutrition*. 2003; 78: 485-92.
7. Gordon CM, DePETER KC, Feldman HA, Grace E, Emans SJ. Prevalence of vitamin D deficiency among healthy adolescents. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 2004; 158: 531-7.
8. Kumaratne M, Early G, Cisneros J. Vitamin D Deficiency and Association With Body Mass Index and Lipid Levels in Hispanic American Adolescents. *Global pediatric health*. 2017; 4: 2333794X17744141.
9. Li J, Ding W, Cao J, Sun L, Liu S, Zhang J, Zhao H. Serum 25-hydroxyvitamin D and bone mineral density among children and adolescents in a Northwest Chinese city. *Bone*. 2018; 116: 28-34.
10. Petersen RA, Damsgaard CT, Dalskov SM, Sorensen LB, Hjorth MF, Ritz C, Kjolbaek L, Andersen R, Tetens I, Krarup H, Astrup A, Michaelsen KF, Molgaard C. Vitamin D status and its determinants during autumn in children at northern latitudes: a cross-sectional analysis from the optimal well-being, development and health for Danish children through a healthy New Nordic Diet (OPUS) School Meal Study. *The British journal of nutrition*. 2016; 115: 239-50.
11. Bjarnadottir A, Kristjansdottir AG, Hrafnkels-son H, Johannsson E, Magnusson KT, Thorsdottir I. Insufficient autumn vitamin D intake and low vitamin D status in 7-year-old Icelandic children. *Public health nutrition*. 2015; 18: 208-17.
12. Salerno G, Ceccarelli M, de Waure C, D'Andrea M, Buonsenso D, Faccia V, Pata D, Valentini P. Epidemiology and risk factors of hypovitaminosis D in a cohort of internationally adopted children: a retrospective study. *Italian journal of pediatrics*. 2018; 44: 86.
13. Vierucci F, Del Pistoia M, Fanos M, Gori M, Carlone G, Erba P, Massimetti G, Federico G, Saggese G. Vitamin D status and predictors of hypovitaminosis D in Italian children and adolescents: a cross-sectional study. *European journal of pediatrics* 2013; 172: 1607-17.
14. Rajakumar K, Fernstrom JD, Janosky JE, Greenspan SL. Vitamin D insufficiency in pre-adolescent African-American children. *Clinical pediatrics*. 2005; 44: 683-92.
15. Madden K, Feldman HA, Smith EM, Gordon CM, Keisling SM, Sullivan RM, Hollis BW, Agan AA, Randolph AG. Vitamin D deficiency in critically ill children. *Pediatrics*. 2012; 130: 421-8.
16. Delvin E, Alos N, Rauch F, Marcil V, Morel S, Boisvert M, Lecours MA, Laverdiere C, Sinnett D, Krajcinovic M, Dubois J, Drouin S, Lefebvre G, Samoilenko M, Nyalendo C, Cavalier E, Levy E. Vitamin D nutritional status and bone turnover markers in childhood acute lymphoblastic leukemia survivors: A PETALE study. *Clinical nutrition*. 2018.
17. Modan-Moses D, Pinhas-Hamiel O, Munitz-Shenkar D, Temam V, Kanety H, Toren A. Vitamin D status in pediatric patients with a history of malignancy. *Pediatric research*. 2012; 72: 620-4.
18. Duerksen D, Pinto-Sanchez MI, Anca A, Schnetzler J, Case S, Zelin J, Smallwood A, Turner J, Verdu E, Butzner JD, Rashid M. Management of bone health in patients with celiac disease: Practical guide for clinicians. *Canadian family physician Medecin de famille canadien*. 2018; 64: 433-8.
19. Choung RS, Larson SA, Khaleghi S, Rubio-Tapia A, Ovsyannikova IG, King KS, Larson JJ, Lahr BD, Poland GA, Camilleri MJ, Murray JA. Prevalence and Morbidity of Undiagnosed Celiac Disease From a Community-Based Study. *Gastroenterology*. 2017; 152: 830-839 e835.
20. Turner J, Pellerin G, Mager D. Prevalence of metabolic bone disease in children with celiac disease is independent of symptoms at diagnosis. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2009; 49: 589-93.
21. Altobelli E, Paduano R, Petrocelli R, Di Orio F. Burden of celiac disease in Europe: a review of its childhood and adulthood prevalence and incidence as of September 2014. *Annali di*

- igiene : medicina preventiva e di comunita. 2014; 26: 485-98.
22. Jansen MA, Kiefte-de Jong JC, Gaillard R, Escher JC, Hofman A, Jaddoe VW, Hooijkaas H, Moll HA. Growth trajectories and bone mineral density in anti-tissue transglutaminase antibody-positive children: the Generation R Study. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2015; 13: 913-920 e915.
 23. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA, American College of G. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *The American journal of gastroenterology*. 2013; 108: 656-676; quiz 677.
 24. Toftedal P, Nielsen C, Madsen JT, Titlestad K, Husby S, Lillevang ST. Positive predictive value of serological diagnostic measures in celiac disease. *Clinical chemistry and laboratory medicine*. 2010; 48: 685-91.
 25. Rauchenzauner M, Schmid A, Heinz-Erian P, Kapelari K, Falkensammer G, Griesmacher A, Finkenstedt G, Hogler W. Sex- and age-specific reference curves for serum markers of bone turnover in healthy children from 2 months to 18 years. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2007; 92: 443-9.
 26. Bayer M. Reference values of osteocalcin and procollagen type I N-propeptide plasma levels in a healthy Central European population aged 0-18 years. *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2014; 25: 729-36.
 27. Morovat A, Catchpole A, Meurisse A, Carlisi A, Bekaert AC, Rousselle O, Paddon M, James T, Cavalier E. IDS iSYS automated intact procollagen-1-N-terminus pro-peptide assay: method evaluation and reference intervals in adults and children. *Clinical chemistry and laboratory medicine*. 2013; 51: 2009-18.
 28. van Coeverden SC, Netelenbos JC, de Ridder CM, Roos JC, Popp-Snijders C, Delemarre-van de Waal HA. Bone metabolism markers and bone mass in healthy pubertal boys and girls. *Clinical endocrinology*. 2002; 57: 107-16.
 29. Szulc P, Seeman E, Delmas PD. Biochemical measurements of bone turnover in children and adolescents. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2000; 11: 281-94.
 30. Braga V, Gatti D, Rossini M, Colapietro F, Battaglia E, Viapiana O, Adami S. Bone turnover markers in patients with osteogenesis imperfecta. *Bone*. 2004; 34: 1013-6.
 31. Grover M, Bachrach LK. Osteoporosis in Children with Chronic Illnesses: Diagnosis, Monitoring, and Treatment. *Current osteoporosis reports*. 2017; 15: 271-82.

Diagnosi strumentale

Pediatric instrumental diagnosis

F.M. Olivieri¹, L.P. Piodi¹, S. Sorce², G. Lastella³, G. Rodari⁴, C. Giavoli⁴,
D. Marchelli¹, C. Messina⁵, G. Guglielmi⁶, L. Ventura⁷

¹Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Unità di Medicina Nucleare,
Bone Metabolic Unit, Milano;

²Scuola di Specializzazione in Medicina Fisica e Riabilitativa, Università di Milano;

³Scuola di Specializzazione in Radiodiagnostica, Università di Milano;

⁴Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Unità di Endocrinologia, Milano;

⁵Unità di Radiologia Diagnostica e Interventistica, IRCCS Istituto Ortopedico Galeazzi,
Dipartimento di Scienze Biomediche per la Salute, Università di Milano;

⁶Dipartimento di Radiologia, Università di Foggia;

⁷Già ASST C. Poma, Struttura Dipartimentale Malattie Metaboliche dello Scheletro/Reumatologia, Mantova

SUMMARY

Objectives. Among the several different imaging methods available for clinical measurement of bone mineral density (BMD) in children and diagnosis of reduced bone mass, dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) is the most widely available and commonly used due to its reproducibility, negligible radiation dose and reliable pediatric reference data. Nevertheless, DXA in pediatrics has some technical specific features that should be known by clinicians who interpret and report this examination.

Methods. Recommendations for optimal DXA scan reporting in pediatric setting, including indications, skeletal sites to be examined, parameters to be measured, timing of follow-up are regulated by specific guidelines. Adequate analysis and report of DXA examinations are essential to prevent over- and underdiagnosis of bone mineral impairment in pediatric patients and for a precise monitoring of pediatric bone status.

Results. A correct prescription, execution, analysis and interpretation of radiological exams avoid under- and over- estimation of the diagnosis of bone impairment in pediatrics.

Conclusions. A greater awareness of the pitfalls in pediatric imaging exams is necessary for a correct diagnosis of skeletal metabolic disease in pediatric age and in order to monitor therapy.

Reumatismo, 2018; 70 (S1): 29-42

■ INTRODUZIONE

L'età pediatrica è caratterizzata dallo sviluppo di tutti i sistemi corporei, compreso quello scheletrico, che inizia durante la vita fetale e termina alla fine dell'adolescenza, quando si raggiunge il picco di massa ossea intorno alla seconda decade, con la chiusura delle cartilagini epifisarie di accrescimento. Il picco di massa ossea rappresenta un fattore determinante per il rischio di fratture attuale e futuro di un paziente (1, 2), e sebbene più del 60% della sua variabilità sia determinata geneticamente, è influenzato da vari fattori, tra i quali un adeguato apporto dietetico di calcio, una adeguata sintesi di vitamina D e una regolare attività fisica, oltre che dalla presenza di patologie con coinvolgimento

osseo o terapie farmacologiche che compromettano il bilancio metabolico dello scheletro. L'incremento nell'età infantile e adolescenziale di fattori negativi per la salute ossea ha comportato un aumento del tasso di frattura (3). Pertanto, al giorno d'oggi, è importante indagare lo stato osseo in queste età, al fine di valutare sia la quantità ossea, cioè contenuto minerale osseo (bone mineral content, BMC) e densità minerale ossea (bone mineral density, BMD), sia la qualità ossea (trabecular bone score, TBS), entrambi fattori determinanti nella genesi della frattura da fragilità. In passato tutte queste informazioni si ottenevano con tecniche diverse e spesso invasive, come la biopsia ossea o le indagini radiologiche. A partire dagli anni '80 la densitometria ossea a raggi X (dual X-ray

Inirizzo per la corrispondenza:
Fabio Massimo Olivieri
E-mail: ulivieri@gmail.com

photon absorptiometry, DXA) si è imposta come metodo gold standard per la misurazione della massa ossea e recentemente anche per ottenere informazioni qualitative di tessitura ossea e sulla presenza di cedimenti somatici. Diversamente dall'età adulta, dove questa tecnica è ben consolidata nel suo utilizzo e interpretazione, l'impiego in ambito pediatrico non è ancora così strettamente regolato e richiede particolari attenzioni, soprattutto per quello che i medici pediatri debbono conoscere per un ottimale utilizzo clinico della metodica.

■ METODI DI MISURA DELLA MASSA OSSEA

Nella pratica clinica la valutazione dello stato osseo viene solitamente effettuata mediante la radiografia, tecnica che consente principalmente una valutazione morfologica delle ossa ma non fornisce dati quantitativi sulla sua densità. Inoltre non è metodica specifica e richiede una significativa dose di radiazioni, in particolare per l'età pediatrica (4, 5). Pertanto, i segni radiologici di riduzione di massa ossea sono presenti solo in caso di significative perdite, di solito maggiori del 25%, quando il rischio di frattura è, oramai, elevato (6). In aggiunta, le variazioni annuali di massa ossea causate dalla progressione della patologia o indotte dalle terapie sono di piccole entità percentuali, non stimabili da una indagine radiologica tradizionale. Per questi motivi, l'attenzione è stata focalizzata su metodi densitometrici, grazie ai quali la BMD può essere accuratamente misurata e monitorata nel tempo.

Tre metodologie diagnostiche sono state sviluppate e introdotte per quantificare BMC e BMD anche per l'età pediatrica: l'ultrasonometria quantitativa (QUS), la tomografia computerizzata periferica (pQCT) e la DXA (7).

La QUS valuta la velocità di trasmissione (speed of sound, SOS) del suono e dell'attenuazione della banda larga (broad band ultrasound attenuation, BUA) misurata a livello del calcagno, della tibia, del radio distale o delle falangi. È una tecnica che non somministra radiazioni, né necessita

di personale tecnico radiologico per la sua esecuzione. L'apparecchiatura è di facile trasporto e può essere utilizzata in vari contesti sanitari, ambulatoriali, di ricovero, territoriali. La limitazione della QUS è principalmente dovuta all'imprecisione, che influenza i tempi del follow-up, essendo le variazioni del tessuto osseo da rilevare di entità molto inferiore al così detto least significant change della metodica (LSC), cioè la più piccola significativa variazione percentuale annuale, diagnosticabile con il 95% di confidenza ($p < 0,05$). Difficile è poi la traduzione in termini di T e Z score dei valori di SOS e BUA ai fini della classificazione patologica del paziente, essendo i riferimenti normativi di T e Z score propri della DXA (8).

La pQCT è una metodica radiologica che richiede personale tecnico adibito alla sua esecuzione, analisi e refertazione. L'apparecchiatura risiede fissa in ambiente radiologico specifico e somministra radiazioni, benchè contenute, al paziente. Il suo specifico vantaggio precipuo consiste nel discriminare con accuratezza la densità ossea corticale da quella trabecolare. I limiti principali, rispetto alla DXA, sono l'imprecisione, l'assenza di standardizzazione dei siti periferici di scansione e degli algoritmi di analisi. Inoltre, le ossa pediatriche hanno corticali più sottili di quelle dell'adulto, per cui la densità ossea non può essere misurata con precisione tramite pQCT se lo spessore corticale è inferiore a 2 mm (7).

La DXA è il metodo gold standard e più utilizzato per la misurazione della massa ossea sia per adulti sia per bambini per la sua accuratezza e precisione (9). Essa è un metodo di rapida esecuzione, facilmente disponibile, a basso costo, sicuro in termini di esposizione radiologica (10-12), poiché è, infatti, 10-100 volte minore della dose di radiazione della radiografia della colonna lombare e toracica ed è sempre inferiore a 0,2 Sv. La scansione e la sua analisi richiedono personale tecnico radiologico specializzato nella metodica per garantire la standardizzazione dell'esame. Oltre ai dati quantitativi e qualitativi di massa ossea, la DXA consente

l'analisi vertebrale morfometrica che è in grado di valutare la gravità del cedimento classificandolo secondo la scala di Genant in modo paragonabile alla radiografia convenzionale. Pertanto, la morfometria vertebrale in particolari condizioni potrebbe essere integrata nella valutazione della densità ossea di routine nei bambini e negli adolescenti per sostituire la radiografia convenzionale, al fine di ridurre l'esposizione alle radiazioni (13, 14).

■ SITI SCHELETRICI DA INDAGARE

I siti scheletrici raccomandati per l'esame DXA pediatrico sono la colonna lombare (LS) e il corpo intero esclusa la testa, il così detto "total body less head" (TBLH).

LS è considerato un sito scheletrico d'elezione perché prevalentemente trabecolare, essendo le vertebre costituite principalmente da tessuto spongioso, ad elevato *turnover* osseo e maggiormente influenzato da fattori metabolici e ormonali (15, 16). LS può fornire una misura altamente riproducibile già in età compresa tra 0 e 5 anni (7). È raccomandata la scansione della colonna lombare del tratto L1-L4 (Fig. 1), con particolari accorgimenti per l'eventuale esclusione di singoli metameri (8).

Poiché oltre l'80% dello scheletro comprende ossa corticali, la scansione di tutto il corpo fornisce informazioni sull'osso corticale. Il cranio comprende una porzione relativamente grande dello scheletro che è poco influenzata da fattori nutrizionali, fisici, patologici che possono, invece, influire sulla BMD; per tali motivi si raccomanda l'esclusione della testa dall'analisi (16). La scansione dovrebbe essere eseguita nei bambini di età superiore ai 3 anni, perché c'è un alto rischio di artefatti da movimento durante l'esame prima di questa età, e il ricorso all'anestesia comporta un rischio elevato nel piccolo paziente. Il TBLH consente una valutazione della composizione corporea, compresa la misura diretta della massa grassa (FAT) e quella indiretta, water tissue equivalent, della massa corporea magra (LBM) (Fig. 2). Benché l'esame duri pochi minuti richiede l'immobilità da

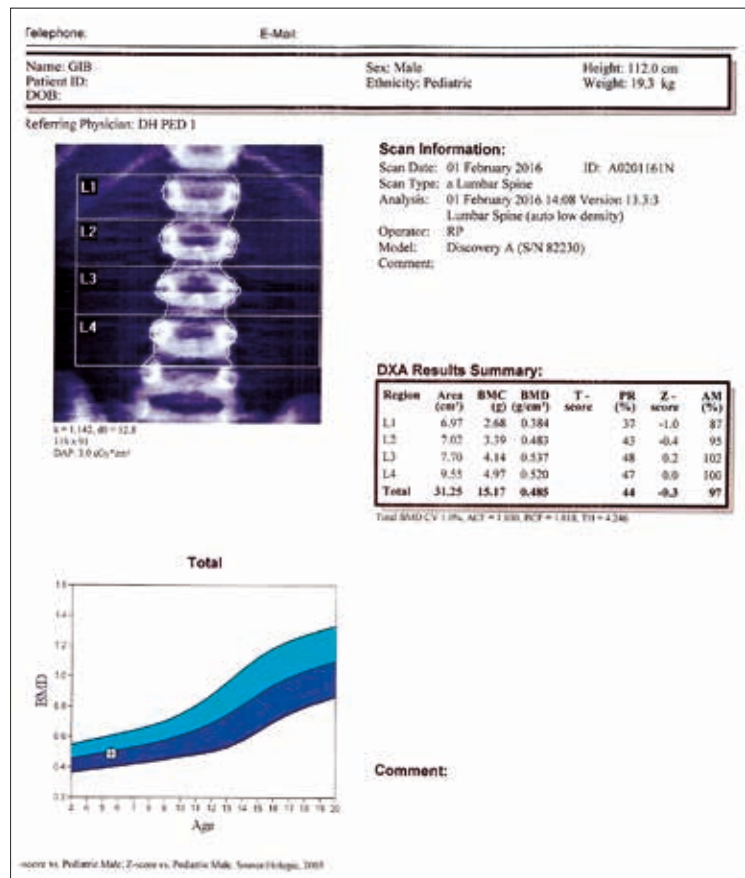


Figura 1 - Scansione pediatrica lombare della colonna vertebrale. Paziente di cinque anni e mezzo affetto da epidermolisi bollosa.

parte del paziente, e questo rappresenta il limite principale dell'esame per la possibilità di artefatti da movimento che renderebbero la misura inaccurata e imprecisa (17). Particolari accorgimenti possono essere, comunque, operati dal personale tecnico per attrarre l'attenzione del paziente onde mantenere l'immobilità, ad esempio consentendo la permanenza nella stanza radiologica della madre o cantilenare a tonalità grave.

Le misurazioni della BMD sia di LS che di TBLH sono riproducibili, caratterizzate da un basso coefficiente di variazione (CV) che negli adolescenti di età compresa tra 14 e 16 anni è simile agli adulti, mentre risulta un poco più alto per i bambini più piccoli di età compresa fra i 6 e i 9 anni (18).

La scansione del femore prossimale, comunemente utilizzata nell'adulto, non è

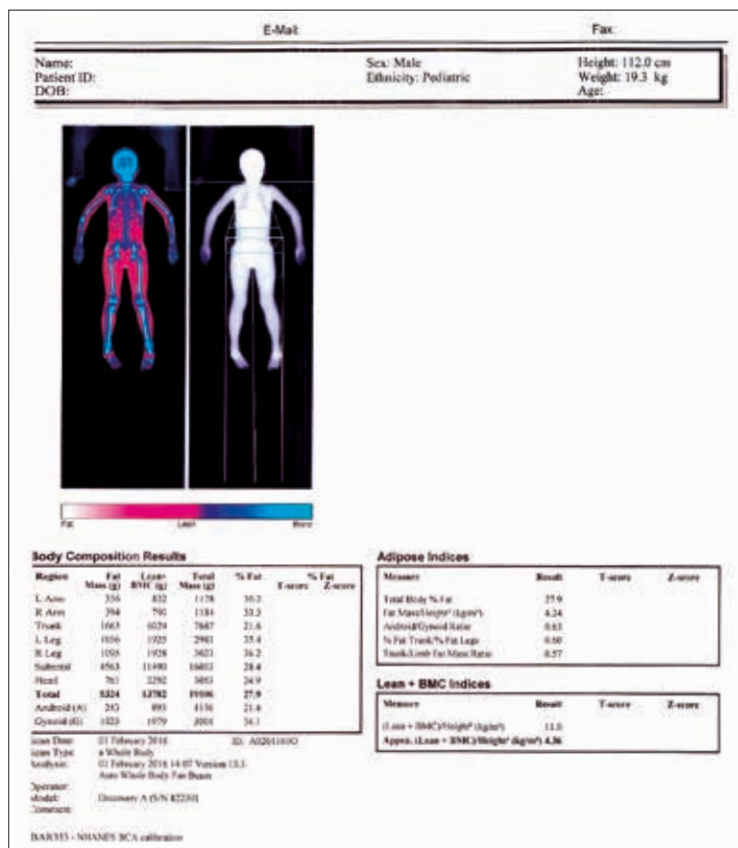


Figura 2 - Scansione pediatrica del corpo intero con composizione corporea. Paziente di cinque anni e mezzo affetto da epidermolisi bollosa.

indicata nei pazienti pediatrici perché l'osso non è completamente sviluppato e mancano protocolli di analisi standardizzati. Inoltre, a causa della presenza dei nuclei di ossificazione, i risultati sono spesso di difficile interpretazione.

Il femore distale laterale (LDF) può fornire una misura scheletrica nei bambini per i quali è difficile ottenere misure DXA standard, ma attualmente non esiste un software a protocollo standardizzato per cui è usato raramente. Recenti studi hanno, tuttavia, dimostrato la significativa relazione tra densità ossea LDF, storia della frattura e stato clinico in bambini con paralisi cerebrale, distrofia muscolare di Duchenne e sindromi spinali congenite (17).

L'avambraccio distale è un potenziale sito di indagine densitometrica nei bambini in cui LS o TBLH DXA non possono essere eseguite per problematiche tecniche a cau-

sa dell'obesità (oltre 135 kg) o di mezzi di sintesi ortopedici; mancano a tale proposito, tuttavia, specifici dati in letteratura.

■ PARAMETRI DENSITOMETRICI QUANTITATIVI E QUALITATIVI DA CONSIDERARE IN PEDIATRIA

Contenuto minerale osseo (Bone Mineral Content, BMC)

Il BMC è il contenuto minerale osseo totale del tratto scheletrico esplorato espresso in grammi; esso dipende dalla lunghezza, dalla larghezza e dalla densità del campione osseo e viene calcolato automaticamente dal densitometro (19).

Nei bambini di età superiore a 5 anni, il BMC dovrebbe essere corretto per l'altezza (BMCh), esistendo un'associazione positiva tra questi due parametri ed essendo l'altezza età dipendente nella popolazione pediatrica (20). Il BMC viene normalizzato per l'altezza usando come indice BMC/height³ (20, 21). I valori di BMCh devono essere espressi in deviazione standard. Va tenuto conto che le equazioni di regressione per il calcolo sono derivate da una popolazione di riferimento piuttosto piccola.

Densità minerale ossea (Bone Mineral Density, BMD)

La BMD è la densità minerale ossea del campione esaminato e viene espressa come rapporto tra BMC e area (g/cm²). La BMD è, quindi, una misura areale basata sull'area proiettata di una struttura tridimensionale. La BMD contribuisce per il 60-80% alla resistenza meccanica ossea (22) ed è parzialmente indipendente dalla taglia corporea. Per questi motivi la BMD è il parametro più utilizzato per classificare strumentalmente il paziente ai fini della diagnosi di ridotta massa ossea, secondo soglie stabilite (9). I valori di BMD in pediatria devono essere espressi in termini di Z-score, che indica il numero di deviazioni standard (Standard Deviation, SD) sopra o sotto la BMD media della popolazione di età, sesso ed etnia corrispondente (23). Il T-score, che è il numero di SD della BMD misurata rispetto a quella della popolazio-

ne adulta normale, è privo di significato in pediatria, essendo l'osso in crescita. In pediatria il T-score non deve essere usato ma deve essere utilizzato lo Z-score. Nei bambini e negli adolescenti i valori di Z-score sono considerati patologicamente ridotti se minori di -2 SD, e indicano una "ridotta massa ossea". Sia il termine "osteopenia", che "osteoporosi" risultano inappropriati in pediatria e non dovrebbero comparire nei referti. In pediatria la diagnosi di osteoporosi è clinica: richiede una chiara evidenza di storia di frattura da fragilità in presenza di valori di BMD <-2,0 (16), oppure la presenza di due o più fratture di ossa lunghe prima dei dieci anni di età, o tre o più fratture, sempre di ossa lunghe, prima dei 19 anni di età (23) oppure se presenti una o più fratture vertebrali da fragilità.

La BMD, però, non è un parametro affidabile per valutare la densità minerale ossea in tutti i pazienti pediatrici. Nei soggetti di bassa statura, che hanno un'area di proiezione della regione scheletrica densitometricamente esplorata più piccola, la BMD tende a essere sottostimata, essendo parzialmente dipendente dalla taglia del paziente esaminato. Clinicamente ciò è particolarmente evidente nelle malattie croniche, che si accompagnano frequentemente a crescita rallentata e a ritardo puberale (24). Per questo motivo, onde giungere a una misurazione densitometrica attendibile, sono state proposte diverse correzioni matematiche e tra queste, la densità ossea volumetrica per età (vBMD) sembra essere la metodica più precisa.

La vBMD può essere un parametro accurato per valutare la densità minerale ossea nei pazienti pediatrici, ma la terza dimensione non può essere misurata, bensì solo stimata, essendo la DXA un esame areale e non volumetrico.

Densità Minerale Ossea Apparente (Bone Mineral Apparent Density, BMAD)

Pertanto, per ovviare alle limitazioni della vBMD, si utilizza la densità minerale ossea apparente (BMAD), che considera il volume totale di osso esaminato (g/cm^3) e non è correlata all'altezza. La spiegazione del calcolo matematico della BMAD è riportata

Tabella I - Criteri diagnostici di "ridotta massa ossea o densità minerale ossea" o osteoporosi nei bambini e negli adolescenti.

Osteoporosi	Ridotta massa ossea o BMD
Una o più fratture vertebrali traumatiche o patologie locali	BMC o BMD Z-score \leq -2.0 SD
BMD Z-score \leq -2.0 SD e una storia di fratture (almeno una di queste): <ul style="list-style-type: none"> - Due o più fratture di ossa lunghe prima dell'età di 10 anni - Tre o più fratture di ossa lunghe a qualunque età fino a 19 anni 	

BMC: contenuto minerale osseo. BMD: densità minerale ossea. SD: deviazione standard.

tata nella sezione "Dati supplementari". A oggi non esistono per la BMAD cut off di normalità e non è, quindi, possibile formulare una diagnosi di "ridotta massa ossea" utilizzando il solo parametro BMAD. Esistono però dati normativi di pari età e sesso, ma solo dai 6 ai 17 anni di età e riferiti a una popolazione numericamente scarsa. La BMAD viene oggi utilizzato per fornire un dato che perfeziona l'inquadramento diagnostico del paziente anche ai fini di un più preciso follow up.

Un esempio dell'appropriato utilizzo della BMAD è il seguente: adolescente di età anagrafica di 9 anni, di sesso maschile, affetto da epidermolisi bollosa; BMD lombare di $0,451 \text{ g}/\text{cm}^2$, corrispondente a uno Z-score di -2,1; BMAD di $0,07 \text{ g}/\text{cm}^3$, corrispondente a uno Z-score di -4,4. Poiché l'età ossea è di 6 anni, il BMD Z-score corretto risulta di -1,4 e il BMAD Z-score di -1,3.

Trabecular Bone Score (TBS)

Il TBS è un parametro tessitura ossea ottenuto dalla scansione della colonna lombare estrapolato dalle immagini DXA (25). Il TBS si è dimostrato essere un parametro complementare alla BMD per valutare la resistenza ossea e le modifiche strutturali che avvengono durante la frattura (26). Il TBS appare in grado di discriminare i pazienti fratturati e, inoltre, di predire la frattura indipendentemente dalla BMD nelle osteoporosi primitive e secondarie (27, 28). Uno score inferiore a 1,200 è associato a un aumento del rischio di frattura (29).

Il TBS normalmente aumenta con la cresci-

ta scheletrica ed è correlato positivamente con la BMD della colonna vertebrale, del corpo intero in entrambi i sessi. Età, stadio puberale, stili di vita, massa grassa, influenzano il TBS. Attualmente in letteratura ci sono ancora pochi studi che valutano il TBS in età infantile e adolescenziale e la sua effettiva utilità in pediatria è, quindi, oggi in attesa di validazione (30).

Pitfalls

Errori nell'interpretazione degli esami densitometrici sono da evitare per non inficiare i risultati dell'esame (31). L'errore più comune è l'uso del T-score anziché dello Z-score per esprimere il dato BMD. Come precedentemente sottolineato, il T-score confronta la BMD areale del paziente con la BMD media areale di giovani adulti al loro picco di massa ossea, ed è, quindi, parametro inappropriato per bambini e adolescenti che non hanno ancora raggiunto il proprio picco (32, 33).

Inoltre, la definizione di "osteoporosi" data dal National Institute of Health (NIH), "patologia scheletrica caratterizzata da compromissione della resistenza ossea che predispone a un aumentato rischio di frattura" non dovrebbe essere usata nella refertazione densitometrica in pediatria (34). Si dovrebbero utilizzare solo i termini "ridotta massa ossea" o "bassa densità minerale ossea". Ricordiamo, inoltre, che la diagnosi di osteoporosi, specie in pediatria, è clinica e non strumentale.

Un altro errore da evitarsi è l'uso di un database pediatrico che non distingue tra i sessi. Ci sono, infatti, differenze nella crescita tra maschi e femmine, specialmente nella prima adolescenza. Ogni genere ha, infatti, diverse curve di crescita per peso, altezza e composizione corporea (7). Queste differenze sono evidenti dall'inizio della pubertà, quando le femmine hanno un BMC del TBLH più basso, ma una BMD normale. Pertanto, solo prima della pubertà è possibile usare un database comune. Inoltre, il database deve considerare le variazioni etniche, in quanto BMC e BMD della colonna e il TBLH BMC sono numericamente più elevati negli individui non caucasici. Queste differenze sono più evidenti nei bambini più grandi e negli adulti; per-

tanto, il database che si utilizza deve essere specifico per razza.

Infine, l'uso di dati normali specifici per età potrebbe indurre un errore nei bambini che sono insolitamente piccoli oppure grandi per la loro età, causando false positività o negatività della diagnosi. La BMD misurata dalla DXA può apparire anormalmente bassa nei bambini con bassa statura a causa delle ossa più piccole, anche se la BMD volumetrica è normale. Al contrario, un bambino con pubertà ritardata potrebbe mostrare una BMD apparente bassa, perché gli steroidi sessuali, carenti in questi pazienti, aumentano la dimensione scheletrica e la BMD. In ragione di tali considerazioni, nella pubertà ritardata deve essere considerata la DXA corretta per età ossea, altezza, stadio puberale, ottenuta da modelli matematici che stimano la BMD volumetrica da scansioni areali, al fine di regolare il contenuto minerale totale per la dimensione corporea (35).

La valutazione dell'età ossea viene effettuata alla mano e al polso con esame radiologico standard a raggi X, secondo il metodo comparativo di Greulich & Pyle Atlas, o con il metodo più accurato di Tanner Whitehouse, che considera ogni segmento osseo individualmente (36, 37).

La migliore regolazione di BMC e BMD è ottenuta con gli stadi di Tanner, in base allo sviluppo puberale, e dovrebbe essere preferibile ai soli dati di altezza e peso, perché questi sono dati grezzi che non considerano lo sviluppo puberale. Se inclusi, l'altezza e il peso devono essere espressi per ciascun paziente in centili e in deviazione standard in base ai grafici di crescita della popolazione di riferimento. Il modo proposto per eseguire la regolazione dell'altezza è altezza al cubo (21, 38).

■ INDICAZIONI PER LA DENSITOMETRIA NEI BAMBINI E NEGLI ADOLESCENTI

Considerazioni generali

Sebbene la DXA esponga il paziente a una quantità trascurabile di radiazioni (12), essa dovrebbe essere eseguita solo quando i risultati dell'esame possono modificare

significativamente la gestione del paziente, come per tutte le procedure radiologiche in età pediatrica.

In generale, l'obiettivo principale della densitometria ossea nei bambini è quello di identificare i pazienti ad alto rischio di frattura, al fine di prevenire la prima frattura da fragilità. Diversi studi hanno evidenziato che le fratture vertebrali (VF) sono una manifestazione importante e ancora poco riconosciuta della ridotta massa ossea nei bambini (39). L'International Society for Clinical Densitometry (ISCD) afferma che un valore di Z-score della BMD $\leq -2,0$ indica una ridotta massa ossea in bambini e adolescenti ed è associato a un aumentato rischio di fratture (40).

Non sempre le fratture sono associate a una riduzione della densità minerale ossea. Tuttavia, la presenza di una o più VF da fragilità, indipendentemente dalla BMD, consente di formulare diagnosi di osteoporosi (41). La tabella II offre una panoramica delle principali patologie ossee primarie e secondarie in cui è raccomandata la DXA.

La densitometria in bambini e adolescenti sani

Quando si considera una scansione DXA per bambini o adolescenti sani, il clinico deve raccogliere la storia familiare e personale. Differentemente dall'età adulta, nei bambini e negli adolescenti sani la capacità DXA di prevedere il rischio di sviluppare una frattura da fragilità è difficile da stabilire per mancanza di studi specifici al riguardo (16). Quindi, bambini e adolescenti sani dovrebbero eseguire una densitometria solo in presenza di una storia di due o più fratture di ossa lunghe sotto i dieci anni di età, tre o più fratture di ossa lunghe prima dei 19 anni di età, o se presenti segni radiologici di riduzione della massa ossea (3). Fratture da traumi ad alta energia o fratture da stress non dovrebbero essere considerate. La presenza di una frattura da compressione vertebrale non traumatica è sufficiente per formulare diagnosi di osteoporosi nei bambini indipendentemente dalla misura della BMD. Altre indicazioni per la DXA in sogget-

Tabella II - Indicazioni cliniche alla DXA in pediatria.

Patologie ossee primarie	Patologie ossee secondarie	
Osteogenesis imperfecta	<i>Malattie Endocrine</i>	<i>Malattie Genetiche</i>
Osteoporosi giovanile idiopatica	Diabete mellito di tipo I	Fibrosi cistica
	Ipotiroidismo	Sindrome di Turner
	Ipogonadismo	<i>Malattie Infiammatorie Intestinali</i>
	Deficit di ormone della crescita	Colite Ulcerosa
	<i>Malattie neuromuscolari</i>	Morbo di Crohn
	Paralisi cerebrale infantile	<i>Trapianti</i>
	Distrofia muscolare di Duchenne	Rene
	<i>Malattie Ematologiche</i>	Fegato
	Talassemia	Midollo
	Drepanocitosi	Polmone
	Leucemia linfoblastica acuta	Cuore
	<i>Malnutrizione e malassorbimento</i>	<i>Genodermatosi</i>
	Anoressia nervosa	Epidermolisi Bollosa
	Morbo celiaco	<i>Iatrogene</i>
	<i>Malattie Metaboliche</i>	Inibitori di pompa protonica
	Galattosemia	Antiretrovirali
	Mucopolisaccaridosi	Glucocorticoidi
	Malattia di Fabry	Chemioterapici

ti pediatrici sani sono fratture ricorrenti, dorsolombalgie persistenti, cifosi dorsale o significativa riduzione dell'altezza.

La densitometria nelle malattie ossee primarie

Nelle patologie pediatriche ossee primarie, come l'osteogenesi imperfetta (OI) e l'osteoporosi giovanile idiopatica (IJO), la DXA è utilizzata principalmente per monitorare la progressione della patologia e l'effetto del trattamento (24). La BMD lombare, del femore, e del TBLH aumenta dopo terapia con bifosfonati (42). Una scansione DXA di base è raccomandata all'inizio di ogni trattamento e periodicamente ogni 6-12 mesi per OI e ogni 12 mesi per IJO (24).

La densitometria nelle malattie ossee secondarie

Malattie croniche

Le malattie croniche possono interferire sia con il processo di mineralizzazione ossea, che aumentare il riassorbimento osseo o entrambi (24). Inoltre ridotta crescita statutaria, pubertà ritardata, ridotta attività fisica, malnutrizione e terapie con glucocorticoidi, spesso prescritte in corso di patologie croniche, possono influenzare negativamente lo stato osseo e ridurre ulteriormente la sua mineralizzazione. L'infiammazione cronica porta a compromissione ossea a causa dell'induzione dell'osteoclastogenesi e del riassorbimento osseo tramite le citochine infiammatorie, quali l'interleuchina-6 o il fattore di necrosi tumorale- α (4), ma anche per l'inibizione della differenziazione degli osteoblasti e per la compromissione della sintesi del collagene.

La densitometria ossea va eseguita alla prima visita e, in caso di esito patologico, dopo uno o due anni, per monitorare la progressione della malattia e l'efficacia di un eventuale trattamento (5). Nei bambini con malattie croniche la morfometria vertebrale, mediante radiografie convenzionali o scansioni DXA, non è raccomandata da tutte le linee guida e deve essere presa in considerazione solo in presenza di sintomi suggestivi, come, ad esempio, una rachialgia persistente.

Malattie infiammatorie dell'intestino e celiachia

Per queste patologie la Società nordamericana per la gastroenterologia pediatrica, l'epatologia e la nutrizione (43) suggerisce scansioni DXA alla prima visita e, in caso di aBMD con Z-score <-1 ogni 1 o 2 anni. Nei bambini con IBD la valutazione della frattura vertebrale tramite radiografia convenzionale o scansioni DXA è raccomandata in presenza di sintomi suggestivi, in particolare se è presente una BMD con aBMD Z-score <-1.0 (18, 20, 44).

Vi è una forte evidenza come i pazienti con malattia celiaca (CD) non trattata presentano una bassa densità minerale ossea rispetto all'atteso, che può migliorare dopo l'introduzione di un regime dietetico aglutinato. Allo stato attuale non ci sono linee guida coerenti per la valutazione DXA in pazienti con CD di prima diagnosi. Secondo l'ISCD, le scansioni DXA sono indicate solo in pazienti con grave ritardo della crescita e malnutrizione o senza risposta alla dieta priva di glutine (45).

Malnutrizione, malassorbimento e disturbi del comportamento alimentare

Condizioni cliniche come malnutrizione e malassorbimento, caratterizzate da apporto calorico inadeguato e insufficiente apporto di calcio e vitamina D, possono spiegare la riduzione della massa ossea riscontrata durante malattie croniche ed anche nei disturbi del comportamento alimentare, come l'anoressia nervosa, frequentemente associata anche a ipogonadismo ipogonadotropo e amenorrea ipotalamica (10). Pertanto, la valutazione densitometrica è sempre raccomandata alla prima visita. Il follow-up deve essere individualizzato secondo la gravità della patologia (11).

Malattie endocrinologiche

Diverse patologie endocrinologiche possono influire negativamente sullo stato osseo, come la sindrome di Cushing, la carenza di ormone della crescita, l'ipogonadismo, l'ipoparatiroidismo o il diabete di tipo 1. Per queste condizioni non sono sempre disponibili indicazioni precise sulla valutazione della DXA. Tuttavia, i medici dovrebbero

raccomandare scansioni DXA alla prima visita e considerare la ripetizione dell'esame in caso di mineralizzazione non ottimale. La tempistica per il follow-up deve essere stabilita in base al tipo e alla gravità della patologia e della compromissione ossea di base (24).

Disturbi neuromuscolari

La paralisi cerebrale e in particolare la distrofia muscolare di Duchenne (DMD) sono associate a ridotta densità minerale ossea e ad aumentato rischio di fratture, specialmente nei pazienti sottoposti a trattamento con glucocorticoidi. Diversi meccanismi possono interferire con lo stato osseo in questi bambini, quali la debolezza muscolare progressiva, l'infiammazione cronica, la ridotta attività fisica. Gli effetti collaterali dei corticosteroidi possono peggiorare lo stato osseo inducendo una pubertà ritardata, una compromissione della neoformazione e mineralizzazione dell'osso e uno scarso assorbimento intestinale del calcio. Il Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) Care Considerations Working Group, 24 June 2011, raccomanda una DXA di base, seguita da scansioni DXA ogni 12-24 mesi.

Malattie ematologiche

Diverse patologie ematologiche sono associate a compromissione ossea. Nella talassemia l'osteoporosi costituisce un'importante complicazione. La sua patogenesi è multifattoriale, essendo dovuta al sovraccarico di ferro, all'eritropoiesi inefficace e all'espansione del midollo osseo, nonché alla copresenza di patologie del sistema endocrino. In particolare, la pubertà ritardata è un fattore importante che interferisce con il picco di massa ossea (46, 47). Questi pazienti mostrano spesso una BMD inferiore rispetto ai controlli, un picco di massa ossea subottimale e una prevalenza e incidenza di frattura maggiori, ma non necessariamente proporzionali alla compromissione della massa ossea. In questi casi la valutazione densitometrica della qualità ossea, ottenuta indirettamente attraverso il TBS, può fornire informazioni aggiuntive per una migliore caratterizzazione dello stato osseo in questi pazienti (32, 34, 35, 48, 49).

Oncologia

La riduzione della massa ossea è spesso presente, in caso di sopravvivenza, nelle patologie oncologiche infantili con una prevalenza del 13-18%. Il Children's Oncology Group sostiene che nel follow-up oncologico a lungo termine, se concomitano bassa densità ossea ed endocrinopatie associate, i pazienti devono essere sottoposti a valutazione basale DXA al momento dell'ingresso nel programma di follow-up (50).

Fibrosi cistica

Lo screening densitometrico di routine è raccomandato nei bambini di età superiore a 8 anni se il peso corporeo ideale è inferiore al 90° percentile, se il FEV1 è inferiore al 50% del valore previsto, se il paziente ha una pubertà ritardata o ha ricevuto un trattamento con glucocorticoidi ad alte dosi per più di 90 giorni all'anno. Secondo alcune linee guida, la valutazione nel follow-up dovrebbe basarsi sul risultato iniziale della densitometria, che va poi eseguita ogni cinque anni se lo Z-score della BMD è maggiore di -1, ogni 2 anni se è compreso tra -2 e -1, ogni anno se è inferiore a -2 (51).

Malattie metaboliche

Alcune malattie metaboliche congenite, quali la galattosemia, la mucopolisaccaridosi o la malattia di Fabry, benché patologie genetiche enzimatiche rare, sono, tuttavia, causa di una quota significativa dei decessi infantili. Tra le patologie associate alle malattie metaboliche vi è l'osteoporosi a esordio precoce, probabilmente a causa dell'assommarsi di numerosi fattori di rischio per osteoporosi, come crescita ritardata, pubertà ritardata, insufficiente esposizione alla luce solare e grave carenza di vitamina D, immobilità e trattamenti farmacologici cronici interferenti con il metabolismo calcico, come prolungato uso di inibitori della pompa protonica. In questo gruppo eterogeneo di disordini metabolici il grado del coinvolgimento osseo e l'ottimale tempistica di valutazione DXA non sono ancora stati stabiliti; tuttavia, in questi

pazienti deve essere sempre presa in considerazione la possibile compromissione ossea, da valutarsi con esami DXA prescritti in base alla gravità della malattia primitiva (34, 47).

Genodermatosi

La compromissione della salute ossea rappresenta una complicazione delle malattie dermatologiche, con particolare riguardo alle genodermatosi, come l'epidermolisi bollosa, in cui lo stato infiammatorio, unitamente a una possibile interferenza nella produzione cutanea di vitamina D, potrebbe influenzare negativamente il metabolismo osseo. In questi pazienti la valutazione DXA deve essere eseguita al momento della diagnosi e ripetuta in base alla gravità della malattia e alla compromissione iniziale della BMD (52).

Trapianti

I bambini sottoposti a trapianto potrebbero presentare una compromissione ossea a causa della malattia di base. Il più esteso studio riguardante le fratture correlate a trapianto di organi solidi (rene, fegato, cuore) è stato condotto su 196 bambini e ha osservato un'incidenza di tutte le fratture 6 volte superiore rispetto alla popolazione generale e di una frattura vertebrale 160 volte superiore rispetto ai controlli, suggerendo quindi periodici *screening* delle VF in questa popolazione (53).

Terapia con glucocorticoidi

La terapia con glucocorticoidi ha un impatto negativo sulla mineralizzazione scheletrica ed è associata a una bassa densità minerale ossea e a un aumentato rischio di fratture (54), specialmente alla colonna vertebrale (55). L'uso di steroidi provoca un aumento del riassorbimento osseo, una inibizione dell'apoptosi degli osteoclasti e una riduzione dell'attività degli osteoblasti (56). I glucocorticoidi possono anche causare sarcopenia, aumentando ulteriormente il riassorbimento osseo (56). Le scansioni DXA sono raccomandate al basale e a sei-dodici mesi dall'inizio della terapia con glucocorticoidi (56-58).

■ COSA DEVE ESSERE PRESENTE IN UN REFERTO DENSITOMETRICO

Un referto densitometrico completo, ai fini di una corretta interpretazione dei risultati in pediatria, dovrebbe contenere le seguenti informazioni (Tab. III).

Devono essere indicati: il produttore, il modello e la versione del software del densitometro. È opportuno indicare il nominativo del tecnico esecutore dell'esame.

Deve essere riportato il quesito diagnostico. Devono essere riportate tutte le informazioni cliniche necessarie a inquadrare il paziente, quali età, sesso, etnia; peso e altezza devono essere verificati ogni volta prima dell'esame. Devono essere riportati i dati quantitativi di BMD, con relativo Z-score, la BMAD con relativo Z-score, il valore del TBS se disponibile (59).

Vanno segnalati eventuali artefatti presenti nella scansione e la raccomandazione per un eventuale successivo esame (17).

Indicazioni e tempistiche per il follow-up

Il follow-up densitometrico è indicato principalmente per monitorare le variazioni di massa ossea correlate alla patologia in atto o all'effetto delle terapie prescritte per essa. La tempistica di esecuzione è dipendente dall'entità delle variazioni biologiche attese e dal LSC del centro, con intervalli tra le scansioni DXA diversi da quelli degli adulti e che possono essere anche di sei-dodici mesi, a seconda dello stato clinico (3).

Nei bambini e negli adolescenti va tenuto presente che le modifiche del BMC e della BMD dovute alla crescita devono essere distinte da quelle che dipendono dalla malattia e dalla terapia, e questo non è sempre facile. Pertanto è richiesta una particolare esperienza per una corretta interpretazione dell'esame. In letteratura si riportano valori di precisione della metodica negli adolescenti di età compresa tra 6 e 16 anni comparabili con quelli degli adulti, con un coefficiente di precisione inferiore all'1,5% per tutti i siti a eccezione dell'avambraccio (18). Inoltre, negli adolescenti più anziani (14-16 anni) vi è una migliore precisio-

ne rispetto ai più giovani (6-9 anni) (18). Tuttavia, poiché è ragionevole considerare un unico LSC sia per i bambini che per gli adulti, si dovrebbe sempre tener presente che la valutazione della LSC nei bambini e negli adolescenti è complicata dai cambiamenti della massa ossea correlati alla crescita (17).

Interpretazione della scansione DXA di follow-up pediatrico

Le scansioni precedenti devono essere attentamente valutate per sito e tipo di esame. Lo stesso sito e la stessa velocità di scansione devono essere mantenuti nei controlli. Tuttavia, la dimensione della regione di analisi di interesse (Region of Interest, ROI), a differenza di ciò che accade negli adulti, non può essere la stessa, a causa dell'ovvio cambiamento delle dimensioni delle ossa durante la crescita del bambino. E questo è il motivo per cui si utilizza lo Z-score e non il T-score nella densitometria pediatrica.

Cosa includere in un referto di follow-up densitometrico pediatrico

Oltre a quanto già descritto, nel referto di follow-up devono essere incluse ulteriori informazioni, come:

- quale studio precedente è stato scelto per il confronto;
- quale sito scheletrico e ROI sono stati selezionati per il confronto;
- il LSC per ogni sito scheletrico indagato;
- se esiste una differenza statistica tra i precedenti esami e l'attuale, secondo il LSC;
- le variazioni, se significative, devono essere riportate sia come valori assoluti (g/cm^2) che come percentuale;
- la necessità e la tempistica di un successivo controllo.

■ CONCLUSIONI

La necessità di una valutazione dello stato osseo in età pediatrica ha acquisito rilevanza in molte condizioni patologiche tipiche di questa età, nonché nel monitoraggio dei trattamenti che interferiscono con il metabolismo osseo, al fine di ridurre il rischio di frattura da fragilità.

Tabella III - Dati da includere in un referto DXA pediatrico. BMI: indice di massa corporea; LSC: least significant change; LS: colonna lombare; FN: collo del femore; TBLH: total body less head; BMD: densità minerale ossea; BMAD: densità minerale ossea apparente.

Informazioni demografiche	Risultati
Cognome e nome	LS T-score (1 decimale), BMD (g/cm^2 , 3 decimali), BMAD (g/cm^3 , 3 decimali), BMAD Z-score (1 decimale)
Data di nascita	
Peso, altezza e BMI	FN Z-score (1 decimale), BMD (g/cm^2 , 3 decimali), BMAD (g/cm^3 , 3 decimali), BMAD Z-score (1 decimale)
Sesso ed etnia	
Data della scansione	Total hip T-score (1 decimale), BMD (g/cm^2 , 3 decimali)
Quesito diagnostico e fattori di rischio	
Quesito diagnostico	TBLH: total body fat percent, android/gynoid ratio
Fattori di rischio per ridotta massa ossea	Morfometria: fratture se presenti
Storia di fratture	Referenti
Follow up densitometrico (se presente)	Tecnico radiologo
Data del precedente esame	Medico radiologo
LSC del centro	Commenti vari
Sito scheletrico di comparazione	Timing del follow up
Significatività della variazione	Commenti vari
Limitazioni tecniche	Controindicazioni al follow up
Artefatti se presenti	Diagnosi finale
Posizionamenti particolari	Categoria diagnostica basata sullo Z-score

La densitometria ossea a raggi X è il metodo gold standard in grado di fornire informazioni sia sulla quantità che sulla qualità ossea, purché si tengano ben presenti nella interpretazione dell'esame le necessarie correzioni e integrazioni per una valida applicazione della metodica in pediatria.

■ DATI SUPPLEMENTARI

Bone Mineral Apparent Density (BMAD)

La regione più utilizzata per calcolare la BMAD è LS, perché meno influenzata dalla crescita; il metodo più utilizzato è stato definito da Carter (56), che paragona una vertebra a un cubo dove:

$$BMAD = \frac{BMC}{V}$$

BMC (g) è il contenuto minerale osseo della regione areale esaminata e V (cm³) è il volume osseo. Per calcolare il volume dall'area proiettata è necessaria la terza dimensione; quindi, viene inserito un fattore di proporzionalità, che mette in correlazione l'area proiettata alla profondità delle vertebre (57, 58):

$$V = A_p \cdot t^*$$

$$t^* = \sqrt{A_p} \quad \text{or} \quad t^* = (A_p)^{1/2}$$

$$V = A_p \cdot (A_p)^{1/2}$$

Dove A_p (cm²) è l'area proiettata e t^* (cm) il fattore di proporzionalità.

$$BMAD = \frac{BMC}{(A_p)^{3/2}}$$

Un altro metodo per calcolare la BMAD lombare è quello stabilito di Kroger (24), che paragona la singola vertebra a un cilindro equilatero in cui il diametro è uguale all'altezza:

$$BMAD = \frac{4BMC}{\pi h}$$

dove h (cm) è l'altezza vertebrale.

È anche possibile calcolare la BMAD in altre regioni come il collo del femore con il

metodo di Lu (59), ma si rammenta come la sede femorale non sia indicata in pediatria per la scansione densitometrica causa la presenza delle cartilagini di accrescimento. Per il calcolo si considera il BMC del collo del femore, il diametro del collo femorale ($d = \text{area}/\text{altezza femorale}$) e l'altezza del collo del femore (h in mm, che dipende dal densitometro utilizzato).

$$\text{Femoral BMAD} = \frac{BMC}{\pi \left(\frac{d}{2}\right)^2 h}$$

È possibile anche calcolare lo Z-score della BMAD. Al momento in letteratura sono disponibili solo i dati per soggetti caucasici di età compresa tra 6 e 17 anni (60), con il metodo indicato da Cole e Green (61):

$$BMAD \text{ Z-score} = \frac{\left(\frac{y}{M}\right)^L - 1}{L \cdot S}$$

dove y è la BMAD (calcolato usando il metodo di Carter per la colonna vertebrale lombare), L è un parametro che trasforma i dati della età considerata in una distribuzione normale, M rappresenta il valore mediano dell'età e S è il coefficiente di variazione dei dati trasformati per quell'età specifica.

RIASSUNTO

Obiettivi. Tra i diversi metodi radiologici di imaging disponibili per la diagnosi strumentale di ridotta massa ossea in pediatria l'assorbimetria fotonica a raggi X è la più indicata per la riproducibilità e la trascurabile dose di radiazioni.

Metodi. Adeguate indicazioni, esecuzione e analisi della densitometria e una refertazione completa ed esaustiva sono essenziali per evitare sovra- e sottodiagnosi di ridotta massa ossea nei pazienti pediatrici data la usuale asintomaticità della patologia.

Risultati. Si evita sotto- e sovra stima nella diagnosi di compromissione ossea in pediatria.

Conclusioni. Una maggiore consapevolezza clinica dei pitfalls negli esami di imaging osseo pediatrico è necessaria per una corretta diagnosi.

Parole Chiave: DXA, TBS, BMAD, Pediatria, Densitometria.

Keywords: DXA, TBS, BMAD, Pediatrics, Densitometry.

■ BIBLIOGRAFIA

1. Rizzoli R. Nutritional aspects of bone health. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2014; 28: 795-808. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25432353>
2. Marrani E, Giani T, Simonini G, Cimaz R. Pediatric Osteoporosis: Diagnosis and Treatment Considerations. *Drugs.* 2017; 7: 679-95.
3. Bachrach LK, Gordon CM. from the American Academy of Pediatrics Bone Densitometry in Children and Adolescents Section on Endocrinology. *Pediatrics.* 2016; 138.
4. Williams KM. Update on Bone Health in

- Pediatric Chronic Disease. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2016; 45: 433-41.
5. Höglér W, Ward L. Osteoporosis in children with chronic disease. *Calcium Bone Disord Child Adolesc Second Ed.* 2015; 28: 176-95.
 6. Guglielmi G, Muscarella S, Bazzocchi A. Integrated Imaging Approach to Osteoporosis: State-of-the-Art Review and Update. *Radiographics.* 2011; 31: 1343-64.
 7. Kalkwarf HJ, Abrams SA, DiMeglio LA, Koo WWK, Specker BL, Weiler H. Bone densitometry in infants and young children: The 2013 ISCD pediatric official positions. *J Clin Densitom.* 2014; 17: 243-57.
 8. International Society for Clinical Densitometry (ISCD) [www.iscd.org].
 9. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 1994; 843: 1-129.
 10. Misra M, Klibanski A. Anorexia nervosa and bone. *J Endocrinol.* 2014; 221: R163-76.
 11. Adkins H. Anorexia Nervosa and Bone Densitometry. *Radiol Technol.* 2017; 8: 401-18.
 12. Bandirali M, Lanza E, Messina C, Sconfienza LM, Brambilla R, Maurizio R, et al. Dose Absorption in Lumbar and Femoral Dual Energy X-ray Absorptiometry Examinations Using Three Different Scan Modalities: An Anthropomorphic Phantom Study. *J Clin Densitom.* 2013; 16: 279-82.
 13. Crabtree N, Chapman S, Hogler W, Hodgson K, Chapman D, Bebbington N, et al. Vertebral fractures assessment in children: Evaluation of DXA imaging versus conventional spine radiography. *Bone.* 2017; 97: 168-74.
 14. Kyriakou A, Shepherd S, Mason A, Faisal Ahmed S. A critical appraisal of vertebral fracture assessment in paediatrics. *Bone.* 2015; 81: 255-9.
 15. Messina C, Sconfienza LM, Olivieri FM. Adult Dual Energy X-ray Absorptiometry in clinical practice: how I report it. *Semin Musculoskelet Radiol.* 2016; 20(5): 409-13.
 16. Wasserman H, O'Donnell JM, Gordon CM. Use of dual energy X-ray absorptiometry in pediatric patients. *Bone.* 2017; 104: 84-90.
 17. Crabtree NJ, Arabi A, Bachrach LK, Fewtrell M, El-Hajj Fuleihan G, Kecskemethy HH, et al. Dual-energy x-ray absorptiometry interpretation and reporting in children and adolescents: The revised 2013 ISCD pediatric official positions. *J Clin Densitom.* 2014; 17(2): 225-42.
 18. Shepherd JA, Wang L, Fan B, Gilsanz V, Kalkwarf HJ, Lappe J, et al. Optimal monitoring time interval between DXA measures in children. *J Bone Miner Res.* 2011; 26: 2745-52.
 19. Molgaard C, Thomsen BL, Prentice A, Cole TJ, Michaelsen KF. Whole body bone mineral content in healthy children and adolescents. *Arch Dis Child.* 1997; 76: 9-15.
 20. Crabtree NJ, Kibirige MS, Fordham JN, Banks LM, Muntoni F, Chinn D, et al. The relationship between lean body mass and bone mineral content in paediatric health and disease. *Bone.* 2004; 35: 965-72.
 21. Fewtrell MS, Gordon I, Biassoni L, Cole TJ, Cole TJ, Lucas A, et al. Dual X-ray absorptiometry (DXA) of the lumbar spine in a clinical paediatric setting: does the method of size-adjustment matter? *Bone.* 2005; 37: 413-9.
 22. Rossini M, Adami S, Bertoldo F, Diacinti D, Gatti D, Giannini S, et al. Guidelines for the diagnosis, prevention and management of osteoporosis. *Reumatismo.* 2016; 68(1): 1-39.
 23. Gordon CM, Leonard MB, Zemel BS. 2013 pediatric position development conference: EXECUTIVE summary and reflections. *J Clin Densitom.* 2014; 17(2): 225-42.
 24. Bianchi ML, Leonard MB, Bechtold S, Höglér W, Mughal MZ, Schönau E, et al. Bone health in children and adolescents with chronic diseases that may affect the skeleton: The 2013 ISCD pediatric official positions. *J Clin Densitom.* 2014; 17(2): 281-94.
 25. Silva BC, Leslie WD. Trabecular Bone Score: A New DXA-Derived Measurement for Fracture Risk Assessment. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2017; 46: 153-80.
 26. Mirzaali MJ, Libonati F, Ferrario D, Rinaudo L, Messina C, Olivieri FM, et al. Determinants of bone damage: An ex-vivo study on porcine vertebrae. *PLoS One.* 2018; 13(8): e0202210.
 27. Silva BC, Leslie WD, Resch H, Lamy O, Lesnyak O, Binkley N, et al. Trabecular Bone Score: A Noninvasive Analytical Method Based Upon the DXA Image. *J Bone Miner Res.* 2014; 29: 518-30.
 28. Olivieri FM, Silva BC, Sardanelli F, Hans D, Bilezikian JP, Caudarella R. Utility of the trabecular bone score (TBS) in secondary osteoporosis. *Endocrine.* 2014; 47: 435-48.
 29. McCloskey E V, Odén A, Harvey NC, Leslie WD, Hans D, Johansson H, et al. A Meta-Analysis of Trabecular Bone Score in Fracture Risk Prediction and Its Relationship to FRAX. *J Bone Miner Res.* 2016; 31: 940-8.
 30. Shawwa K, Arabi A, Nabulsi M, Maalouf J, Salamoun M, Choucair M, et al. Predictors of trabecular bone score in school children. *Osteoporos Int.* 2016; 27: 703-10.
 31. Messina C, Bandirali M, Sconfienza LM, D'Alonzo NK, Di Leo G, Papini GDE, et al. Prevalence and type of errors in dual-energy x-ray absorptiometry. *Eur Radiol.* 2015; 25: 1504-11.
 32. Kröger H, Kotaniemi A, Vainio P, Alhava E. Bone densitometry of the spine and femur in children by dual-energy x-ray absorptiometry. *Bone Miner.* 1992; 17: 75-85.
 33. Gafni RI, Baron J, McClung M., Formica C, Wang W, Pierson R, et al. Overdiagnosis of osteoporosis in children due to misinterpretation

- of dual-energy x-ray absorptiometry (DEXA). *J Pediatr*. 2004; 144: 253-7.
34. Deal C. Osteoporosis: prevention, diagnosis, and management. *Am J Med*. 1997; 9343: 1-5
 35. Fewtrell MS. Bone densitometry in children assessed by dual x ray absorptiometry: uses and pitfalls. *Arch Dis Child*. 2003; 88: 795-8.
 36. Greulich W, Pyle S. Greulich WW, Pyle SI. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. 2nd edn. Stanford: Stanford University Press. 1959.
 37. Tanner J, Healy M, Goldstein H, Cameron N, Tanner JM, Healy MJR, Goldstein H, Cameron N. Assessment of skeletal maturity and prediction of adult height (TW3 method). W.B. Saunders, London; 2001.pdf.
 38. Tanner JM, Whitehouse RH. Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity, and stages of puberty. *Arch Dis Child*. 1976; 51: 170-9.
 39. Mäkitie O, Doria AS, Henriques F, Cole WG, Compeyrot S, Silverman E, et al. Radiographic vertebral morphology: a diagnostic tool in pediatric osteoporosis. *J Pediatr*. 2005;146: 395-401.
 40. Shepherd JA, Schousboe JT, Broy SB, Engleke K, Leslie WD. Executive Summary of the 2015 ISCD Position Development Conference on Advanced Measures From DXA and QCT: Fracture Prediction Beyond BMD. *J Clin Densitom*. 2015; 18(3): 274-308.
 41. Gordon CM, Bachrach LK, Carpenter TO, Crabtree N, El-Hajj Fuleihan G, Kutilek S, et al. Dual Energy X-ray Absorptiometry Interpretation and Reporting in Children and Adolescents: The 2007 ISCD Pediatric Official Positions. *J Clin Densitom*. 2008; 11: 43-58.
 42. Bishop N, Adami S, Ahmed SF, Antón J, Arundel P, Burren CP, et al. Risedronate in children with osteogenesis imperfecta: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2013; 382: 1424-32.
 43. NASPGHAN Homepage. Available from: <https://www.naspgghan.org/>
 44. Lopes LHC, Sdepanian VL, Szejnfeld VL, De Moraes MB, Fagundes-Neto U. Risk factors for low bone mineral density in children and adolescents with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*. 2008; 53: 2746-53.
 45. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, Colletti RB, Fasano A, Guandalini S, et al. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005; 40: 1-19.
 46. Baldini M, Marcon A, Cassin R, Ulivieri FM, Spinelli D, Cappellini MD, et al. Beta-thalassaemia intermedia: Evaluation of endocrine and bone complications. *Biomed Res Int*. 2014.
 47. Dede AD, Trovas G, Chronopoulos E, Triantafyllopoulos IK, Dontas I, Papaioannou N, et al. Thalassaemia-associated osteoporosis: a systematic review on treatment and brief overview of the disease. *Osteoporos Int*. 2016; 27: 3409-25.
 48. Gafni RI, Baron J. Overdiagnosis of osteoporosis in children due to misinterpretation of Dual-energy x-ray absorptiometry (DEXA). *J Pediatr*. 2004; 144: 253-7.
 49. Baldini M, Marcon A, Ulivieri FM, Seghezzi S, Cassin R, Messina C, et al. Bone quality in beta-thalassaemia intermedia: relationships with bone quantity and endocrine and hematologic variables. *Ann Hematol*. 2017; 96: 995-1003.
 50. American Academy of Pediatrics Section on Hematology/Oncology Children's Oncology Group. Long-term Follow-up Care for Pediatric Cancer Survivors. *Pediatrics*. 2009; 123: 906-15.
 51. Aris RM, Merkel PA, Bachrach LK, Borowitz DS, Boyle MP, Elkin SL, et al. Guide to Bone Health and Disease in Cystic Fibrosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90: 1888-96.
 52. Rodari G, Guez S, Manzoni F, Chalouhi KK, Profka E, Bergamaschi S, et al. Birmingham epidermolysis severity score and vitamin D status are associated with low BMD in children with epidermolysis bullosa. *Osteoporos Int*. 2017; 28: 1385-92.
 53. Helenius I, Remes V, Salminen S, Valta H, Mäkitie O, Holmberg C, et al. Incidence and Predictors of Fractures in Children After Solid Organ Transplantation: A 5-Year Prospective, Population-Based Study. *J Bone Miner Res*. 2005; 21: 380-7.
 54. Sambrook P. Glucocorticoid Osteoporosis. *Curr Pharm Des*. 2002; 8: 1877-83.
 55. Hansen KE, Kleker B, Safdar N, Bartels CM. A systematic review and meta-analysis of glucocorticoid-induced osteoporosis in children. *Semin Arthritis Rheum*. 2014; 44: 47-54.
 56. Ward LM. Osteoporosis due to Glucocorticoid Use in Children with Chronic Illness. *Horm Res Paediatr*. 2005; 64: 209-21.
 57. Liu D, Ahmet A, Ward L, Krishnamoorthy P, Mandelcorn ED, Leigh R, et al. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. *Allergy, Asthma Clin Immunol*. 2013; 9: 30.
 58. Buehring B, Viswanathan R, Binkley N, Busse W. Glucocorticoid-induced osteoporosis: An update on effects and management. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 132: 1019-30.
 59. Messina C, Lastella G, Sorce S, Piodi LP, Rodari G, Giavoli C, et al. Pediatric dual-energy X-ray absorptiometry in clinical practice: What the clinicians need to know. *Eur J Radiol*. 2018; 105: 153-61.

Ruolo del calcio e della vitamina D nell'età pediatrica

Role of calcium and vitamin D in the pediatric age

M.L. Bianchi¹, S. Vai¹, O. Di Munno²

¹Istituto Auxologico Italiano IRCCS, Laboratorio sperimentale di ricerche sul metabolismo osseo infantile, Centro Malattie Metaboliche Ossee, Milano;

²Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa

SUMMARY

Vitamin D and calcium are essential for growth and development, starting with intrauterine life. Calcium is the main mineral component of bone, and vitamin D maximizes intestinal calcium absorption. In children, vitamin D (and calcium) insufficiency leads to rickets and risk of low bone mass and fractures during growth.

In the pediatric age, an adequate dietary calcium intake for age is strongly recommended, and supplementation should be limited to special cases. Medically prescribed treatment with vitamin D or its active metabolites is now a standard-of-care in the management of several chronic diseases and conditions in children and adolescents.

Reumatismo, 2018; 70 (S1): 43-57

■ INTRODUZIONE

Calcio e vitamina D sono essenziali nei bambini e adolescenti per sviluppare un'adeguata mineralizzazione scheletrica e per il raggiungimento del picco di massa ossea (PMO).

Calcio

Il calcio (Ca), il più abbondante minerale presente nel nostro corpo, è presente per l'1% nel plasma e nei liquidi extra-vascolari dove svolge importanti funzioni vascolari, muscolari, neurologiche ed ormonali. Il rimanente 99% è invece contenuto nello scheletro dove esercita funzioni di sostegno strutturale e funzioni metaboliche fondamentali per il modellamento e rimodellamento osseo durante tutto l'arco della vita. Il suo contenuto scheletrico va dai 25 g alla nascita ai 1.000-1.200 g di una donna adulta, e l'omeostasi calcemica è regolata da ormoni quali il paratormone (PTH), la calcitonina, la vitamina D attivata [1,25(OH)₂ vitamina D]. In aggiunta fattori genetici e meccanici intervengono nel regolare l'entità della riserva di Ca che l'organismo può accumulare (1, 2).

Vitamina D

La vitamina D è essenziale per un assorbimento intestinale efficiente del Ca. Senza vitamina D solo il 10-15% del Ca ingerito è assorbito (3). Ci sono due forme naturali di vitamina D: vitamina D₂ (ergocalciferolo), di origine vegetale, e vitamina D₃ (coleciferolo), di origine animale. Con l'eccezione di pochi alimenti, tuorlo d'uovo e olio di fegato di merluzzo (Tab. I), l'alimentazione non costituisce una fonte significativa di vitamina D e nell'uomo la vitamina D (coleciferolo) deve essere sintetizzata nella cute dal suo precursore 7-deidrocolesterolo, attraverso l'azione dei raggi solari ultravioletti B (lunghezza d'onda 290-315 nm). L'esposizione al sole è quindi indispensabile per produrre la quantità necessaria di vitamina D e la sola alternativa consiste nella supplementazione. In alcuni paesi, latte, farina e altri alimenti sono fortificati con vitamina D, mentre in altri la vitamina D è aggiunta solo ad alcuni cibi della prima infanzia. La vitamina D "nativa" viene attivata in due tappe: epatica, in cui si produce la 25-OH vitamina D (25OHD), il cui livello serico è il principale indicatore delle "riserve"

Indirizzo per la corrispondenza:
Maria Luisa Bianchi
E-mail: ml.bianchi@auxologico.it

Tabella I - Vitamina D negli alimenti.

Vitamina D in 100 g di alimento	mcg	U.I.
Latte, yogurt, succhi di frutta fortificati con vitamina D	1	40
Alici fresche	5	200
Salmone fresco	8	320
Latterini freschi	11	440
Tonno fresco	15	600
Funghi porcini freschi	3	120
1 uovo (30 g)	0,9	35

mcg = microgrammi; U.I. = unità internazionali.

di vitamina; e renale, in cui una seconda idrossilazione produce la 1,25-diidrossi vitamina D 1,25(OH)₂D, il principale metabolita attivo, con vere e proprie funzioni di ormone.

Molti studi hanno dimostrato che la vitamina D ha un ruolo essenziale per la salute ossea, soprattutto durante la crescita, e la sua carenza può determinare iperparatiroidismo secondario e alterazioni ossee, incluso il rachitismo nutrizionale. Inoltre, la vitamina D non è implicata solo nell'omeostasi calcemica, ma anche nella regolazione di altri sistemi e organi, ad esempio il sistema nervoso centrale, il sistema immunitario, l'intestino, le mammelle, la prostata, le cui cellule hanno recettori per la vitamina D (VDR) e sono quindi responsive alla forma attiva della vitamina, 1,25(OH)₂ vitamina D (4).

Il ruolo fisiologico della vitamina D incomincia *in utero* e la sua disponibilità ottimale sin dai primi giorni di vita sembra avere effetti di lunga durata. In particolare durante l'infanzia e l'adolescenza, la disponibilità ottimale è essenziale per raggiungere il picco geneticamente programmato di massa ossea (PMO), cioè il massimo livello individuale di contenuto minerale osseo (BMC), che si raggiunge al termine della crescita, fra i 25 e i 30 anni, ed è il principale indicatore della robustezza ossea.

Al contrario, per vari motivi, i bambini affetti da diverse patologie croniche spesso soffrono di insufficienza o carenza di vitamina D e anche di calcio, con serie conseguenze negative sul metabolismo del calcio, la salute ossea, e il livello di PMO.

Ruolo fisiologico del calcio e della vitamina D in età pediatrica

Calcio

Il Ca e la Vitamina D fanno parte dei fattori modificabili che regolano la massa ossea (Tab. II) (1) e svolgono un ruolo fondamentale per il raggiungimento del PMO, che si realizza per il 90% prima dei 20 anni, ma che può incrementarsi fino ai 30 (1, 2, 5). La velocità di accumulo del BMC raggiunge il suo massimo intorno ai 12,5 anni nelle femmine e intorno ai 14 anni nei maschi e studi prospettici suggeriscono che circa il 40% dello scheletro adulto si forma nel periodo adolescenziale (1, 2, 5).

Assorbimento ed eliminazione del calcio

L'assorbimento intestinale del Ca si realizza in piccola parte per via passiva, e principalmente attraverso il trasporto attivo mediato dalla vitamina D (particolarmente importante in presenza di un introito di Ca sub-ottimale) (2, 6). La percentuale di assorbimento di Ca, che è in media stimata intorno al 30% (6), si riduce parallelamente all'incremento dell'introito ed è influenzata da vari fattori, tra cui, oltre alla disponibilità di vitamina D, l'età e il tipo di cibo. Nei prematuri, nei quali la membrana intestinale è maggiormente permeabile e la richiesta di mineralizzazione è relativamente elevata, viene assimilato meno del 60% del Ca ingerito. Nel periodo neonatale (0-12 mesi) e nell'infanzia l'assorbimento arriva al 60%, per poi ridursi nell'età adulta al 15-20% ed ulteriormente con l'avanzare dell'età (6). Inoltre, l'assorbimento intesti-

Tabella II - Fattori che regolano la massa ossea.

Non modificabili
Fattori genetici
Sesso
Razza
Modificabili
Fattori nutrizionali (Ca, Sodio, proteine,...)
Vitamina D
Attività fisica e stile di vita
Peso corporeo e sua composizione
Stato ormonale

nale del Ca può essere ridotto da alcune sostanze presenti nei cibi (es. fitati, ossalati, tannini).

Parte del Ca assorbito viene eliminato attraverso le urine, il sudore ed anche la sua eliminazione è influenzata da vari fattori (2, 6).

Un elevato apporto di sodio ha un effetto ipercalciorico in quanto sodio e Ca condividono lo stesso sistema di trasporto a livello renale (2). Al contrario, la frutta e le verdure, ricche di potassio e di bicarbonato, spostando l'equilibrio acido/base verso un ambiente alcalino, riducono l'escrezione di Ca e possono contrastare l'effetto di una eccessiva assunzione di sodio (2, 6). Anche l'alcol e la caffeina, contenuta non solo nel caffè ma anche nel tè, aumentano l'escrezione e riducono l'assorbimento del Ca. Molte bevande gassate, essendo ad elevato contenuto di fosfato, sono inoltre responsabili di una acidosi metabolica con aumento del turnover osseo e conseguente effetto negativo sulla massa ossea (5). Una riduzione della massa ossea e un aumento del rischio di fratture è stato infatti documentato in questi ultimi anni in concomitanza dell'aumentato consumo di queste bevande fra i ragazzi e gli adolescenti, a scapito del consumo di latte (5, 6).

Più complesso è il ruolo dell'apporto proteico (5, 6). Le proteine della dieta, il cui apporto proteico giornaliero raccomandato è compreso fra 0,8 e 1,5 g/kg di peso corporeo (7) forniscono amminoacidi essenziali per la formazione della matrice ossea e intervengono nella secrezione e attività dell'ormone calciotropo *insulin-like growth factor 1* (IGF-1). Poiché tale ormone aumenta anche la conversione renale della 25OHD nell'ormone attivo $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, all'effetto morfogenetico osseo si aggiunge quello sull'assorbimento intestinale di Ca e fosforo. Infatti il Ca assunto con i prodotti caseari, che contengono anche proteine, oltre ad incrementare la densità minerale ossea (BMD) sia del femore che della colonna, stimola l'accrescimento osseo e l'apposizione ossea periostale del radio prossimale, suggerendo così un effetto positivo non solo sul rimodellamento, ma anche sul modellamento osseo (8). Nei bambini in-

fatti l'apporto proteico è apparso associarsi positivamente all'incremento della massa ossea (9, 10), mentre nelle adolescenti che dopo il menarca non consumano o consumano insufficienti quantità di latte si sono osservati valori significativamente ridotti di BMD, BMC e IGF-1 con valori più elevati di PTH ed un rischio raddoppiato di fratture nell'età adulta (5, 11). Un basso contenuto proteico, accompagnandosi ad un apporto di Ca insufficiente rispetto al fabbisogno e ad una ridotta ritenzione (12) come può verificarsi nelle diete vegetariane o vegane, può dunque influenzare negativamente il raggiungimento del PMO e quindi l'acquisizione di un BMC ottimale (5). Da tutto questo pertanto si evince l'importanza della supplementazione con Ca in tali diete. Bisogna tuttavia sottolineare che anche un eccessivo apporto proteico, e quindi diete iperproteiche, inducendo un'acidosi metabolica, hanno effetti ossei negativi in conseguenza dell'effetto ipercalciorico (2, 6, 10), anche se, a tal proposito, recentemente è stato suggerito che un elevato apporto di proteine possa incrementare l'assorbimento intestinale di Ca con un effetto finale neutro sull'omeostasi calcemica (12).

Vitamina D

Vitamina D nei neonati e nella prima infanzia

Il latte umano normalmente contiene poca vitamina D_3 (circa 0,5 mcg [20 U.I.] per litro) e anche meno se la madre ha una insufficienza/carenza di vitamina D (13, 14). Tuttavia le madri che allattano, se ricevono un supplemento giornaliero di 100 mcg (4.000 U.I.) di vitamina D_3 e raggiungono livelli di 25OHD nel siero di circa 75 nmol/L (30 ng/ml), hanno un latte sufficientemente ricco di vitamina D per i figli (14). Come già evidenziato, la carenza di Ca e di vitamina D durante la vita uterina e nei primi mesi dell'infanzia può ostacolare il futuro sviluppo scheletrico e l'acquisizione di BMC (15). Uno studio longitudinale su 198 bambini ha riscontrato che se le madri hanno bassi livelli di 25OHD durante gli ultimi mesi di gravidanza, i figli hanno bassi valori di BMC vertebrale e dello scheletro intero all'età di 9 anni (16).

Vitamina D nei bambini, nella pubertà e negli adolescenti

La crescita e lo sviluppo dipendono da molti fattori genetici, nutrizionali e ambientali e la pubertà è un periodo chiave. Durante la pubertà le differenze tra i sessi diventano evidenti, in quanto lo *spurt* puberale e i processi di crescita sono più precoci nelle ragazze, mentre la durata della crescita e il suo picco massimale sono maggiori nei ragazzi (17). Specialmente importante è l'apporto alimentare di Ca, che si associa con l'incremento di BMD e il raggiungimento del PMO (18). Riguardo allo sviluppo scheletrico, il 90% della massa ossea dell'adulto è acquisito entro i 18 anni e il rimanente 10% durante la fase successiva di consolidamento (19). Studi longitudinali hanno mostrato un aumento rapido di BMD durante l'adolescenza, con un accumulo di circa il 25% di PMO durante i 2 anni di picco di incremento dell'altezza (20, 21).

In particolare, l'aumento dell'osso trabecolare è influenzato soprattutto da fattori ormonali e metabolici associati con la maturazione sessuale. In entrambi i sessi, l'aumento del BMD vertebrale si aggira intorno al 13% durante la pubertà. Gli ormoni sessuali hanno un'azione diretta e indiretta sull'osso attraverso i cambiamenti indotti nel metabolismo del Ca e delle proteine, l'aumento dell'ormone della crescita e dell'IGF-1 (5). Invece l'aumento dell'osso corticale è più lento, ed è completato soltanto nella terza decade di vita (22, 23). Alcuni studi hanno trovato che nelle ragazze le ossa lunghe hanno un aumento di BMD estrogeno-dipendente, e ciò potrebbe costituire una riserva di minerali ossei per le future necessità di gravidanza e allattamento (24).

Le riserve di vitamina D - indicate dai livelli serici di 25OHD - sono di 25 nmol/L [10 ng/ml] più alte nei due anni prima del menarca che nei due anni dopo (25). La sintesi di 1,25(OH)₂D è aumentata durante la pubertà in corrispondenza con le aumentate richieste di assorbimento intestinale di Ca per una rapida mineralizzazione scheletrica.

Molti studi hanno dimostrato il legame tra i livelli serici di 25OHD e i valori di BMD

in diversi siti scheletrici in diverse età, particolarmente nei giovani (26, 27). In uno studio prospettico su 228 bambine tra gli 11 e i 12 anni, trattate per un anno con 5 o 10 mcg (200 o 400 U.I.) di vitamina D₃, e un gruppo di controllo trattate con placebo, il BMC femorale aumentò, rispettivamente, del 14,3% o del 17,2% nei gruppi trattati rispetto al gruppo placebo, mentre un incremento significativo del BMC vertebrale fu osservato solo nel gruppo trattato con 10 mcg. Il trattamento con vitamina D produsse una riduzione dei valori dei markers di riassorbimento osseo, senza cambiamenti nei markers di formazione ossea, spiegando così l'aumento della massa ossea (28). In un altro studio su bambine cinesi dai 10 ai 12 anni, il latte fortificato con vitamina D utilizzato per 24 mesi indusse un significativo aumento del BMC e BMD dello scheletro intero rispetto all'uso di latte normale o latte fortificato con Ca (29).

In Finlandia molti studi hanno valutato l'importanza della vitamina D nei giovani. Uno studio di tre anni su 171 ragazze sane di età 9-15 anni ha trovato che quelle con grave carenza di vitamina D durante la pubertà potrebbero non poter sviluppare il loro potenziale genetico di PMO, specie a livello della colonna lombare. Il gruppo con la più alta assunzione di vitamina D mostrava una variazione di BMD lombare più alta del 27% rispetto al gruppo con l'assunzione più bassa (30). Altri studi hanno trovato che soggetti di 19 anni con pregresse fratture avevano livelli di 25OHD significativamente più bassi dei controlli senza fratture (31) e che nelle ragazze, i livelli serici di 25OHD al di sopra di 100 nmol/L (40 ng/ml) erano associati con un più alto BMD dell'avambraccio (32). Inoltre, l'osservazione che in un campione di 220 giovani maschi di età 18-20 anni, il 38,9% aveva bassi livelli di 25OHD in inverno, rispetto a solo lo 0,9% in estate, e che questi livelli erano positivamente correlati con la BMD vertebrale, del collo femorale, del trocantere e del femore totale (33), ha sollevato la domanda se la supplementazione con vitamina D - che secondo le linee guida finlandesi era raccomandata solo fino ai 3 anni di età, con il fine della

prevenzione del rachitismo - dovesse essere continuata fino al raggiungimento del PMO (a circa 30 anni) per assicurare la sua massimizzazione, con il fine di ridurre il rischio di osteoporosi nell'età avanzata.

Assunzione raccomandata di calcio

L'introito ottimale di Ca può essere definito come la quantità che soddisfa per almeno il 97-98% il fabbisogno nutrizionale dei soggetti normali nei vari stadi dello sviluppo (1, 6), permettendo la piena espressione del programma genetico. Tale introito varia in rapporto al sesso, all'età, alle diverse condizioni fisiologiche, sia perché il tasso di crescita non è costante, sia perché, crescendo la superficie corporea, aumentano le perdite di Ca attraverso la cute e le secrezioni. Nel 2014 la Società Italiana di Nutrizione Umana (SINU) (34) ha pubblicato la quarta revisione dei Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energia per la popolazione italiana (LARN) (35) che includono fra i vari minerali anche il Ca. Nella tabella III (35) sono indicate l'assunzione giornaliera raccomandata (PRI) in grassetto e quella adeguata (AI) in corsivo, in rapporto al sesso e alle varie fasce di età. Queste indicazioni sono del tutto sovrapponibili a quelle americane (6) e canadesi (36) e differiscono lievemente da quelle australiane (37) ed inglesi (38).

Nelle tabelle della SINU, per quanto riguarda l'età pediatrica (1-17 anni) non vengono indicati i livelli massimi tollerabili di assunzione (UL), indicati invece dal National Institute of Health (NIH) (Tab. IV) [39]. Assumere quantità eccessive di Ca attraverso gli alimenti è un evento raro, mentre un eccessivo introito, tale da indurre una ipercalcemia e gli eventi avversi ad essa correlati, può verificarsi con le supplementazioni farmacologiche (6, 39).

Tabella III - Livelli di assunzione di riferimento per la popolazione italiana: calcio (LARN 2014).

LARN per i minerali: assunzione raccomandata per la popolazione (PRI) e assunzione adeguata (AI)		Ca (mg)
Lattanti	6-12 mesi	260
<i>Bambini-adolescenti</i>		
	1-3 anni	700
	4-6 anni	900
	7-10 anni	1.100
<i>Maschi</i>	11-14 anni	1.300
	15-17 anni	1.300
<i>Femmine</i>	11-14 anni	1.300
	15-17 anni	1.200
<i>Adulti</i>		
<i>Maschi</i>	18-29 anni	1.000
	30-59 anni	1.000
	60-74 anni	1.200
	≥75 anni	1.200
<i>Femmine</i>	18-29 anni	1.000
	30-59 anni	1.000
	60-74 anni	1.200
	≥75 anni	1.200
<i>Gravidanza</i>		1.200
Allattamento		1.000

Assunzione raccomandata per la popolazione (PRI in grassetto) e assunzione adeguata (AI in corsivo): valori su base giornaliera.

Per il Ca, nelle donne in menopausa che non sono in terapia estrogenica la PRI è di 1.200 mg.

Fonti di calcio

Nonostante il Ca sia un elemento piuttosto diffuso in natura, le principali fonti alimentari sono rappresentate dal latte e dai suoi derivati, dove è presente nella forma maggiormente biodisponibile (Tab. V) (1). Tali alimenti non solo forniscono il Ca, ma anche altri nutrienti come fosforo, magnesio e proteine come la caseina che favoriscono la

Tabella IV - Livelli di tollerabilità massima di assunzione di calcio.

Età	Maschio	Femmina	In gravidanza	In allattamento
0-6 mesi	1.000 mg	1.000 mg		
7-12 mesi	1.500 mg	1.500 mg		
1-8 anni	2.500 mg	2.500 mg		
9-18 anni	3.000 mg	3.000 mg	3.000 mg	3.000 mg

ritenzione minerale (5, 40). Pur rappresentando dunque il latte e derivati la principale fonte di Ca alimentare (70-80%), anche verdure, frutta secca, legumi ed altri prodotti contribuiscono per un 7% all'introito di Ca e sono anch'essi caratterizzati da una elevata

biodisponibilità (Tab. V) (1). Tuttavia tale biodisponibilità può venir ridotta dalla presenza di fitati e ossalati che legando il Ca ne riducono l'assorbimento, come si verifica per spinaci, cavolo, noci, rabarbaro, patate dolci, semi vari, ecc.) (1, 2, 6, 39).

Tabella V - Fonti di calcio nella dieta.

Prodotti caseari	Porzione	Calorie per porzione	Contenuto di calcio (mg)
<i>Latte</i>			
Latte intero	240 ml	149	276
Latte parzialmente scremato (2%)	240 ml	122	293
Latte parzialmente scremato (1%)	240 ml	102	305
Latte scremato	240 ml	83	299
Latte parzialmente scremato al cioccolato (2%)	240 ml	190	275
Latte scremato al cioccolato (1%)	240 ml	158	290
<i>Yogurt</i>			
Yogurt bianco parzialmente scremato	240 ml	143	415
Yogurt alla frutta parzialmente scremato	240 ml	232	345
Yogurt bianco scremato	240 ml	127	452
<i>Formaggio</i>			
Pecorino romano	42,5 g	165	452
Formaggio svizzero	42,5 g	162	336
Mozzarella light	42,5 g	128	311
Cheddar	42,5 g	171	307
<i>Prodotti non caseari</i>			
Salmone	85 g	76	32
Sardine in lattina	85 g	177	325
Fagioli bianchi in lattina	1 tazza	307	191
Broccoli cotti	1 tazza	44	72
Broccoli crudi	1 tazza	25	42
Cavoli cotti	1 tazza	49	226
Spinaci cotti	1 tazza	41	249
Spinaci crudi	1 tazza	7	30
Fagioli cotti in lattina	1 tazza	680	120
Pomodori pelati	1 tazza	71	84
<i>Alimenti addizionati con calcio</i>			
Succo d'arancio	240 ml	117	500
Cereali della colazione	1 tazza	100-210	250-1000
Tofu, con calcio aggiunto	1/2 tazza	94	434
Latte di soia, con calcio aggiunto ^a	240 ml	104	299

^aNon tutte le bevande alla soia sono addizionate con questa quantità.

Dietary Guidelines for Americans, 2010. Consultabile al sito: www.ndb.usda.gov

Golden NH, Abrams SA, Committee on Nutrition. Optimizing bone health in children and adolescents. Pediatrics 2014.

È importante sottolineare che una tazza da 240 ml di latte fornisce circa 300 mg di Ca e che il contenuto di Ca del latte scremato o parzialmente scremato è del tutto sovrapponibile a quello del latte intero, se non addirittura superiore, naturalmente con notevoli differenze invece nel contenuto calorico (1) (Tab. V). Nel primo anno di vita il latte materno e, se non disponibile, il latte artificiale rappresentano la principale fonte di nutrizione del neonato (1, 11) ed il fabbisogno medio giornaliero indicato dai LARN 2014 durante la gravidanza e l'allattamento per fornire una quantità adeguata di latte materno è di 1.000 mg e 800 mg rispettivamente (35). Dopo il primo anno di vita il Ca assunto deriva per il 70-80% dal latte e derivati (11). Comunque anche in una dieta equilibrata dell'età adulta il Ca dovrebbe derivare per il 70-80% dal latte e derivati, per un 16% da verdure e frutta secca e per la rimanente quota dalle acque minerali ed altri alimenti, fra cui quelli addizionati con Ca (cereali, succhi di frutta ed altre bevande, tofu) (1, 11, 40) (Tab. V). Il pesce ad esempio contiene almeno il doppio di Ca della carne ed è quindi da utilizzare anche per la protezione che offre nei confronti delle malattie cardiovascolari per l'apporto di acidi grassi omega 3. Per quanto riguarda le acque minerali, spesso si dimentica che una parte importante del fabbisogno di Ca può essere assunta con l'acqua minerale grazie alla sua elevata biodisponibilità. L'acqua minerale usata allo scopo di compensare una carenza alimentare di Ca dovrebbe contenere almeno 300 mg di Ca per litro. Se si escludono le acque definite come "minimamente mineralizzate" e "oligominerali", si può affermare che alcune acque mediominerali e le stesse acque potabili a più alto tasso di Ca (200-300 mg/l) possono concorrere alla copertura del fabbisogno di questo minerale, anche in considerazione del loro elevato consumo giornaliero. Assumendone 1,5 litri al giorno si riesce infatti a coprire una quota significativa del fabbisogno di Ca.

Controversie nell'assunzione del calcio

In uno studio condotto su 3.528 adolescenti europei, inclusi quelli italiani, con età compresa fra 12,5 e 17,5 anni (HELENA

Study) che ha indagato lo stile di vita (attività fisica, sedentarietà, ore di sonno, di studio, di utilizzo del computer e della TV, ecc.) e le abitudini nutrizionali è emerso che il consumo di latte e derivati è meno di due terzi di quello raccomandato (41). In particolare è stato osservato che il 41-48% di adolescenti di sesso maschile ed il 63-73% di adolescenti di sesso femminile di età compresa fra 11 e 17 anni consumano meno di 2/3 delle dosi raccomandate (5). Un insufficiente apporto di Ca (e vitamina D) è stato documentato recentemente anche in un'ampia survey sull'alimentazione (NHANES) condotta nel periodo 2011-2014 su 2.431 bambini americani, di età compresa fra 0 e 5 anni [42]. Inoltre è risultato che soltanto il 10% di ragazze adolescenti americane introduce la dose giornaliera raccomandata di 1.300 mg (2, 39) ed anche in adolescenti brasiliani di entrambi i sessi con età compresa fra 10 e 19 anni un apporto insufficiente di Ca era presente nell'88,6% (43).

Negli ultimi anni si è assistito infatti ad una riduzione del consumo di latticini che è andata di pari passo con l'aumento del consumo di bevande gassate, succhi di frutta ed altro. In particolare negli adolescenti, in larga prevalenza di sesso femminile, l'assunzione delle dosi giornaliere di 1.300 mg, raccomandate in questa fascia di età dai LARN (35) in linea con le raccomandazioni canadesi, americane ed australiane (36, 37, 39) è risultata ampiamente disattesa per il diffondersi del mito che il latte e derivati sono alimenti che "fanno ingrassare" (1, 2, 11).

Bisogna a tal proposito sottolineare che una tazza di latte totalmente scremato da 240 ml, il cui contenuto in Ca è del tutto sovrapponibile a quello del latte intero (Tab. V), fornisce circa 80 calorie, equivalenti a quelle fornite da una mela ed inferiori alle 140 calorie fornite da una lattina di soda (1). Un problema più reale può essere invece rappresentato dall'intolleranza al lattosio (2). Bisogna tener presente tuttavia che anche in questi casi l'assunzione di piccole quantità di lattosio, fino a 12 grammi, che equivalgono alla quantità presente in una tazza da 240 ml di latte, specialmente se

associate ad altri cibi, raramente può creare problemi (6). In aggiunta il consumo di latte di soia, bevande addizionate con latte, formaggi stagionati, yogurt possono essere ben tollerati (2, 6). Per quanto riguarda i potenziali effetti avversi cardiovascolari nell'età adulta derivanti dall'assunzione di Ca e di diete ricche di prodotti caseari nell'età pediatrica, nessun rilievo è emerso a tal proposito (5). In un'indagine condotta sull'assunzione di latte ed altri alimenti su 4.374 ragazzi inglesi e scozzesi negli anni 1937-1939 relativa all'insorgenza di morte per ictus o altre cause negli anni 1948-2005 è emerso che i ragazzi la cui dieta era ricca di Ca o di prodotti caseari presentavano un rischio ridotto per entrambi gli eventi (44).

Supplementazione farmacologica

Le due principali forme di supplementazione farmacologica sono rappresentate dal Ca carbonato e Ca citrato, che presentano alcune differenze fra loro come il contenuto di Ca elementare in peso che è 40% per il carbonato e 21% per il citrato (6). Inoltre il carbonato è assorbito in modo più efficace se assunto con il cibo mentre l'assorbimento del citrato è indipendente dal cibo ed è indicato particolarmente in presenza di acloridria, malattie infiammatorie intestinali croniche e altri disordini dell'assorbimento (6, 39). Il carbonato si associa più frequentemente ad effetti gastrointestinali come meteorismo e costipazione, l'incidenza dei quali viene ridotta dall'assunzione insieme ai cibi ed in dosi refratte durante il giorno (6, 39). A tal proposito bisogna ricordare che la percentuale di Ca assorbito si riduce in rapporto alla quantità assunta e l'assorbimento più elevato si ha con dosi uguali o inferiori a 500 mg. Pertanto se la supplementazione giornaliera è di 1.000 mg conviene suddividerla in due dosi da 500 mg (6, 39). Va comunque sottolineato che la supplementazione farmacologica, a differenza che negli adulti, non è raccomandata per i bambini e gli adolescenti se non in particolari situazioni, e l'incremento di Ca attraverso gli alimenti è di gran lunga da preferirsi (1) anche per il minor rischio di effetti collaterali indotti da una ipercalcemia, derivante da supplementazioni ec-

cessive (6, 39). In aggiunta a questo, alcuni studi hanno evidenziato che in bambini sani le supplementazioni farmacologiche, a differenza di quelle alimentari, non hanno effetti sulla mineralizzazione ossea dello scheletro lombare e solo modesti effetti su quello appendicolare (1, 6, 8, 12, 45).

Vitamina D insufficienza/carenza

C'è un consenso internazionale che i livelli di 25OHD nel siero sono i migliori indicatori della riserva di vitamina D nell'individuo. Almeno per gli adulti, si è raggiunto un consenso che i livelli di 25OHD sopra i 75 nmol/L (30 ng/ml) siano considerati come sufficienza, quelli fra 75 e 50 nmol/L (fra 30 e 20 ng/ml) come insufficienza, e quelli sotto 50 nmol/L (20 ng/ml) come vera carenza. Questi limiti sono tuttavia ancora in discussione e una recente review ha proposto l'intervallo da 50 a 100 nmol/L (da 20 a 40 ng/ml) come "livelli desiderabili" negli adulti. Più dati sono necessari per definire i livelli per bambini e adolescenti.

Livelli minori di insufficienza di vitamina D sono di solito asintomatici, ma se persistenti impediranno un'ottimale mineralizzazione e crescita ossea. Livelli più gravi (carenza) possono causare rachitismo, iperparatiroidismo secondario e fratture.

Ci sono forti evidenze che l'ipovitaminosi D è comune in bambini e adolescenti altrimenti sani (25, 47-50). La percentuale di bambini/adolescenti con bassi livelli di vitamina D varia con la latitudine, la stagione, l'etnia e l'uso regolare di cibi fortificati con vitamina D (essenzialmente disponibili in USA, Canada e nord Europa). La carenza di vitamina D è più comune in inverno, specie nei paesi nordici, e nei soggetti con inadeguata esposizione alla luce solare; i soggetti con pelle più scura possono avere minore sintesi di vitamina D (3, 30, 47, 48, 51-53).

Studi in diversi paesi europei hanno rilevato bassi livelli di 25OHD (sotto 30 nmol/L [12 ng/ml]) in percentuali fino al 50% dei bambini durante l'inverno e la primavera (30, 35, 36, 41). Anche in paesi soleggiati senza carenze alimentari, ma senza cibi fortificati, i livelli di 25OHD sono spesso molto inferiori ai livelli ottimali anche in

bambini/adolescenti sani di ambo i sessi (25, 47-50). Gli adolescenti con grave carenza di vitamina D hanno massa ossea più bassa (54), mentre al contrario, una maggiore assunzione di vitamina D (non di Ca o latticini) durante l'infanzia è associata a un ridotto rischio di fratture da stress (55). Questi dati - insieme alle rilevazioni di aumentata incidenza di fratture in età pediatrica, e considerando che il 90% del PMO è acquisito alla fine dello sviluppo puberale - sono un'importante indicazione per lo sviluppo di linee guida aggiornate sull'uso di vitamina D per la prevenzione dell'osteoporosi (32).

Ricomparsa del rachitismo

Il rachitismo nutrizionale è caratterizzato da una difettosa mineralizzazione delle piastre di crescita epifisaria e delle ossa, con deformità ossee e alto rischio di fratture. I bambini con persistente carenza di vitamina D (25OHD nel siero inferiore a 15 nmol/L [6 ng/ml]) svilupperanno la malattia a causa dello scarso assorbimento intestinale di Ca e dell'iperparatiroidismo secondario. Fino a tempi recenti, il rachitismo era considerato un problema del passato nei paesi in cui gli alimenti per l'infanzia sono fortificati con vitamina D (56) ma ci sono evidenze che questa condizione è di nuovo in aumento, e non solo tra gli immigrati (57, 58).

Supplementazione di vitamina D e uso terapeutico della vitamina D

Ci sono due diverse questioni: l'uso di dosi fisiologiche di vitamina D come supplemento dietetico e l'uso di dosaggi terapeutici di vitamina D o dei suoi metaboliti attivi per il trattamento di specifiche malattie o condizioni.

Secondo l'American Academy of Pediatrics e la Pediatric Endocrine Society, i "livelli di assunzione giornaliera raccomandati" di vitamina D nei giovani da 0 a 18 anni sono 400 U.I. (10 mcg); secondo l'Institute of Medicine (USA) la "dose giornaliera raccomandata" è 400 U.I. (10 mcg) per i bambini di età 0-12 mesi e 600 U.I. (15 mcg) per i bambini/adolescenti di 1-18 anni (59). I "valori di riferimento" per

i paesi europei sono molto variabili, variando da 280 a 400 U.I./giorno (7-10 mcg) per i bambini di età 0-12 mesi, con l'eccezione della Francia, dove sono indicati valori molto più alti (800-1.000 U.I./giorno [20-25 mcg]); da 280 a 800 U.I./giorno (7-20 mcg) per bambini di 1-3 anni; e 0-800 U.I./giorno (0-20 mcg) per bambini e adolescenti di 4-18 anni, con l'eccezione del Regno Unito, dove per questo intervallo di età non ci sono indicazioni (60). In Italia, la quarta revisione dei livelli di assunzione (LARN 2014) indica 10 mcg di vitamina D fino ai 12 mesi e 15 mcg fino ai 18 anni (Tab. VI) (34, 35).

Un recente studio randomizzato con placebo su 119 bambini danesi bianchi di 4-8 anni ha mostrato che sono necessari dagli 8 ai 20 mcg (0,2-10 U.I.) al giorno di vitamina D₃ per mantenere livelli >30-50 nmol/l (12-20 ng/ml) di 25OHD, appena sufficienti nei mesi invernali (61).

Uno studio randomizzato in doppio cieco su 685 bambini/ragazzi sani (8-15 anni) negli USA con supplementazione di 600, 1.000, o 2.000 U.I./giorno per 6 mesi ha mostrato che il gruppo trattato con 2.000 U.I./giorno ha raggiunto livelli serici di 25OHD più elevati degli altri 2 gruppi e il 59,9% di questi soggetti già dopo 3 mesi aveva livelli sufficienti (≥ 30 ng/ml) (62).

Per l'uso terapeutico della vitamina D, si possono impiegare sia la vitamina D nativa (di solito colecalciferolo), sia i suoi metaboliti 25OHD (calcifediolo), 1,25(OH)₂D (calcitriolo) o 1-alfa-idrossivitamina D (alfacalcidolo), ma ci sono pochissimi studi controllati sugli effetti sulla densità ossea e sul rischio di fratture nei bambini/adolescenti con malattie croniche.

I bambini/adolescenti con malattie reumatiche hanno spesso bassa BMD, scarso incremento di BMD, e bassi livelli di 25OHD. Il trattamento con Ca carbonato più vitamina D (400 U.I./giorno [10 mcg]) o calcifediolo (0,5 mcg/kg/giorno) è stato valutato in pazienti pediatriche con diverse malattie reumatiche, essenzialmente artrite reumatoide giovanile (oggi rinominata artrite idiopatica giovanile), trattati o non trattati con steroidi. L'efficacia di questa terapia nel ridurre o prevenire la perdita di

Tabella VI - Livelli di assunzione di riferimento per la popolazione italiana: vitamina D (LARN 2014).

		Vitamina D (μg)		
		Assunzione raccomandata per la popolazione (PRI) e assunzione adeguata (AI)	Fabbisogno medio (AR)	Livello massimo tollerabile di assunzione (UL)
Lattanti	6-12 mesi	10	10	40
Bambini-adolescenti			10	
	1-3 anni	15	10	65
	4-6 anni	15	10	75
	7-10 anni	15	10	75
<i>Maschi</i>	11-14 anni	15	10	100
	15-17 anni	15	10	100
<i>Femmine</i>	11-14 anni	15		100
	15-17 anni	15	10	100
Adulti			10	
<i>Maschi</i>	18-29 anni	15	10	100
	30-59 anni	15	10	100
	60-74 anni	15	10	100
	≥ 75 anni	20	10	100
<i>Femmine</i>	18-29 anni	15	10	100
	30-59 anni	15	10	100
	60-74 anni	15	10	100
	≥ 75 anni	20	10	100
Gravidanza		15	10	100
lattamento		15	10	100

Società Italiana di Nutrizione Umana-SINU, 2014, LARN - Livelli di assunzione di riferimento per la popolazione italiana. wLa vitamina D è espressa come colecalciferolo (1 μg di colecalciferolo = 40 U.I. vit. D). PRI, AR considerano sia gli apporti alimentari sia la sintesi endogena nella cute. Non sono disponibili AR e UL relativi ai lattanti.

massa ossea in queste malattie non è stata chiaramente definita, benché il calcifediolo sembri poter ottenere un certo aumento di BMD (63).

Uno studio su 42 bambini/adolescenti con fibrosi cistica e bassa massa ossea ha trovato che il calcifediolo (0,7 mcg/kg/giorno) più l'aggiustamento dell'apporto alimentare di Ca al 100% della dose raccomandata per un anno hanno portato a un aumento del 9,3% della BMD, rispetto al 3,6% di aumento in 31 controlli con fibrosi cistica e massa ossea ugualmente bassa, che avevano fatto solo l'adeguamento del Ca (64). Alcuni studi su diverse malattie (osteoporosi giovanile idiopatica, osteogenesi imperfetta, fenilchetonuria) suggeriscono che il calcifediolo o l'alfacalcidolo possono avere qual-

che effetto positivo nei giovani pazienti (65-67). In uno studio randomizzato controllato di 12 mesi, 15 giovani pazienti con trapianto di rene e osteopenia/osteoporosi che prendevano alfacalcidolo (0,25 mcg/giorno) sono stati paragonati con un gruppo simile non trattato: il gruppo trattato ebbe un certo aumento di BMD e il farmaco fu ben tollerato, senza effetti collaterali e senza rischi per la funzione renale (68).

In tutti gli studi citati gli effetti collaterali del trattamento con Ca e vitamina D (ipercalcemia e ipercalcemia) sono stati minimi.

Vitamina D e malattie croniche pediatriche

I giovani con malattie croniche possono avere un alto rischio di carenza di vitamina

D a causa della minore attività all'aperto (ridotta esposizione al sole) o di problemi metabolici. Molti pazienti con paralisi cerebrale, distrofie muscolari e altre malattie disabilitanti spesso trascorrono la maggior parte del tempo al chiuso. In alcune malattie, come il lupus eritematoso sistemico, l'esposizione al sole è vietata, e nei giorni di sole, vestiti completi e totale protezione dal sole sono necessari quando si esce all'aperto. Altre malattie croniche (epatiche, renali, intestinali) hanno effetti negativi sul metabolismo e sulle funzioni della vitamina D. Infine, molti farmaci usati nelle malattie croniche (p.es. corticosteroidi, antiepilettici, eparina, ciclosporina, tacrolimus) possono interferire con il metabolismo della vitamina D in diversi modi. Tutte queste condizioni aumentano il rischio di carenza di vitamina D, con alterazioni del metabolismo osseo e bassa BMD.

Molti studi sulla fragilità ossea nei bambini con diverse patologie hanno osservato carenza di vitamina D, ma solo pochi hanno valutato la terapia con vitamina D in campioni abbastanza numerosi da identificare le dosi che assicurano un normale turnover osseo per l'età e prevengono bassa BMD e fratture (64, 70, 71).

Due condizioni particolarmente rilevanti, l'epilessia e l'obesità, sono spesso associate con ipovitaminosi D e meritano speciale attenzione.

L'interazione dei farmaci antiepilettici con la vitamina D è nota da oltre 30 anni. Questi farmaci sono associati con bassi livelli di 25OHD e anche con bassa BMD e fratture (72-74). Anche i pazienti che avevano normali livelli di 25OHD prima di iniziare la terapia antiepilettica mostrano un progressivo decremento dei livelli di 25OHD [72]. Tuttavia, queste evidenze sono spesso sottostimate o del tutto ignorate, e c'è uno scarto notevole fra quello che si sa e quello che si fa nella pratica clinica. Per esempio, una recente indagine nel Regno Unito ha rivelato che solo una piccola minoranza (3%) dei neurologi pediatrici raccomandano la profilassi con supplementi di Ca e vitamina D nei bambini epilettici, e solo il 6% raccomandano la valutazione della BMD (74).

La questione dell'obesità in bambini e adolescenti è attualmente oggetto di crescente attenzione nei paesi sviluppati, dato il rischio di diabete e malattie cardiovascolari. Uno studio americano ha riportato che il 30% dei bambini di 2-9 anni sono sovrappeso e il 16% sono obesi (75). E studi in diverse popolazioni pediatriche hanno dimostrato che i bambini e adolescenti obesi hanno minori livelli di 25OHD dei controlli di peso normale (76-78), per ridotte attività all'aperto o per sequestro della vitamina D nel tessuto adiposo e ridotta biodisponibilità.

In uno studio, il 74% dei bambini/adolescenti obesi avevano bassa vitamina D, rispetto al 32,3% dei soggetti normopeso (79). In un altro studio, più del 50% dei bambini obesi aveva bassi livelli di 25OHD (<50 nmol/L [20 ng/ml]) (80). L'ipovitaminosi D nei bambini e adolescenti obesi è associata con altri significativi rischi per la salute, in particolare alterazioni del metabolismo del glucosio. In uno studio, i livelli serici di 25OHD erano correlati positivamente con la sensibilità all'insulina e negativamente con l'emoglobina glicata (80).

Altri studi hanno trovato che una bassa 25OHD era associata a resistenza all'insulina nei bambini a rischio di diabete (80), e con fattori di rischio per il diabete tipo 2 nei bambini obesi (81) e che una riduzione di peso è associata con una diminuzione della prevalenza di bassa 25OHD. È stato anche suggerito che le persone obese possono aver bisogno di maggiori dosi di vitamina D per normalizzare i loro livelli serici di 25OH, ma le dosi efficaci non sono ancora state definite. Inoltre, non ci sono prove sull'efficacia di un trattamento con vitamina D per migliorare la sindrome metabolica o la resistenza all'insulina.

Infine, in uno studio su 133 bambini obesi (età media 12,1 anni) e 23 bambini non obesi i livelli di PTH erano positivamente correlati con il peso, mentre i livelli di 25OHD lo erano negativamente, e la diminuzione del peso normalizzava i valori (82).

I rischi connessi alla terapia con vitamina D sono molto bassi, ma gli apporti elevati possono essere connessi con la comparsa di ipercalcemia. Uno studio del 2017, con-

dotto su 987 bambini sani di età compresa tra 2 settimane e 2 anni, randomizzati con 10 o 30 mcg/die di vitamina D₃, ha valutato l'incidenza di ipercalcemia durante il primo anno di vita considerando i valori di Ca ionizzato. Nessun bambino ha presentato ipercalcemia severa con i due dosaggi,

mentre una modesta ipercalcemia (1,40-1,52 mmol/L) è stata osservata nel 2% dei bambini a 12 mesi (83).

Si consiglia comunque un controllo dei livelli di 25OHD nelle terapie prolungate, soprattutto se si utilizzano dosaggi superiori a quelli consigliati in base all'età (84).

RIASSUNTO

Vitamina D e calcio sono essenziali per la crescita e lo sviluppo scheletrico a partire dalla vita intrauterina. Il calcio è il maggior componente minerale dell'osso e la vitamina D è necessaria per l'assorbimento intestinale del calcio. È noto da tempo che nei bambini le carenze di vitamina D (ma anche di calcio) possono determinare rachitismo ed esporre al rischio di bassa massa ossea e fratture durante tutta l'età evolutiva.

È inoltre ampiamente documentato in studi prospettici che alterazioni qualitative e quantitative del tessuto osseo nell'età pediatrica costituiscono un importante fattore di rischio per osteoporosi e fratture nell'età adulta. Recenti studi hanno analizzato i ruoli fisiologici della vitamina D su diversi organi e sistemi e i problemi connessi all'insufficienza o carenza di vitamina D, sia in soggetti sani che in soggetti affetti da diverse patologie. È stato in particolare dimostrato che, anche nei paesi sviluppati, molti bambini altrimenti sani e ben nutriti hanno bassi livelli di vitamina D e carente apporto di calcio, con conseguente sviluppo osseo subottimale (ridotto picco di massa ossea al termine della crescita). Questi problemi sono ancora più evidenti in bambini affetti da patologie croniche, dalla fibrosi cistica alla distrofia muscolare di Duchenne.

L'ottimizzazione dell'apporto alimentare di calcio e la supplementazione con vitamina D sono oggi raccomandati in molti paesi, anche attraverso l'uso di alimenti "fortificati" (latte, pasta, ecc.).

Nell'età pediatrica è fortemente raccomandato un apporto di calcio alimentare adeguato per l'età, riservando la supplementazione a casi particolari. L'utilizzo terapeutico della vitamina D (o dei suoi metaboliti attivi) rappresenta invece uno "standard of care" nel trattamento di varie patologie croniche nei bambini e adolescenti.

Parole chiave: Calcio, Vitamina D, Bambini, Adolescenti, Picco di massa ossea.

Keywords: Calcium, Vitamin D, Children, Adolescents, Peak bone mass.

■ BIBLIOGRAFIA

- Golden NH, Abrams SA, Committee on Nutrition. Optimizing bone health in children and adolescents. *Pediatrics*. 2014; 134: e1229-43.
- Greer FR, Krebs NF, American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Optimizing bone health and calcium intakes of infants, children, and adolescents. *Pediatrics*. 2006; 117: 578-85.
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007; 357: 266-81.
- Berger U, Wilson P, McClelland RA, Colston K, Haussler MR, Pike JW, et al. Immunocytochemical detection of 1,25-dihydroxyvitamin D receptors in normal human tissues. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67:607-13.
- Rizzoli R, Bianchi ML, Garabédian M, McKay HA, Moreno LA. Maximizing bone mineral mass gain during growth for the prevention of fractures in the adolescents and the elderly. *Bone*. 2010; 46: 294-305.
- Office of Dietary Supplements - Calcium [Internet]. [cited 2018 Aug 3]. Available from: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Calcium-HealthProfessional/>
- Matkovic V, Landoll JD, Badenhop-Stevens NE, Ha E-Y, Crncevic-Orlic Z, Li B, et al. Nutrition influences skeletal development from childhood to adulthood: a study of hip, spine, and forearm in adolescent females. *J Nutr*. 2004; 134: 701S-705S.
- New SA, Bonjour J-P, Bonjour J-P, Ammann P, Chevalley T, Ferrari S, et al. Nutritional aspects of bone growth; and overview. In: Nutritional Aspects of Bone Health [Internet]. 2003 [cited 2018 Aug 3]. p. 111-27. Available from: <https://pubs.rsc.org/en/content/chapter/bk9780854045853-00111/978-0-85404-585-3>
- Weaver CM. The role of nutrition on optimizing peak bone mass. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2008; 17 (Suppl. 1): 135-37.
- Mitchell PJ, Cooper C, Dawson-Hughes B, Gordon CM, Rizzoli R. Life-course approach to nutrition. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2015; 26: 2723-42.
- Rizzoli R. Nutrition: its role in bone health. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2008; 22: 813-29.
- Kerstetter JE, O'Brien KO, Caseria DM, Wall DE, Insogna KL. The impact of dietary protein

- on calcium absorption and kinetic measures of bone turnover in women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90: 26-31.
13. Hollis BW, Wagner CL. Assessment of dietary vitamin D requirements during pregnancy and lactation. *Am J Clin Nutr.* 2004; 79: 717-26.
 14. Hollis BW, Wagner CL. Vitamin D requirements during lactation: high-dose maternal supplementation as therapy to prevent hypovitaminosis D for both the mother and the nursing infant. *Am J Clin Nutr.* 2004; 80 (Suppl. 6); 752S-8S.
 15. Cooper C, Javaid K, Westlake S, Harvey N, Dennison E. Developmental origins of osteoporotic fracture: the role of maternal vitamin D insufficiency. *J Nutr.* 2005; 135: 2728S-34S.
 16. Javaid MK, Crozier SR, Harvey NC, Gale CR, Dennison EM, Boucher BJ, Arden NK, Godfrey KM, Cooper C, Princess Anne Hospital Study Group. Maternal vitamin D status during pregnancy and childhood bone mass at age 9 years: a longitudinal study. *Lancet.* 2006; 367: 36-43.
 17. Davies JH, Evans BA, Gregory JW. Bone mass acquisition in healthy children. *Arch Dis Child.* 2005; 90: 373-8.
 18. Cheng JC, Maffulli N, Leung SS, Lee WT, Lau JT, Chan KM. Axial and peripheral bone mineral acquisition: A 3-year longitudinal study in Chinese adolescents. *Eur J Pediatr.* 1999; 158: 506-12.
 19. Bonjour JP, Rizzoli R. Bone acquisition in adolescence. San Diego: Academic Press. 2001.
 20. Sabatier JP, Guaydier-Souquières G, Laroche D, Benmalek A, Fournier L, Guillon-Metz F, Delavenne J, Denis AY. Bone mineral acquisition during adolescence and early adulthood: a study in 574 healthy females 10-24 years of age. *Osteoporos Int.* 1996; 6: 141-8.
 21. Lazcano-Ponce E, Tamayo J, Cruz-Valdez A, Díaz R, Hernández B, Del Cueto R, Hernández-Avila M. Peak bone mineral area density and determinants among females aged 9 to 24 years in Mexico. *Osteoporos Int.* 2003; 14: 539-47.
 22. Bonjour JP, Theintz G, Buchs B, Slosman D, Rizzoli R. Critical years and stages of puberty for spinal and femoral bone mass accumulation during adolescence. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991; 73: 555-63.
 23. Trotter M., Hixonw, B.B. Sequential changes in weight, density, and percentage ash weight of human skeleton from an early fetal period through old age. *Anat Rec.* 1974; 179: 1-18.
 24. Seeman E. Sexual dimorphism in skeletal size, density and strength. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86: 514-23.
 25. Lehtonen-Veromaa M, Möttönen T, Irjala K, Kärkkäinen M, Lamberg-Allardt C, Hakola P, Viikari J. Vitamin D intake is low and hypovitaminosis D common in healthy 9- to 15-year-old Finnish girls. *Eur J Clin Nutr.* 1999; 53: 746-51.
 26. Heaney RP. Bone health. *Am J Clin Nutr.* 2007; 85: 300-3.
 27. Hogstrom M, Nordstrom A, Nordstrom P. Relationship between vitamin D metabolites and bone mineral density in young males: a cross-sectional and longitudinal study. *Calcif Tissue Int.* 2006; 79: 95-101.
 28. Viljakainen HT, Natri AM, Kärkkäinen M, Huttunen MM, Palssa A, Jakobsen J, Cashman KD, Mølgaard C, Lamberg-Allardt C. A positive dose-response effect of vitamin D supplementation on site-specific bone mineral augmentation in adolescent girls: a double-blinded randomized placebo-controlled 1-year intervention. *J Bone Miner Res.* 2006; 21: 836-44.
 29. Du X, Zhu K, Trube A, Zhang Q, Ma G, Hu X, Fraser DR, Greenfield H. School-milk intervention trial enhances growth and bone mineral accretion in Chinese girls aged 10-12 years in Beijing. *Br J Nutr.* 2004; 92: 159-68.
 30. Lehtonen-Veromaa MK, Möttönen TT, Nuotio IO, Irjala KM, Leino AE, Viikari JS. Vitamin D and attainment of peak bone mass among peripubertal Finnish girls: a 3-y prospective study. *Am J Clin Nutr.* 2002; 76: 1446-53.
 31. Ruohola JP1, Laaksi I, Ylikomi T, Haataja R, Mattila VM, Sahi T, Tuohimaa P, Pihlajamäki H. Association between serum 25(OH) D concentrations and bone stress fractures in Finnish young men. *J Bone Miner Res.* 2006; 21: 1483-8.
 32. Willett AM. Vitamin D status and its relationship with parathyroid hormone and bone mineral status in older adolescents. *Proc Nutr Soc.* 2005; 64: 193-203.
 33. Välimäki VV, Alftan H, Lehmuskallio E, Löyttyniemi E, Sahi T, Stenman UH, Suominen H, Välimäki MJ. Vitamin D status as a determinant of peak bone mass in young Finnish men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 76-80.
 34. SINU: Società Italiana di Nutrizione Umana [Internet]. [cited 2018 Aug 9]. Available from: <http://www.sinu.it/home.asp>
 35. Tabelle LARN 2014 | SINU [Internet]. [cited 2018 Aug 9]. Available from: http://sinu.it/html/pag/tabelle_larn_2014_rev.asp
 36. Canada H, Canada H. Vitamin D and Calcium: Updated Dietary Reference Intakes [Internet]. gcnws. 2008 [cited 2018 Aug 9]. Available from: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/food-nutrition/healthy-eating/vitamins-minerals/vitamin-calcium-updated-dietary-reference-intakes-nutrition.html>
 37. Vipercore-13. Calcium [Internet]. 2014 [cited 2018 Aug 9]. Available from: <https://www.nrv.gov.au/nutrients/calcium>
 38. The Eatwell Guide [Internet]. GOV.UK. [cited 2018 Aug 9]. Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/the-eatwell-guide>

39. Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D [Internet]. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB, editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011. (The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56070/>
40. Guéguen L, Pointillart A. The bioavailability of dietary calcium. *J Am Coll Nutr.* 2000; 19 (Suppl.) 119S-136S.
41. Moreno LA, Gottrand F, Huybrechts I, Ruiz JR, González-Gross M, DeHenauf S, et al. Nutrition and lifestyle in european adolescents: the HELENA (Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence) study. *Adv Nutr Bethesda Md.* 2014; 5: 615S-623S.
42. Demmer E, Cifelli CJ, Houchins JA, Fulgoni VL. The Pattern of Complementary Foods in American Infants and Children Aged 0-5 Years Old-A Cross-Sectional Analysis of Data from the NHANES 2011-2014. *Nutrients* 2018; 10.
43. de Assumpção D, Dias MRMG, de Azevedo Barros MB, Fisberg RM, de Azevedo Barros Filho A. Calcium intake by adolescents: a population-based health survey. *J Pediatr (Rio J).* 2016; 92: 251-9.
44. van der Pols JC, Gunnell D, Williams GM, Holly JMP, Bain C, Martin RM. Childhood dairy and calcium intake and cardiovascular mortality in adulthood: 65-year follow-up of the Boyd Orr cohort. *Heart Br Card Soc.* 2009; 95: 1600-6.
45. Winzenberg TM, Powell S, Shaw KA, Jones G. Vitamin D supplementation for improving bone mineral density in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; 10: CD006944.
46. Fuleihan Gel-H, Bouillon R, Clarke B, Chakhtoura M, Cooper C, McClung M, Singh RJ. Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels: Variability, Knowledge Gaps, and the Concept of a Desirable Range. *J Bone Miner Res.* 2015; 30: 1119-33.
47. Andersen R, Molgaard C, Skovgaard LT, Brot C, Cashman KD, Chabros E, Charzewska J, Flynn A, Jakobsen J, Karkkainen M, Kiely M, Lamberg-Allardt C, Moreiras O, Natri AM, O'Brien M, Rogalska-Niedzwiedz M, Ovesen L. Teenage girls and elderly women living in northern Europe have low winter vitamin D status. *Eur J Clin Nutr.* 2005; 59: 533-41.
48. Lapatsanis D, Moulas A, Cholevas V, Soukagos P, Papadopoulou ZL, Challa A. Vitamin D: a necessity for children and adolescents in Greece. *Calcif Tissue Int.* 2005; 77: 348-55.
49. Voortman T, van den Hooven EH, Heijboer AC, Hofman A, Jaddoe VW, Franco OH. Vitamin D deficiency in school-age children is associated with sociodemographic and lifestyle factors. *J Nutr.* 2015; 145: 791-8.
50. Vierucci F, Del Pistoia M, Fanos M, Erba P, Saggese G. Prevalence of hypovitaminosis D and predictors of vitamin D status in Italian healthy adolescents. *Ital J Pediatr.* 2014; 5: 40; 54.
51. Gordon CM, DePeter KC, Feldman HA, Grace E, Emans SJ. Prevalence of vitamin D deficiency among healthy adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2004; 158: 531-7.
52. Dong Y, Pollock N, Stallmann-Jorgensen IS, Gutin B, Lan L, Chen TC, Keeton D, Petty K, Holick MF, Zhu H. Low 25-hydroxyvitamin D levels in adolescents: race, season, adiposity, physical activity, and fitness. *Pediatrics.* 2010; 125: 1104-11.
53. Cheng S, Tylavsky F, Kroger H, Karkkainen M, Lyytikainen A, Koistinen A, Mahonen A, Alen M, Halleen J, Vaananen K, Lamberg-Allardt C. Association of low 25-hydroxyvitamin D concentrations with elevated parathyroid hormone concentrations and low cortical bone density in early pubertal and prepubertal Finnish girls. *Am J Clin Nutr.* 2003; 78: 485-92.
54. Cashman KD, Hill TR, Cotter AA, Boreham CA, Dubitzky W, Murray L, Strain J, Flynn A, Robson PJ, Wallace JM, Kiely M. Low vitamin D status adversely affects bone health parameters in adolescents. *Am J Clin Nutr.* 2008; 87: 1039-44.
55. Sonnevile KR, Gordon CM, Kocher MS, Pierce LM, Ramappa A, Field AE. Vitamin D, calcium, and dairy intakes and stress fractures among female adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2012; 166: 595-600.
56. Bianchi ML. Osteoporosis in children and adolescents. *Bone.* 2007; 41: 486-95.
57. Shaw NJ. Prevention and treatment of nutritional rickets. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2016; 164: 145-7.
58. Creo AL, Thacher TD, Pettifor JM, Strand MA, Fischer PR. Nutritional rickets around the world: an update. *Paediatr Int Child Health.* 2017; 37: 84-98.
59. Golden NH, Abrams SA; Committee on Nutrition. Optimizing bone health in children and adolescents. *Pediatrics.* 2014; 134: e1229-43.
60. Spiro A, Buttriss JL. Vitamin D: An overview of vitamin D status and intake in Europe. *Nutr Bull.* 2014; 39: 322-50.
61. Mortensen C, Damsgaard CT, Hauger H, Ritz C, Lanham-New SA, Smith TJ, et al. Estimation of the dietary requirement for vitamin D in white children aged 4-8 y: a randomized, controlled, dose-response trial. *Am J Clin Nutr.* 2016; 104: 1310-7.
62. Sacheck JM, Van Rompay MI, Chomitz VR, Economos CD, Eliasziw M, Goodman E, et al. Impact of Three Doses of Vitamin D3 on Serum 25(OH)D Deficiency and Insufficiency in At-Risk Schoolchildren. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017; 102: 4496-505.
63. Bianchi ML, Bardare M, Galbiati E. Bone development in juvenile rheumatoid arthritis. In

- Schönauf E, Matkovic V (eds.): Paediatric Osteology, Prevention of osteoporosis - a paediatric task? Singapore, Elsevier Science. 1998; 173-81.
64. Enfissi L, Bianchi ML, Galbiati E, Saraifoger S, Arban D, Moretti E, Giunta A. Osteoporosis in cystic fibrosis: calcifediol therapy increases bone mineral density. *Pediatr Pulmonol.* 2001; 32: (Suppl.): 334.
 65. Saggese G, Bertelloni S, Baroncelli GI, Perri G, Calderazzi A. Mineral metabolism and calcitriol therapy in idiopathic juvenile osteoporosis. *Am J Dis Child.* 1991; 145: 457-62.
 66. Maasalu K, Haviko T, Martson A. Treatment of children with osteogenesis imperfecta in Estonia. *Acta Paediatr.* 2003; 92: 452-5.
 67. Perez-Duenas B, Cambra J, Vilaseca MA, Lambruschini N, Campistol J, Camacho JA. New approach to osteopenia in phenylketonuric patients. *Acta Paediatr.* 2002; 91: 899-904.
 68. El-Husseini AA, El-Agroudy AE, El-Sayed MF, Sobh MA, Ghoneim MA. Treatment of osteopenia and osteoporosis in renal transplanted children and adolescents. *Pediatr Transplant.* 2004; 8: 357-61.
 69. Choudhary S, Agarwal I, Seshadri MS. Calcium and vitamin D for osteoprotection in children with new-onset nephrotic syndrome treated with steroids: a prospective, randomized, controlled, interventional study. *Pediatr Nephrol.* 2014; 29: 1025-32.
 70. Bianchi ML, Morandi L, Andreucci E, Vai S, Frasukiewicz J, Cottafava R. Low bone density and bone metabolism alterations in Duchenne muscular dystrophy: response to calcium and vitamin D treatment. *Osteoporos Int.* 2011; 22: 529-39.
 71. Menon B, Harinarayan CV. The effect of antiepileptic drug therapy on serum 25-hydroxyvitamin D and parameters of calcium and bone metabolism - a longitudinal study. *Seizure.* 2010; 19: 153-8.
 72. Shellhaas RA, Joshi SM. Vitamin D and bone health among children with epilepsy. *Pediatr Neurol.* 2010; 42: 385-93.
 73. Nettekoven S, Ströhle A, Trunz B, Wolters M, Hoffmann S, Horn R, vSteinert M, Brabant G, Lichtinghagen R, Welkoborsky HJ, Tuxhorn I, Hahn A. Effects of antiepileptic drug therapy on vitamin D status and biochemical markers of bone turnover in children with epilepsy. *Eur J Pediatr.* 2008; 167: 1369-77.
 74. Fong CY, Mallick AA, Burren CP, Patel JS. Evaluation and management of bone health in children with epilepsy on long-term antiepileptic drugs: United Kingdom survey of paediatric neurologists. *Eur J Paediatr Neurol.* 2011; 15: 417-23.
 75. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, Lamb MM, Flegal KM. Prevalence of high body mass index in US children and adolescents, 2007-2008. *JAMA.* 2010; 303: 242-9.
 76. Rodríguez-Rodríguez E, Navia-Lombán B, López-Sobaler AM, Ortega RM. Associations between abdominal fat and body mass index on vitamin D status in a group of Spanish schoolchildren. *Eur J Clin Nutr.* 2010; 64: 461-7.
 77. Lagunova Z, Porojnicu AC, Lindberg FA, Aksnes L, Moan J. Vitamin D status in Norwegian children and adolescents with excess body weight. *Pediatr Diabetes.* 2011; 12: 120-6.
 78. Alemzadeh R, Kichler J, Babar G, Calhoun M. Hypovitaminosis D in obese children and adolescents: relationship with adiposity, insulin sensitivity, ethnicity, and season. *Metabolism.* 2008; 57: 183-91.
 79. Smotkin-Tangorra M, Purushothaman R, Gupta A, Nejati G, Anhalt H, Ten S. Prevalence of vitamin D insufficiency in obese children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2007; 20: 817-23.
 80. Kelly A, Brooks LJ, Dougherty S, Carlow DC, Zemel BS. A cross-sectional study of vitamin D and insulin resistance in children. *Arch Dis Child.* 2011; 96: 447-52.
 81. Olson ML, Maalouf NM, Oden JD, White PC, Hutchison MR. Vitamin D deficiency in obese children and its relationship to glucose homeostasis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97: 279-85.
 82. Reinehr T, de Sousa G, Alexy U, Kersting M, Andler W. Vitamin D status and parathyroid hormone in obese children before and after weight loss. *Eur J Endocrinol.* 2007; 157: 225-32.
 83. Valkama S, Holmlund-Suila E, Enlund-Cerullo M, Rosendahl J, Hauta-Alus H, Helve O, et al. No Severe Hypercalcemia with Daily Vitamin D3 Supplementation of up to 30 µg during the First Year of Life. *Horm Res Paediatr.* 2017; 88: 147-54.
 84. Vogiatzi MG, Jacobson-Dickman E, DeBoer MD; Drugs, and Therapeutics Committee of The Pediatric Endocrine Society. Vitamin D supplementation and risk of toxicity in pediatrics: a review of current literature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99: 1132-41.

Terapia farmacologica: antiriassorbitivi e anabolici

Osteoporosis in children: antiresorptive and anabolic therapy

V. Braga

Centro Osteoporosi ULSS 9 Verona

SUMMARY

The aim of this study is to perform an upgrade of the anti-resorptive and anabolic therapy to treat pediatric osteoporosis.

Bisphosphonates (BP) are to date the first line therapy, and the most frequently administered are intravenous BP such as Pamidronate and Neridronate acid. The controlled trials in children showed increases of bone density (BMD) and in vertebral height due to vertebral bodies reshaping, and a decrease in fracture risk.

Denosumab (anti-RANKL antibody) represents an attractive option for its proven efficacy in adult with osteoporosis and also for its convenient route of administration. Despite from BP, the effect of Denosumab on bone turnover after drug discontinuation is rapidly reversible. The few results obtained with its use in pediatric patients, suggests benefits in decreasing bone turnover, increasing BMD and preventing certain skeletal neoplasms.

Many forms of osteoporosis in childhood that are characterized by low turnover (for example, osteoporosis due to neuromuscular disorders and glucocorticoid exposure), would preferentially benefit from osteoanabolic therapy. Teriparatide significantly reduces in adults the risk of vertebral and non-vertebral fractures and appears an option of considerable interest for children post-epiphyseal fusion, particularly in osteoporosis due to Duchenne muscular dystrophy (DMD). It should be noted that Teriparatide appeared much less effective when administered following bisphosphonates. Romosozumab (anti-sclerostin antibody) could be a novel therapy because is a bone formation stimulator. Its positive effects have been reported in animal models mimicking human bone disorders where bone formation is suppressed. In pediatric condition will need also consider that this therapy has a short duration effect. Overall anabolic therapy needs further study in children on their effects on fracture risk reduction and after treatment discontinuation.

Reumatismo, 2018; 70 (S1): 58-64

■ PREMESSA

L'osteoporosi pediatrica a seconda delle cause si suddivide tipicamente in primaria di cui il prototipo è l'osteogenesi imperfetta (OI), e secondaria, in particolare l'osteoporosi cortisonica e l'osteoporosi associata a patologie endocrine, metaboliche, neuromuscolari e iatrogene (1, 2).

■ TERAPIA ANTIRIASSORBITIVA

I bisfosfonati (BP) sono i farmaci sinora più utilizzati nell'osteogenesi imperfetta (OI) e nell'osteoporosi pediatrica secondaria, e sono indicati nei bambini con una storia di fratture atraumatiche (3, 4).

Recentemente è stato sviluppato Denosumab, un anticorpo monoclonale anti RANKL che, sia per la dimostrata efficacia

negli adulti affetti da osteoporosi che per la conveniente via di somministrazione e per il favorevole profilo di sicurezza, si propone come nuova possibilità terapeutica nell'osteoporosi pediatrica (2).

■ BISFOSFONATI

È disponibile un'ampia letteratura sull'efficacia dei bisfosfonati, costituita soprattutto da studi osservazionali. Infatti a causa di problemi etici e logistici legati all'arruolamento dei pazienti, gli studi controllati sono pochi, e così pure gli studi sulla valutazione della riduzione del rischio delle fratture specialmente per il numero limitato di soggetti reclutati (2).

Nei bambini affetti da osteogenesi imperfetta nelle forme da moderate a severe, la

Indirizzo per la corrispondenza:
Vania Braga
E-mail: vania.braga971@gmail.com

terapia standard è quella con BP che si sono dimostrati in grado non solo di aumentare la massa ossea (BMD) ma anche di influenzare positivamente l'accrescimento (5-7). Il Pamidronato somministrato per via endovenosa (IV) è stato il bisfosfonato più largamente utilizzato alla fine degli anni '90 nei bambini affetti da OI di grado moderato e severo. Il suo impiego ha consentito incrementi significativi della massa ossea stimolando il rimodellamento osseo dei corpi vertebrali attraverso la formazione di osso encondrale, nonché una riduzione efficace della sintomatologia dolorosa consentendo così ai bambini la ripresa della mobilità e la possibilità di acquisire e di mantenere la posizione seduta (5). Successivamente sono stati impiegati altri bisfosfonati, lo Zoledronato IV che ha mostrato effetti analoghi al Pamidronato IV (8). In aggiunta in uno studio Italiano randomizzato controllato condotto su una popolazione di bambini affetti da OI è stato utilizzato Neridronato IV, bisfosfonato di potenza simile al Pamidronato (6). Il trattamento con Neridronato ha consentito già dopo un anno di terapia, incrementi della massa ossea (BMD) a livello sia della colonna che del femore, significativamente superiori a quelli osservati nel gruppo di controllo (6). Il confronto tra il numero di fratture precedenti il trattamento e quelle registrate durante due anni di terapia evidenziava un calo significativo di circa il 50% dell'incidenza di frattura. Pertanto sulla base di questi dati, le autorità sanitarie italiane hanno registrato il Neridronato per il trattamento dei pazienti con OI. È stato dibattuto a lungo sull'utilizzo dei bisfosfonati somministrati per via infusiva o per via orale (Alendronato, Risedronato). In generale dai dati degli studi risultano incrementi della BMD con tutti i bisfosfonati sia nei bambini affetti da OI che in quelli con osteoporosi secondaria (3, 4, 9-11). I risultati non sono altrettanto consistenti se si confrontano gli studi sulla riduzione del rischio di frattura, dove i dati propendono a favore dei bisfosfonati impiegati per via IV come terapia di prima linea sia nell'OI (3) che nell'osteoporosi secondaria (4). È difficile peraltro stimare la superiorità o la

maggior efficacia tra farmaci sulla base di pochi studi controllati e di una campionatura inadeguata.

Relativamente alla durata del trattamento con BP, da tutti i lavori condotti sui bambini affetti da OI emerge l'utilità di proseguire la terapia fino al raggiungimento della statura finale in tutti quei soggetti che abbiano fattori di rischio permanenti o persistenti. Dopo la sospensione dei bisfosfonati nei bambini affetti da OI, in maniera non sorprendente si sono registrate fratture metafisarie all'interfaccia tra osso trattato e osso non trattato (12). Le linee guida più recenti raccomandano di trattare con BP per un periodo minimo di due anni, che risulta essere il tempo necessario per conseguire i massimi benefici dalla terapia, e comunque fino al raggiungimento di un quadro clinico stabile, caratterizzato da assenza del dolore e di nuove fratture vertebrali e non vertebrali, nonché dal raggiungimento di valori di BMD accettabili per l'età. Dopodiché è opportuno stabilire un adeguamento della posologia dei bisfosfonati per evitare un ipertrattamento e preservare nel contempo i guadagni clinici ottenuti (13).

Il profilo di sicurezza dei BP somministrati nei bambini risulta globalmente favorevole. I più frequenti effetti associati alla terapia con BP sia per IV che per os sono riconducibili alla cosiddetta "acute phase response" comprendenti la comparsa di febbre, mialgie e artralgie diffuse, senso di malessere e nausea che possono insorgere dalle 24 alle 72 ore generalmente dopo la prima somministrazione del farmaco, e non alle somministrazioni successive (6). La risoluzione di tutti questi sintomi è spontanea e comunque se risultasse di grado moderato può essere controllata mediante la somministrazione di antiinfiammatori o di cortisonici. È stata descritta frequentemente anche la comparsa di ipocalcemia asintomatica 1-3 giorni dopo l'infusione, che si può attenuare riducendo la dose iniziale del farmaco (14). Gli eventi avversi più gravi riportati negli adulti (uveiti, ulcere orali trombocitopenia), in realtà nei bambini sono risultati rari.

Nel lungo termine non sono stati descritti casi di osteonecrosi della mandibola (ONJ) in 350

bambini affetti da OI, seguiti nel tempo con le procedure dentali regolari (15). Nonostante ciò sono state pubblicate comunque delle raccomandazioni sull'adozione di misure di prevenzione e di igiene dentaria (16).

Le fratture atipiche femorali in regione sub trocanterica in corso di BP sono risultate rare sia negli adulti che nei bambini. In realtà nei pazienti affetti da OI le fratture subtrocanteriche e diafisarie sono tipiche. In ogni caso fratture non ci sono dati sulla frequenza di queste fratture né sui bambini in trattamento con BP nel lungo termine, né sui bambini che non sono in terapia con BP (17).

■ DENOSUMAB

Più recentemente, tra le terapie emergenti il Denosumab si inserisce come possibilità terapeutica in fase esplorativa nell'osteoporosi pediatrica. Questo anticorpo monoclonale attraverso l'inibizione del RANKL previene l'attivazione del RANK e di conseguenza inibisce il riassorbimento osseo.

Un esteso studio randomizzato controllato condotto sulle pazienti in menopausa affette da osteoporosi, ha evidenziato che il farmaco somministrato sottocute ogni 6 mesi si è dimostrato in grado di ridurre in maniera significativa rispetto al placebo le fratture vertebrali, non vertebrali e femorali, senza la comparsa di effetti collaterali (18). Anche se le evidenze emerse dagli studi sugli adulti mostrano le premesse per cui il Denosumab possa risultare altrettanto efficace nel diminuire il turnover dell'osso e aumentare la densità ossea anche nell'osteoporosi pediatrica, in realtà i dati relativi ai bambini risultano ancora limitati a dei case reports o a piccoli numeri di pazienti (19).

Denosumab è stato impiegato ad uso compassionevole nei bambini con forme di OI non responsive ai bisfosfonati IV. Uno studio condotto in aperto ha evidenziato che Denosumab somministrato per un anno (1 mg/kg ogni 3 mesi) è stato in grado di aumentare i valori di BMD in pazienti affetti da vari tipi di OI, senza tuttavia alcun vantaggio sulla mobilità o sul dolore (20). Inoltre non è ancora stata definita la dose ottimale e la frequenza di somministrazione del farmaco necessarie per mantenere

l'inibizione degli osteoclasti, e attualmente non ci sono ancora studi controllati e dati a lungo termine relativi all'efficacia e alla sicurezza del farmaco, anche se fino ad oggi non sono stati riportati casi di ONJ nei bambini (19).

Diversamente dai BP, gli effetti del Denosumab sono rapidamente reversibili dopo la sospensione del trattamento. La sospensione del farmaco nelle donne in menopausa comporta il rebound dei markers sia di riassorbimento che della neoformazione ossea fino al 50% dei livelli osservati al basale. Anche nei bambini è stato osservato un fenomeno simile con alcune differenze: la risalita del turnover osseo risulta più accentuata, di durata inferiore e più comunemente associata a ipercalcemia, necessitando dell'impiego dei BP per controllare i livelli del calcio (21). Questo rebound esplosivo potrebbe spiegarsi col fatto che il turnover basale nei bambini risulta più elevato che negli adulti oppure al fatto che in alcune patologie il turnover osseo è caratteristicamente più elevato (22).

Nei bambini in terapia con bisfosfonati dopo ogni dose di farmaco grazie all'inibizione temporanea dell'attività dell'epifisi, si formano delle bande metafisarie visibili a livello radiologico, verosimilmente dovute alla cartilagine calcificata. Anche il Denosumab una volta somministrato, produce questo tipo di effetto caratterizzato da dense bande sclerotiche che scompaiono dopo la sospensione del farmaco (23).

La reversibilità del turnover dell'osso conseguente all'interruzione del Denosumab potrebbe comportare la perdita degli effetti terapeutici con possibile aumento del rischio fratturativo, per cui è stato proposto di somministrare BP prima o dopo Denosumab per mitigare questi effetti (21).

Il Denosumab attraverso la diminuzione del turnover dell'osso, può risultare efficace nel controllare patologie scheletriche benigne nei bambini, nonché nel prevenire la crescita di alcune neoplasie (giant cell tumor), probabilmente attraverso un effetto citostatico piuttosto che citotossico, dal momento che la sospensione del farmaco ha comportato in alcuni casi una ricrescita delle lesioni (24).

■ TERAPIA ANABOLICA

Nella popolazione pediatrica esistono diverse forme di osteoporosi a basso turnover, ed è noto che i farmaci antiriassorbitivi rappresentati dai bisfosfonati, tradizionalmente utilizzati per trattare l'osteoporosi, si associano ad una ulteriore riduzione del turnover osseo, accrescendo i timori sulla sicurezza a lungo termine e sull'efficacia di tale terapia. Pertanto è cresciuto l'interesse nei riguardi della terapia anabolica.

Teriparatide rimane un'opzione attraente nei bambini in cui è avvenuta la fusione delle epifisi cioè il passaggio da tessuto mesenchimale a tessuto osseo, (ossificazione), sebbene gli studi sugli adulti abbiano dimostrato che il suo effetto viene attenuato se somministrato dopo BP.

Tra le terapie emergenti Romosozumab (anticorpi anti-sclerostina) rappresenta una notevole possibilità terapeutica, la cui efficacia va valutata mediante appropriati studi clinici sugli effetti a livello della massa ossea e sul rischio di frattura (25).

■ TERIPARATIDE

Attualmente l'unico farmaco anabolico approvato negli adulti per l'osteoporosi è il Teriparatide (TP). Teriparatide è risultato in grado di ridurre significativamente il rischio di fratture vertebrali e non-vertebrali in donne in menopausa osteoporotiche (26), e in un recente studio randomizzato placebo-controllato il farmaco risulta essere efficace anche nei pazienti adulti affetti da OI lieve (tipo I) con incrementi sia della massa ossea che della resistenza scheletrica. L'effetto appare essere inferiore invece nelle forme moderate e severe (tipo III/IV), dove il TP non riduce le fratture riportate (27).

I BP rimangono i farmaci di prima linea nel trattamento dell'OI e il razionale si basa sull'osservazione che i markers del turnover osseo risultano spesso più elevati (22). Tuttavia, la caratteristica fisiopatologica dell'OI di tipo I rimane un'inadeguata sintesi da parte degli osteoblasti del collagene di tipo I associato a un'inadeguata neoformazione ossea. È stato condotto anche uno studio italiano con TP in soggetti adulti in

menopausa affetti da OI di tipo I pretrattati con Neridronato per via endovenosa (28). La risposta al trattamento con TP è risultata positiva in quanto si sono osservati elevati incrementi di PINP, indice di neoformazione del tessuto osseo, associati ad aumenti della massa ossea.

Dopo decenni di terapia con antiriassorbitivi in particolare BP per via endovenosa, anche la terapia anabolica potrebbe rivestire un ruolo di interesse nell'osteoporosi pediatrica (25). Infatti esistono numerose forme di osteoporosi a basso turnover secondarie alla terapia cortisonica o a patologie neuromuscolari croniche severe. È noto che i farmaci antiriassorbitivi rappresentati dai bisfosfonati, tradizionalmente utilizzati per trattare l'osteoporosi, si associano ad una ulteriore riduzione del turnover osseo, accrescendo i timori sulla sicurezza a lungo termine e sull'efficacia di tale terapia. Pertanto è cresciuto l'interesse nei riguardi della terapia anabolica.

Anche se Teriparatide non risulta approvato nei pazienti pediatrici e rimangono perplessità riguardo il suo utilizzo nei soggetti con epifisi non saldate, gli studi preclinici sui modelli murini (29) e quelli sull'uomo supportano l'idea di studiare l'impiego dell'ormone nel trattamento dell'osteoporosi associata alla distrofia muscolare di Duchenne (DMD), una patologia, dove le fratture vertebrali e non vertebrali sono frequenti al punto da compromettere, anche in maniera permanente la deambulazione (30). Recentemente è stato riportato il caso di un ragazzo di 20 anni affetto da DMD e da osteoporosi complicata da crolli vertebrali, in cui dopo sei mesi di terapia con Teriparatide si è osservato un significativo miglioramento sia dei valori densitometrici a livello della colonna lombare che della qualità di vita, grazie alla completa risoluzione della sintomatologia dolorosa al rachide (31).

Tuttavia Teriparatide non andrebbe somministrato nei giovani soggetti fratturati che siano già stati trattati in precedenza con BP, in quanto gli studi hanno dimostrato che l'effetto dell'ormone sull'osso nella popolazione adulta pretrattata con bisfosfonati, appare in parte limitato (28, 32).

■ ROMOSUZUMAB

La sclerostina prodotta principalmente dagli osteociti, è un regolatore in senso negativo della massa ossea che attraverso l'inibizione del sistema Wnt-beta catenina, inibisce l'osteoblastogenesi e la neoformazione ossea a livello degli osteoblasti. La sclerostina tuttavia può essere bloccata farmacologicamente dagli anticorpi antisclerostina (Romosozumab), che somministrati mensilmente per via sottocutanea, si sono rivelati negli studi sugli adulti un modello di potente stimolazione dell'osso, e pertanto potrebbero essere utilizzati in futuro nelle condizioni di osteoporosi pediatrica caratterizzate da ridotto turnover come l'osteoporosi cortisonica o nell'osteoporosi da disfunzione degli osteoblasti. Dalle evidenze scientifiche infatti derivano dati incoraggianti che evidenziano come pochi giorni dopo la somministrazione di questi anticorpi, si osservi la stimolazione della neoformazione e nel contempo l'inibizione del riassorbimento ossei, con il risultato di rapidi incrementi densitometrici ottenuti a livello sia della colonna che del femore (33).

I risultati relativi all'efficacia sulle fratture hanno evidenziato che gli anticorpi antisclerostina nell'osteoporosi postmenopausale, già nel primo anno di terapia si associano a una notevole riduzione dell'incidenza delle fratture vertebrali pari al 73% (34).

Un aspetto da considerare durante l'utilizzo del Romosozumab in pediatria è che il farmaco potrebbe essere utilizzato come terapia anabolica di tipo transitorio, cosiddetta short-acting. Romosozumab ha dimostrato negli studi sugli adulti una durata d'azione estremamente rapida. Pur continuando le somministrazioni del farmaco, si è osservato che, dopo la prima iniezione

sottocutanea, la neoformazione ossea ritorna nel giro di sei mesi ai livelli basali, e l'iniezione successiva del farmaco sembra avere un effetto minore della prima sulla neoformazione (34). Una volta cessato lo stimolo neoformativo, si assiste pertanto a una rapida perdita di massa ossea come osservato sia nel modello murino (35) che negli studi clinici condotti nell'osteoporosi menopausale (36). Pertanto potrebbe risultare vantaggioso bloccare il guadagno ottenuto con Romosozumab in termini di massa ossea mediante un trattamento sequenziale con inibitori del riassorbimento (34).

Il trattamento con anticorpi antisclerostina potrebbe trovare utile impiego anche in particolari forme di OI, dove la causa deriva da una mutazione genetica in uno dei due geni che codificano per il collagene di tipo I (37). È stato osservato tuttavia che nei bambini con questa mutazione, i livelli circolanti di sclerostina risultano comunque nella norma (38). Le anomalie del collagene di tipo I non sembrano influenzare il pathway Wnt, tuttavia è verosimile che ad essere alterata sia invece la funzione degli osteoblasti, fornendo pertanto il presupposto logico all'utilizzo di una terapia anabolica come il Romosozumab in grado di inibire la sclerostina. Attualmente non vi sono evidenze cliniche con questo tipo di trattamento nei bambini affetti da OI, ma solo sperimentazioni condotte su diversi modelli murini con osteoporosi di grado lieve, dove il farmaco tuttavia si è dimostrato in grado di aumentare sia la massa ossea che la resistenza scheletrica (39). Sono necessari dunque studi clinici nella popolazione pediatrica per valutare l'efficacia di questo farmaco sulla massa ossea ma anche sull'incidenza di frattura.

RIASSUNTO

L'osteoporosi pediatrica a seconda delle cause si suddivide tipicamente in primaria, di cui il prototipo è l'osteogenesi imperfetta (OI), e secondaria comprendente in particolare l'osteoporosi cortisonica e l'osteoporosi associata a patologie endocrine metaboliche, neuromuscolari e iatrogene. I Bisfosfonati (BP) sono i farmaci sinora più utilizzati in tutte queste forme di osteoporosi. Nei bambini affetti da osteogenesi imperfetta la terapia standard è quella con BP somministrati per via endovenosa (iv), che si sono dimostrati in grado sia di aumentare la massa ossea che di influenzare positivamente l'accrescimento, e risultati altrettanto consistenti si sono osservati anche sulla riduzione del rischio di frattura.

Recentemente è stato impiegato Denosumab (anticorpo anti RANKL) ad uso compassionevole nei bambini con forme di OI non responsive ai BP iv. Le evidenze emerse dagli studi sugli adulti suggeriscono che vi siano le premesse sull'efficacia di questo farmaco nel diminuire il turnover dell'osso ed aumentare la densità ossea. In generale i dati ottenuti con Denosumab in pediatria anche se favorevoli, sono limitati a dei case reports o a piccoli numeri di pazienti. Non è ancora definita la dose ottimale del farmaco e la frequenza di somministrazione necessarie per mantenere l'inibizione degli osteoclasti. Denosumab potrebbe essere impiegato nel prevenire la crescita di alcune neoplasie (giant cell tumor) dove è elevata l'espressione del RANKL, e nel controllare alcune patologie scheletriche benigne (displasia fibrosa). Nei bambini esistono anche forme di osteoporosi a basso turnover, ed è noto che i farmaci antiassorbitivi rappresentati dai bisfosfonati, tradizionalmente utilizzati per trattare l'osteoporosi, si associano ad una ulteriore riduzione del turnover osseo, accrescendo i timori sulla sicurezza a lungo termine e sull'efficacia di tale terapia. Pertanto è cresciuto nel tempo l'interesse nei riguardi della terapia anabolica.

Teriparatide rimane un'opzione attraente nei pazienti pediatrici in cui è avvenuta la fusione delle epifisi. Teoricamente Teriparatide trova l'indicazione principale nell'osteoporosi associata alla distrofia muscolare di Duchenne, in cui la deambulazione è fortemente compromessa e sono frequenti le fratture. Gli studi sugli adulti tuttavia hanno dimostrato che il suo effetto viene mascherato quando viene somministrato nei pazienti trattati in precedenza con BP. Tra le terapie emergenti Romosozumab (anticorpi anti-sclerostina) si pone come un'ulteriore possibilità terapeutica di tipo anabolico, in particolare in tutte le condizioni caratterizzate da ridotto turnover osseo come l'osteoporosi cortisonica o in alcune forme di OI, caratterizzate da disfunzione degli osteoblasti. Allo stato attuale non vi sono evidenze cliniche nei bambini con questo tipo di trattamento, tuttavia negli studi condotti su modelli murini si sono osservati con Romosozumab aumenti significativi sia della massa ossea che della resistenza scheletrica. Pertanto sono necessari ulteriori studi per valutarne gli effetti sulla riduzione del rischio di frattura e dopo la sospensione della terapia nella popolazione pediatrica.

Parole chiave: Osteoporosi; Bambini; Bisfosfonati; Denosumab; Terapia Anabolica; Teriparatide; Anticorpi anti-sclerostina.

Keywords: *Osteoporosis; Children; Bisphosphonates; Denosumab; Anabolic therapy; Teriparatide; Anti-sclerostin antibody.*

■ BIBLIOGRAFIA

- Makitie O. Causes, mechanisms and management of paediatric osteoporosis. *Nat Rev Rheumatol.* 2013; 9: 465-75.
- Ward LM, Konji VN, Ma J. The management of osteoporosis in children. *Osteoporos Int.* 2016; 27: 2147-79.
- Dwan K, Phillipi CA, Steiner RD, Basel D. Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 7: CD005088.
- Ward L, Tricco AC, Phuong P, Cranney A, Barrowman N, Gaboury I, Rauch F, Tugwell P, Moher D. Bisphosphonate therapy for children and adolescents with secondary osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; 7: CD005324.
- Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H, Chabot G, Lanoue G, Travers R. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *New Engl J Med.* 1998; 339: 947-52.
- Gatti D, Antoniazzi F, Prizzi R, Braga V, Rossini M, Tatò L, Viapiana O, Adami S. Intravenous neridronate in children with osteogenesis imperfecta: a randomized controlled study. *J Bone Miner Res.* 2005; 20: 758-63.
- Antoniazzi F, Zamboni G, Lauriola S, Donadi L, Adami S, Tatò L. Early bisphosphonate treatment in infants with severe osteogenesis imperfecta. *J Pediatr.* 2006; 149: 174-79.
- Barros ER, Saraiva GL, de Oliveira TP, Lazaretti-Castro M. Safety and efficacy of a 1-year treatment with zoledronic acid compared with pamidronate in children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2012; 25: 485-91.
- Ward LM, Rauch F, Whyte MP. Alendronate for the treatment of pediatric osteogenesis imperfecta: a randomized placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96: 355-64.
- Bishop N, Adami S, Ahmed SF, Anton J, Arundel P, Burren CP, Devogelaer JP, Hangartner T, Hosszu E, Lane JM, Lorenc R, Makitie O, Munns CF, Paredes A, Pavlov H, Plotkin H, Raggio CL, Reyes ML, Shoenau E, Semler O, Silience DO, Steiner RD. Risedronate in children with osteogenesis imperfecta: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2013; 382: 1424-32.
- Bianchi ML, Colombo C, Assael BM, et al. Treatment of low bone density in young people with cystic fibrosis: a multicentre, prospective, open-label observational study of calcium and calcifediol followed by a randomised placebo-controlled trial of alendronate. *Lancet Respir Med.* 2013; 1: 377-85.
- Rauch F, Cornibert S, Cheung M, Glorieux F. Long-bone changes after pamidronate discontinuation in children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *Bone.* 2007; 40: 821-27.

13. Palomo T, Fassier F, Ouellet J, Sato A, Montpetit K, Glorieux FH, Rauch F. Intravenous bisphosphonate therapy of young children with osteogenesis imperfecta: skeletal findings during follow-up throughout the growing years. *J Bone Miner Res.* 2015; 30: 2150-57.
14. Munns CF, Rauch F, Travers R, Glorieux FH. Effects of intravenous pamidronate treatment in infants with osteogenesis imperfecta: clinical and histomorphometric outcome. *J Bone Miner Res.* 2005; 20: 1235-43.
15. Malmgren B, Astrom E, Soderhall S. No osteonecrosis in jaws of young patients with osteogenesis imperfecta treated with bisphosphonates. *J Oral Pathol Med.* 2008; 37: 196-200.
16. Bhatt RN, RHibbert SA, Munns CF. The use of bisphosphonates in children: review of the literature and guidelines for dental management. *Aust Dent J.* 2014; 59: 9-19.
17. Hegazy A, Kenawey M, Sochett E, Tile L, Cheung AM, Howard AW. Unusual femur stress fractures in children with osteogenesis imperfecta and intramedullary rods on long-term intravenous pamidronate therapy. *J Pediatr Orthop.* 2016; 36: 757-61.
18. Dempster DW, Lambing CL, Kostenuik PJ, Grauer A. Role of RANK ligand and denosumab, a targeted RANK ligand inhibitor, in bone health and osteoporosis: a review of pre-clinical and clinical data. *Clin Ther.* 2012; 34: 521-36.
19. Boyce AM. Denosumab: an emerging therapy in pediatric bone disorders. *Current osteoporosis reports.* 2017; 15: 283-292.
20. Hoyer-Kuhn H, Semler O, Schoenau E. Effect of denosumab on the growing skeleton in osteogenesis imperfecta. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99: 3954-5.
21. Koldkjaer Solling AS, Harslof T, Kaal A, Rejnmark L, Langdahl B. Hypercalcemia after discontinuation of long-term denosumab treatment. *Osteoporos Int.* 2016; 27: 2383-6.
22. Braga V, Gatti D, Rossini M, Colapietro F, Battaglia E, Viapiana O, Adami S. Bone turnover markers patients with osteogenesis imperfecta. *Bone.* 2004; 34: 1013-16.
23. Kobayashi E, Setsu N. Osteosclerosis induced by denosumab. *Lancet.* 2015; 385: 539.
24. Karras NA, Polgreen LE, Ogilvie C, Manivel JC, Skubitiz KM, Lipsitz E. Denosumab treatment of metastatic giant-cell tumor of bone in a 10-year-old girl. *J Clin Oncol.* 2013; 31: e200-e202.
25. Ward LM, Rauch F. Anabolic therapy for treatment of osteoporosis in childhood. *Current Osteoporosis Reports.* 2018; 16: 269-76.
26. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY. Effect of parathyroid hormone 1-34 on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2001; 344: 1434-41.
27. Orwoll ES, Shapiro J, Veith S. Evaluation of teriparatide treatment in adults with osteogenesis imperfecta. *J Clin Invest.* 2014; 124: 491-8.
28. Gatti D, Rossini M, Viapiana O, Povino MR, Liuzza S, Fracassi E, Idolazzi L, Adami S. Teriparatide treatment in adult patients with osteogenesis imperfecta. *Cacif Tissue Int.* 2013; 93: 448-52.
29. Gray SK, McGee-Lawrence ME, Sanders JL, Condon KW, Tsai CJ, Donaue SW. Black bear parathyroid hormone has greater anabolic effects on trabecular bone in dystrophin-deficient mice than in a wild type mice. *Bone.* 2012; 51: 578-85.
30. Ma J, McMillan HJ, Karaguzel G, Goodin C, Wasson J, Matzinger MA. The time and determinants of first fractures in boys with Duchenne muscular dystrophy. *Osteoporos Int.* 2017; 28: 597-608.
31. Catalano A, Vita GL, Russo M, Vita G, Lasco A, Morabito N. Effect of teriparatide on bone mineral density and quality of life in Duchenne muscular dystrophy related osteoporosis: a case report. *Osteoporos Int.* 2016; 27: 3655-9.
32. Obermayer-Pietsch BM, Marin F, McCloskey EV, Hadji P, Farrerons J, Boonen S. Effects of two years of daily teriparatide treatment on BMD in postmenopausal women with severe osteoporosis with and without prior antiresorptive treatment. *J Miner Res.* 2008; 23: 1591-600.
33. Mc Clung MR, Grauer A, Boonen S, Bolognese MA, Brown JP, Diez-Perez A. Romosozumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2016; 375: 1532-43.
34. Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, Binkley N, Czerwinski E, Ferrari S. Romosozumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2016; 375: 1532-43.
35. Perosky JE, Khoury BM, Jenks TN, Ward FS, Cortright K, Meyer B. Single dose of bisphosphonate preserves gains in bone mass following cessation of sclerostin antibody in *Brtl*/+ osteogenesis imperfecta model. *Bone.* 2016; 93: 79-85.
36. Recknor CP, Recker RR, Benson CT, Robins DA, Chiang AY, Alam J. The effect of discontinuing treatment of blosozumab: follow-up results of a phase 2 randomized clinical trial in postmenopausal women with low bone mineral density. *J Miner Res.* 2015; 30: 1717-25.
37. Trejo P, Rauch F. Osteogenesis imperfecta in children and adolescents-new developments in diagnosis and treatment. *Osteoporos Int.* 2016; 27: 3427-37.
38. Palomo T, Glorieux FH, Rauch F. Circulating sclerostin in children and young adults with heritable bone disorders. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99: 920-5.
39. Grafe I, Alexander S, Yang T, Lietman C, Homan EP, Munivez E. Sclerostin antibody treatment improves the bone phenotype of *Crtap*^{-/-} Mice, a model of recessive osteogenesis imperfecta. *J Miner Res.* 2016; 31: 1030-40.

Attività fisica e riabilitazione

Physical activity and rehabilitation in children

A. Moretti, W. Ilardi, E. Siani, F. Zanfardino, G. Iolascon

*Dipartimento Multidisciplinare di Specialità Medico-Chirurgiche e Odontoiatriche,
Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli"*

SUMMARY

Physical activity is one of the most effective strategies to facilitate the achievement of an adequate bone peak, the maintenance of qualitative and quantitative properties of bone tissue for functional needs, as well as therapeutic option for pediatric osteoporosis. However, the term physical activity is generic and includes daily life activities as well as sports. The osteogenic effect of physical activity depends both by muscle contraction and by the impact forces generated during exercise. Physical activities that result in the greatest osteogenic effect are generally those characterized by high loads in short times.

It is important to distinguish two categories of subjects with pediatric osteoporosis, regardless its pathogenesis: children who have low bone mass without fragility fractures, and children presenting osteoporotic fractures. In the first case, the rehabilitation plan will be based on a modulation of the physical activity or sport aiming to increase the bone quantity and quality or limit the bone loss when other factors, including pharmacological treatments detrimental for bone health, may hinder those benefits.

On the other hand, in the case of a child who has already reported one or more fragility fractures, the rehabilitative intervention requires the formulation of an Individual Rehabilitation Project, which will take into account both the skeletal fragility and any other complications due to fracture. This intervention will therefore be based on specific therapeutic exercise aiming not only to improve the bone quality and quantity, but above all to increase the functional performance and quality of life of osteoporotic children.

Reumatismo, 2018; 70 (S1): 65-75

■ INTRODUZIONE

Durante l'accrescimento, le ossa modificano la propria forma e struttura per meglio rispondere alle esigenze meccaniche e biologiche dell'organismo. Tali modifiche riflettono l'interazione tra geni, carico biomeccanico, milieu ormonale, fattori nutrizionali e condizione di salute generale. L'accrescimento scheletrico procede attraverso meccanismi per gran parte correlati al corredo genetico, incluse le caratteristiche proprie della specie. Nell'uomo, lo sviluppo dello scheletro appendicolare risulta predominante prima della pubertà dopodiché si assiste, sotto l'influenza degli steroidi sessuali, ad una crescita maggiore dello scheletro assile (1). Così come la geometria e la taglia dell'osso, circa il 70-80% della densità ossea è geneticamen-

te determinato, mentre la rimanente parte dipende da fattori ambientali ed abitudini di vita, come quelle alimentari, incluso l'apporto nutrizionale di calcio e vitamina D, e il livello di attività fisica (2).

È stato ipotizzato che già durante la vita intrauterina, i fattori meccanici possano modificare in qualche modo lo sviluppo dell'embrione. Secondo questa ipotesi (3), quando i carichi meccanici superano determinati limiti (set-point del meccano stato), si genera una deformazione strutturale che induce neoapposizione ossea, ripristinando così la competenza meccanica della struttura. Tali modifiche giocano un ruolo essenziale nel modulare la struttura macroscopica e microscopica dello scheletro del feto e successivamente dell'individuo in accrescimento per meglio rispondere alle esigenze della sopravvivenza (Fig. 1).

Indirizzo per la corrispondenza:
Giovanni Iolascon
E-mail: giovanni.iolascon@unicampania.it;
giovanni.iolascon@gmail.com

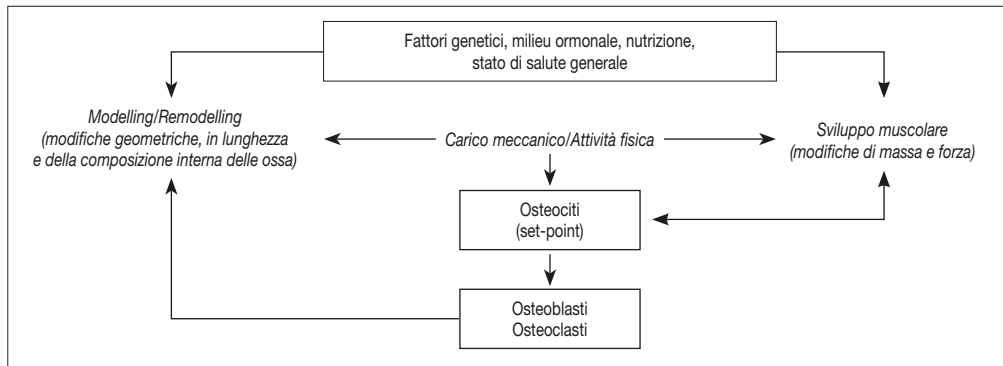


Figura 1 - Modulatori dello sviluppo scheletrico (3).

Durante tutta la fase di accrescimento, a partire dal feto e fino alla maturazione, lo sviluppo dello scheletro e del muscolo procedono appaiati. È presumibile, comunque, che le variazioni dimensionali e strutturali del muscolo possano agire come fattore primario di questo sviluppo coordinato.

Così come per l'adulto, anche durante l'età evolutiva possono comparire condizioni di fragilità scheletrica. Quest'ultima nel bambino può essere causata da fattori principalmente meccanici legati alla forza muscolare (ipostenia, paresi, paralisi) o alle dimensioni dell'osso (alterazioni della crescita dello scheletro con modifiche macro e microarchitetturali), o da fattori non meccanici (ad esempio alterazioni bioumorali o condizioni patologiche intercorrenti). È ovvio che tali fattori possano coesistere ed agire in senso negativo nello stesso individuo. Se consideriamo, per esempio, un'alterazione ormonale sessuale durante il periodo peripuberale, questa causerà sia una modifica architetturale dell'osso per interferenza con le cartilagini di accrescimento sia una fragilità scheletrica per alterazioni quantitative e qualitative del tessuto osseo secondarie all'alterazione ormonale stessa (4, 5).

Nella vita extrauterina due tipologie di forze meccaniche hanno un ruolo importante nella crescita scheletrica: la forza peso (forza di gravità) e la forza meccanica dovuta all'attività muscolare. Dal punto di vista biologico entrambe le forze agiscono su pathway oggi conosciuti solo in parte. Il sistema Wnt/ β -catenine è quello maggior-

mente implicato. Esperimenti su topi hanno dimostrato che l'assenza di carico gravitatorio (topino sostenuto per la coda) influenza negativamente la massa ossea attraverso l'inibizione della suddetta pathway (6).

L'inattività fisica, a tutte le età, è un fattore predisponente al depauperamento muscolo-scheletrico e alla predisposizione allo sviluppo di obesità, anche nel bambino. L'obesità infantile oramai può essere considerata una reale epidemia nel mondo occidentale e industrializzato. Essa può determinare inoltre una significativa riduzione della massa ossea agendo su diverse pathway. Sempre più evidenze dimostrano che citochine e ormoni prodotti nel tessuto adiposo bianco potrebbero giocare un ruolo nel metabolismo osseo (7, 8). Gilsanz et al. hanno peraltro recentemente suggerito che il grasso sottocutaneo ha un ruolo favorevole per la salute dell'osso mentre quello viscerale sembrerebbe avere effetti negativi (9). Sebbene non sia ancora completamente chiarito l'esatto meccanismo fisiopatologico alla base di tali evidenze, sembra che livelli aumentati di leptina in bambini obesi siano associati ad una riduzione dell'osteoprotegerina e ad un aumento dei marker urinari di riassorbimento osseo (10).

Oltre agli acclarati effetti osteogenici dovuti all'interazione di tipo meccanico tra tessuto muscolo-scheletrico e tessuto osseo a partire dalla vita intrauterina, numerose evidenze emerse negli ultimi decenni supportano un ruolo endocrino da parte di questi due tessuti, attraverso la produzione di fattori biochimici (miochine e osteochine),

con un'interazione bidirezionale (11, 12). In particolare, alcune miocchine, quali IL-6, brain-derived neurotrophic factor (BDNF) e irisina, sono state scoperte studiando l'adattamento dell'organismo all'esercizio fisico. Tra le miocchine, comunque, quella meglio studiata è la miostatina, proteina della famiglia TGF- β , che non solo inibisce la crescita e la rigenerazione muscolare, ma modula anche la differenziazione osteoblastica e osteoclastica, con un effetto finale osteolesivo (13). Allo stesso modo, alcune sostanze prodotte dal tessuto osseo (osteochine), quali osteocalcina e sclerostina, agirebbero a loro volta sul tessuto muscolare, con effetti endocrini e paracrini. In particolare, in modelli animali, l'osteocalcina sembra avere sul muscolo un ruolo favorente da un punto di vista energetico. Essa contribuendo all'adattamento muscolare all'esercizio attraverso l'incremento dell'uptake di glucosio e della β -ossidazione degli acidi grassi all'interno dei miociti, determinerebbe un miglioramento dell'endurance muscolare (14).

La sclerostina, invece, potrebbe inibire la crescita delle fibre muscolari attraverso l'inibizione del signaling Wnt, sebbene uno studio sperimentale recente non confermi questa ipotesi (15).

Nonostante appaia chiaro che l'attività fisica ed uno stile di vita attivo e non sedentario siano fattori importanti per una buona salute, in particolare per quella muscoloscheletrica, questi possono e devono agire anche sull'individuo in accrescimento.

Recenti evidenze suggeriscono che l'attività fisica sia una delle strategie più efficaci per il management della fragilità scheletrica in età evolutiva (16, 17).

Inoltre, se si considera che la scarsa quantità di massa ossea maturata durante la pubertà aumenta del 60% il rischio di sviluppare l'osteoporosi in età adulta, l'attività fisica svolta durante l'accrescimento potrebbe avere un peso maggiore della terapia farmacologica prescritta per l'osteoporosi nell'adulto (18).

Bisogna tuttavia considerare che il termine "attività fisica" è generico e comprende dalle comuni attività della vita quotidiana fino alle attività sportive.

L'attività fisica è definita come qualsiasi movimento corporeo prodotto dai muscoli scheletrici che richiede un dispendio energetico. Il termine "attività fisica" non deve essere confuso con "esercizio". L'esercizio fisico è una sottocategoria dell'attività fisica, pianificata, strutturata, ripetitiva e finalizzata a migliorare o mantenere uno o più componenti della forma fisica generale. L'attività fisica comprende l'esercizio fisico e altre attività che implicano il movimento del corpo anche se come parte delle attività della vita quotidiana, del lavoro e delle attività ricreative. D'altro canto, l'esercizio terapeutico è l'esecuzione sistematica e pianificata di movimenti corporei o di esercizi allo scopo di migliorare o ripristinare outcome specifici, quali, ad esempio, la flessibilità, la forza muscolare, la resistenza allo sforzo prolungato (endurance) nonché la capacità di eseguire compiti specifici dell'attività della vita quotidiana (outcome task-oriented) (19).

■ TIPOLOGIA DI CARICO MECCANICO CON POTENZIALE OSTEOGENICO

Il potenziale osteogenico di una particolare attività fisica è legato alla grandezza e alle altre caratteristiche del carico applicato. Le attività che mostrano avere il più grande effetto osteogenico sono quelle caratterizzate da un ampio carico applicato in un piccolo intervallo di tempo. Forze maggiori, prodotte rapidamente attraverso attività quali il saltare, sembrano apportare il maggiore beneficio alla densità ossea nei segmenti scheletrici sottoposti al sovraccarico meccanico. Al contrario, il cammino, attività a basso impatto eseguita in un tempo prolungato, ha uno scarso potenziale osteogenico. La combinazione di quantità di forza e intervallo nel quale questa è applicata definisce, pertanto, l'impatto di una tipologia di attività fisica sullo scheletro (18).

Dal punto di vista biomeccanico l'attività fisica, al fine di ottenere un adeguato effetto osteogenico, deve produrre una quantità di picchi di carico tali da causare deformazioni dell'ordine di 2.000-3.000 microstrain

all'interno dell'osso come dimostrato da studi effettuati su modelli animali (20).

Un carico statico sufficiente a produrre sollecitazioni rientranti nel range di tensione funzionale non ha effetti sul rimodellamento osseo, mentre un carico simile, ma applicato in maniera intermittente per un breve periodo della giornata può essere associato ad un sostanziale aumento della massa ossea (21). Inoltre, l'effetto anabolico del carico meccanico sul tessuto osseo è modulato dalla frequenza di carico. Uno studio sperimentale (22) ha evidenziato che la formazione di osso periostale viene stimolata esponendo l'ulna ad un carico dinamico controllato a frequenze comprese tra 1 e 10 Hz; inoltre la soglia di carico che induce effetti osteogenici diminuisce all'aumentare della frequenza di carico.

I carichi "osteogenici" conseguenti a specifiche attività fisiche possono elicitarne effetti diversi a seconda del segmento scheletrico sul quale vengono applicati. Uno studio condotto su giovani ginnaste ha dimostrato sia un incremento dell'acquisizione della massa ossea sia un miglioramento delle caratteristiche geometriche dell'osso, a livello del collo femorale e del radio distale in coloro che eseguivano questa attività rispetto alle ragazze inattive (23). In particolare, a differenza di quanto riportato per il radio, il miglioramento della resistenza scheletrica a livello del collo femorale era conseguente ad una riduzione del diametro endostale con un ispessimento corticale. Oltretutto questi effetti benefici sulla salute dell'osso a livello del collo femorale e della porzione ultra-distale del radio sembravano persistere anche in seguito alla cessazione dell'attività sportiva. Ciò non sorprende in quanto, in questi siti scheletrici, la geometria ossea risulta essere meno sensibile alle variazioni ormonali post-puberale e gli adattamenti strutturali sono mantenuti nell'età adulta. Al contrario, i tassi di crescita ossea diminuiscono dopo l'interruzione dell'attività nei siti ossei metabolicamente più sensibili, quali la metafisi distale del radio e il rachide lombare. L'attività fisica svolta in giovane età (periodo pre-, peri- e post-puberale), può pertanto produrre, attraverso queste modifiche quantitativa

ve e qualitative dello scheletro, un effetto protettivo persistente almeno per alcuni distretti corporei, riducendo il rischio di frattura da fragilità anche in età adulta. Che il livello di stimolazione meccanica influenzi la densità dell'osso è testimoniato inoltre dalla fisiologica differenza in massa ossea tra l'arto dominante e l'arto non dominante. L'attività sportiva può determinare un incremento di tale differenza, come provato da uno studio condotto su giovani tenniste, nel quale è stata valutata la BMD dell'arto utilizzato per il gioco e di quello non dominante e confrontate entrambe con i valori di BMD di una popolazione di controllo costituita da giovani sane, ma che non praticavano tennis (24). In particolare, le misurazioni sono state effettuate tramite DXA in entrambi gli arti superiori a livello dell'omero prossimale, della diafisi omerale e del radio distale. Per le giocatrici, sono stati rilevati incrementi di massa ossea di oltre 3 volte superiori tra i due arti, a favore dell'arto dominante, rispetto a quanto osservato nei controlli. Inoltre, gli incrementi più significativi si riscontrano nelle giovani atlete con sviluppo puberale corrispondente allo stadio III di Tanner. Sarebbe quindi che i maggiori incrementi di densità si ottengono quando il carico è applicato nel periodo precedente al menarca. In questa fase, infatti, la neoapposizione ossea avviene in maniera consistente sia a livello endostale che periostale, incrementando quindi lo spessore della compatta in maniera significativa. Successivamente, la neoapposizione endostale si riduce progressivamente fino a scomparire alla fine dell'adolescenza per poi addirittura passare ad un riassorbimento endostale nella vita adulta e senile.

■ L'ATTIVITÀ FISICA CONSIGLIATA PER UNA CORRETTA CRESCITA SCHELETRICA

L'attività fisica è un elemento fondamentale per la salute dell'osso anche in età evolutiva. Non è un caso, infatti, che uno stile di vita sedentario abbia ripercussioni negative sull'acquisizione di un'adeguata massa

ossea (bone peak) durante l'accrescimento. Dati osservazionali epidemiologici, dimostrano che nei ragazzi di età compresa tra gli 8 ed i 22 anni, il BMC femorale è inversamente correlato alla quantità di tempo trascorsa davanti alla televisione (25). L'inattività fisica genera alterazioni della struttura e della funzione del muscolo, dell'adipe e dell'osso. È stato dimostrato che, anche senza interventi di ordine nutrizionale, i bambini che partecipano regolarmente ad almeno 3 ore settimanali di attività sportive sono più protetti contro l'accumulo di massa grassa totale e regionale, con un aumento della massa magra e della massa ossea in misura maggiore rispetto ad una popolazione di bambini che non eseguono sport extrascolastici (26). Meno evidenze ci sono sulla migliore tipologia di esercizio che possa avere il maggiore effetto sulla densità dell'osso. Sembra, comunque, che la partecipazione ad alcune tipologie di sport sia in grado di promuovere un incremento della BMD che persisterà anche al termine del periodo di accrescimento del soggetto (27). Uno studio randomizzato ha dimostrato che bambini dai 7 agli 8 anni che eseguivano per sette mesi esercizi che comprendevano l'esecuzione di salti (200-300 salti a settimana), capaci di sviluppare, per ogni gamba, una forza pari a 3,5 volte il peso del soggetto, mostravano un BMC a livello dell'anca e della colonna vertebrale significativamente maggiore rispetto al gruppo di controllo (28).

Un recente RCT, il "FIT FIRST" (Frequent Intense Training-Football, Interval Running and Strength Training), ha valutato gli effetti muscoloscheletrici di un programma strutturato di attività fisica svolto per 10 mesi in un setting scolastico, a cadenza tri-settimanale, della durata di 40 minuti per sessione, in bambini di età compresa tra 8 e 10 anni (29). La popolazione è stata divisa in tre gruppi: un gruppo (SSG, small-sided ball game group) che eseguiva mini partite di calcio, basket o unihockey (definito anche come floorball, una versione indoor dell'hockey su ghiaccio, con pallina), un gruppo (CST, Circuit Strength Training Group) che praticava un training a circuito, che includeva esercizi pliometrici quali sal-

ti, sit-up, piegamenti sulle braccia, ed altri esercizi dinamici e di core stability, e un gruppo controllo che non praticava attività fisica. Gli autori hanno riportato incrementi significativi della aBMD e del BMC total-body, e del BMC degli arti inferiori nei 2 gruppi di trattamento rispetto ai controlli, e miglioramenti significativi della aBMD degli arti inferiori nel gruppo che eseguiva SSG rispetto sia ai controlli sia al gruppo che eseguiva il training a circuito. Entrambe le tipologie di intervento, inoltre, miglioravano in modo significativo sia il controllo dell'equilibrio sia la potenza muscolare, quest'ultima testimoniata da una maggiore lunghezza percorsa con un salto. A seconda delle loro caratteristiche, gli sport possono essere suddivisi in potenzialmente osteogenici, basati su attività prevalentemente sotto carico, e non osteogenici, che invece comprendono tutte le attività sportive espletate in assenza o riduzione del carico gravitativo (30).

Il calcio (football) influisce positivamente sulla salute dello scheletro durante l'accrescimento, come si evince da una recente meta-analisi (31). La pratica di questo sport, infatti, è in grado di incrementare in modo significativo non solo la BMD total-body sia nei maschi (+0,061; 95%CI, 0,042-0,079) che nelle femmine (+0,063; 95%IC, 0,026-0,099), ma anche il BMC e la BMD a livello di rachide lombare e collo femorale, rispetto ai controlli che non praticavano attività fisica, in particolare se praticato durante l'adolescenza. Anche quando confrontato con altre discipline, quali il tennis o il nuoto, il calcio ha dimostrato di apportare miglioramenti significativi in termini di BMC total-body e di bone stiffness, come recentemente dimostrato dal PRO-BONE, uno studio longitudinale prospettico della durata di un anno (32).

In un altro studio prospettico, Agostinete et al. (33) hanno valutato gli effetti di diversi sport, tra cui basket, calcio, nuoto, judo e karate, sull'incremento della densità ossea durante l'accrescimento in maschi adolescenti. A distanza di nove mesi, nei ragazzi che giocavano a basket è stato rilevato un incremento significativo della BMD, valutata con DXA, a livello sia degli arti supe-

riori (+17,6%) sia del corpo intero (+7,1%) rispetto al gruppo di controllo (+7,2% e +4,1%, rispettivamente), costituito da ragazzi che non praticavano sport in maniera strutturata. Quando confrontato con le altre discipline valutate nello studio, eccetto il judo, il basket ha confermato la sua efficacia nell'apportare incrementi di BMD significativamente maggiori. Non è un caso, infatti, che durante la corsa, lo sprint, le rapide ripartenze, gli arresti improvvisi e i salti, azioni caratteristiche e frequenti di questo sport, le ossa sottoposte a carico ricevono stress di trazione, compressione, taglio, flessione e torsione, che producono un'elevata sollecitazione meccanica. Allo stesso modo, la gestione della palla nelle attività di tiro, passaggio e palleggio, è senz'altro utile per favorire l'incremento sito-specifico della densità ossea, come dimostrato da incrementi della BMD a livello degli arti superiori sovrapponibili a quelli ottenuti nella pratica del judo.

In un altro studio, condotto in una popolazione pediatrica in epoca pre-pubere, sono stati valutati gli effetti scheletrici del basket e della pallavolo (34). In particolare, lo studio ha incluso ragazzi che praticavano tali sport da almeno un anno, con un volume di training di 2-5 ore a settimana in aggiunta alla partita settimanale, e un gruppo controllo di coetanei che eseguivano solo 50 minuti di educazione fisica a settimana. In entrambi i gruppi di atleti, il BMC è risultato significativamente più alto alle scansioni DXA total-body e in quelle eseguite sia sui siti scheletrici maggiormente sottoposti a carico assiale, come il rachide lombare e l'anca, che a livello dell'arto superiore, rispetto al gruppo controllo. In chi praticava volley, inoltre, il BMC del radio distale e l'area del collo femorale erano significativamente maggiori rispetto al gruppo che giocava a basket, senza nessuna differenza significativa negli altri distretti valutati. Tali dati supportano l'ipotesi che la pallavolo produrrebbe sollecitazioni meccaniche più efficaci nel determinare un incremento sito-specifico della massa ossea rispetto alla pallacanestro. Uno studio osservazionale trasversale condotto su una popolazione di atlete adolescenti ha valutato gli effetti muscolo-sche-

letrici di diverse discipline, quali pallanuoto, ginnastica e atletica leggera, rispetto a un gruppo controllo di adolescenti che non praticavano attività sportive (35). I risultati ottenuti in termini di massa ossea e di resistenza, suggeriscono che i benefici per la salute muscolo-scheletrica, derivanti con la pratica della pallanuoto, erano chiaramente ridotti, in particolare a livello degli arti inferiori, rispetto a quelli ottenuti nelle atlete che praticavano ginnastica o atletica leggera, in cui si assiste ad una combinazione di carico meccanico guidato da contrazione muscolare e carico gravitativo.

I dati a favore di effetti muscolo-scheletrici significativi della pallanuoto a livello degli arti superiori potrebbero essere giustificati dalla capacità di tale disciplina, così come del nuoto in generale, di indurre forze flettenti e torsionali a livello del radio, facilitando in tal modo l'accumulo di massa ossea.

Tra gli sport osteogenici possiamo annoverare anche lo sci (36). Gli effetti muscolo-scheletrici di questo sport sono stati valutati in una popolazione di adolescenti praticanti sci alpino a livello agonistico, rispetto ad un gruppo di controllo che eseguiva lo stesso sport sci solo a scopo ricreativo. In particolare, sono stati valutati, tramite HR-pQCT, parametri quantitativi e microarchitetturali dell'osso a livello dei distretti distali di radio e tibia. Gli autori hanno riportato un significativo incremento della resistenza scheletrica negli sciatori agonisti, non associato a un incremento della BMD totale, ma ad un adattamento endocorticale che consiste in un incremento della densità trabecolare e a una riduzione di quella corticale, dovuti verosimilmente ad una redistribuzione tissutale che porta a uno spostamento del margine endocorticale verso una corticale più spessa. Gli adattamenti scheletrici, inoltre, si accompagnavano a incrementi significativi della massa e della forza muscolare, correlati significativamente ($r=0,63-0,80$; $p<0,001$) alla resistenza scheletrica stimata con l'analisi degli elementi finiti, rispetto ai controlli.

Gli sport che non si associano all'impiego di carichi gravitativi come il ciclismo (37) ed il nuoto (38) spesso non sono correlati

a nessun cambiamento della massa ossea ed in alcuni casi si è addirittura rilevata una riduzione della stessa se paragonati ai controlli che non eseguivano questa stessa tipologia di attività. In particolare, i dati ottenuti da una systematic review, mirata alla valutazione degli effetti del ciclismo sulla salute ossea, confermano l'ipotesi che il ciclismo su strada praticato a livello agonistico sia meno efficace nel migliorare la massa ossea rispetto a sport eseguiti in carico (39). Pur considerando l'eterogeneità degli studi inclusi, i dati suggeriscono che i ciclisti hanno una ridotta BMD in siti scheletrici chiave in termini di salute ossea in età pediatrica, come il rachide lombare. Sulla base delle evidenze disponibili, in generale, il ciclismo come unica forma di esercizio non sarebbe raccomandato per le persone che sono a rischio di sviluppare osteoporosi, a meno che esso non sia integrato con un allenamento potenzialmente osteogenico, come ad esempio un training di rinforzo muscolare.

Tra gli sport con effetti potenzialmente osteogenici, possono essere incluse anche le arti marziali (40).

Uno studio osservazionale trasversale ha confrontato un gruppo di adolescenti che praticavano tali discipline, in particolare judo, karate, karate kyokushinkai (KK), kung fu e boxe, con un gruppo controllo di coetanei sedentari, per valutare gli effetti delle arti marziali sulla BMD, misurata con DXA, del corpo intero, del rachide

lombare, dell'anca, degli arti superiori e inferiori. La densità ossea è risultata significativamente maggiore negli atleti rispetto al gruppo controllo, soprattutto a livello lombare. In particolare, gli adolescenti che praticavano judo e KK, discipline caratterizzate da elevata intensità di carico, presentavano valori di BMD maggiori rispetto agli altri gruppi di atleti. Da questo studio è emerso, inoltre, che le ore di allenamento settimanali e gli anni di pratica (activity index) sono fortemente correlati con l'acquisizione della BMD, in particolare a livello del corpo intero ($r= 0,85$, $p < 0,01$), supportando un ruolo importante per le arti marziali che prevedono un confronto corpo a corpo (Tab. I).

È da tener presente, tuttavia, che un esercizio troppo vigoroso, soprattutto se a livello agonistico, può essere gravato da diversi rischi, non solo traumatici ma anche di natura neuro-endocrino-metabolica, soprattutto a carico della funzione gonadica, con conseguente influenza negativa sull'incremento di massa ossea estrogeno-indotta durante l'adolescenza. Inoltre, è stata identificata anche una cosiddetta triade delle giovani atlete (41), caratterizzata da amenorrea, osteoporosi e disordini alimentari, che si verifica quando l'apporto nutrizionale energetico risulta inadeguato rispetto al dispendio energetico. Gli atleti possono presentare tutte e tre le componenti di tale condizione o solo alcune di queste. Essa, inoltre, può avere un effetto più significa-

Tabella I - Effetti metabolici e muscolo-scheletrici dell'attività sportiva in età evolutiva.

Disciplina	Massa ossea	Massa muscolare	Massa grassa	Assetto endocrino-metabolico
Calcio	++/-	++	++	++
Basket	++/-	++	++	++
Volley	+++	++	++	++
Nuoto	-	+++	++	++
Arti marziali (judo, karate)	+++/--	++	++	++
Tennis	++	++	++	++
Ginnastica	++	++	+++	+/-
Atletica leggera	++	++	++	+/-
Ciclismo	+/-	+	+	++/-
Sci	++/-	++	++	++/-

Legenda: +lieve effetto positivo, ++ moderato, +++ intenso effetto, -problemi di safety.

tivo sulla salute degli adolescenti che non sugli atleti adulti, perché l'adolescenza è un momento critico per l'accumulo di massa ossea.

■ LA RIABILITAZIONE NEL BAMBINO OSTEOPOROTICO

L'attività fisica e l'esercizio terapeutico sono componenti fondamentali dell'approccio terapeutico-riabilitativo globale al bambino osteoporotico sia in termini preventivi che di trattamento, insieme all'approccio nutrizionale e al trattamento della patologia sottostante e delle comorbidità associate. In particolare, tale approccio sarà utile sia nel bambino ad alto rischio fratturativo (prevenzione primaria) sia in quello che ha già subito una frattura da fragilità (prevenzione secondaria e trattamento riabilitativo), ai fini sia di prevenire una nuova frattura da fragilità sia di migliorare l'autonomia funzionale globale peggiorata in seguito all'evento fratturativo (42). La strategia terapeutica proposta assume un ruolo ancor più significativo se si considera che, oltre a contrastare l'azione dei fattori di rischio modificabili, al momento non esistono trattamenti farmacologici ufficialmente approvati per i bambini affetti da osteoporosi, eccetto i casi di osteogenesi imperfetta (OI) per i quali trova indicazione il solo neridronato. Un valido programma di prevenzione della prima frattura nei bambini a rischio deve includere un attento monitoraggio dei segni precoci di fragilità ossea, quali l'uso prolungato di glucocorticoidi (GC) e/o chemioterapia o la presenza di fratture da traumi a bassa energia, soprattutto vertebrali e/o a carico delle ossa lunghe, in particolare nei pazienti con un limitato potenziale di recupero spontaneo del rimodellamento vertebrale e/o della BMD dovuto, ad esempio, alla presenza di fattori di rischio non modificabili e alle forme ereditarie di osteoporosi (43). Tale approccio, infatti, fornisce al clinico l'opportunità di identificare e di trattare gli impairment e la disabilità del bambino con fragilità scheletrica, anche attraverso l'implementazione di programmi di esercizio terapeutico, entro i limiti imposti dalle

condizioni di salute generali dei pazienti.

La strategia più efficace per il management del paziente pediatrico con fragilità scheletrica si basa sul miglioramento di outcome funzionali, quali performance muscolare e mobilità articolare, piuttosto che sul solo incremento della BMD. È in base allo status funzionale, insieme alla patologia di base e alle condizioni di salute generali, che vengono definite la tipologia, l'intensità, la durata e la frequenza dell'esercizio terapeutico da utilizzare nell'ambito dell'approccio multidisciplinare al bambino osteoporotico. In considerazione del ruolo centrale della forza muscolare nel favorire lo sviluppo scheletrico, il rinforzo muscolare e gli esercizi in carico costituiscono modalità di approccio importanti per la prevenzione delle fratture da fragilità in età evolutiva. È stato dimostrato che, nei bambini in età scolare, un programma di esercizi ad alto impatto e breve durata, come l'esecuzione di salti, della durata di 7 mesi, apportava benefici significativi nel breve e nel lungo termine (fino a 8 anni) con un incremento significativo sito-specifico del BMC (anca totale) del 3,6% rispetto ai controlli che eseguivano esclusivamente stretching (44).

D'altro canto, nei bambini ad alto rischio fratturativo non bisogna trascurare un approccio sia educativo, che miri a evitare sport di contatto, il trasporto di borse o zaini pesanti, e gli stessi salti su trampolini o superfici dure, attività che aumentano il carico a livello vertebrale, sia di sicurezza ambientale, con modifiche del setting domestico e scolastico per ridurre il rischio di cadute (45). Altre semplici misure preventive, come assicurarsi che i bambini in sedia a rotelle indossino la cintura di sicurezza dedicata, possono ridurre il rischio di cadute e di fratture. Allo stesso modo, modificare l'ambiente domestico e scolastico per ridurre il rischio di caduta e assicurare che i trasferimenti nella camera da letto e nel bagno avvengano in modo sicuro contribuiscono a ridurre il rischio di fratture.

Tra i vari approcci di interesse riabilitativo proposti per il trattamento dell'impairment muscolo-scheletrico nei pazienti con fragilità scheletrica, alcune evidenze

supportano l'impiego della terapia vibratoria. In particolare, uno studio clinico prospettico randomizzato in doppio cieco, controllato versus placebo, effettuato su 65 bambini di età compresa tra i 6 e i 9 anni, con disabilità motoria causata da patologie a carico del primo o del secondo motoneurone, miopatie o neuropatie periferiche, ha dimostrato che il trattamento locale con vibrazioni ad alta frequenza e bassa intensità (HFLMV) a livello dell'arto superiore, è una strategia efficace e sicura per migliorare la massa ossea, la forza muscolare ed il livello di indipendenza funzionale (46). In particolare, è stato dimostrato un aumento significativo della BMD del radio ultradistale a 6 mesi ($p=0,011$), della forza di prensione manuale ($p=0,035$) e della performance nelle attività della vita quotidiana (ADL) ($p=0,035$), nel gruppo di pazienti con disabilità motoria esposti al trattamento con HFLMV alla frequenza di 60 Hz.

La prevenzione del declino funzionale nel bambino con fragilità scheletrica include anche l'utilizzo di ortesi e/o ausili dedicati, in particolare nei casi con limitazioni della mobilità e/o ridotta performance deambulatoria, come ad esempio nei bambini affetti da paralisi cerebrale infantile (PCI) o malattie neuromuscolari (47, 48).

Alla luce di quanto è stato descritto, appare evidente che il paziente con fragilità scheletrica in età evolutiva richiede un approccio riabilitativo multidimensionale di tipo bio-psico-sociale che preveda la formulazione di un progetto riabilitativo

individuale (PRI) volto al miglioramento sia della salute ossea sia degli outcome funzionali, secondo un approccio personalizzato. La formulazione del PRI avviene sulla base della diagnosi riabilitativa, che include tutte le problematiche della persona con fragilità scheletrica, da quelle che interessano le strutture e le funzioni corporee (ad esempio sito scheletrico fratturato e limitazione dell'escursione articolare, rispettivamente) a quelle che limitano le attività della vita quotidiana e la partecipazione sociale (ad esempio la performance deambulatoria o la capacità di partecipare ad attività ricreative/sportive), tenendo conto di quelli che sono i fattori ambientali e personali che possono agire sia da facilitatori (ad esempio l'impiego di ortesi o di ausili per la deambulazione) sia da barriere (ad esempio l'assenza di servizi socio-sanitari territoriali dedicati e/o la scarsa disponibilità economica familiare) all'indipendenza funzionale dell'individuo. Tali problematiche sono codificate attraverso l'utilizzo del sistema classificativo Internazionale del Funzionamento, della Disabilità e della Salute (International Classification of Functioning, Disability, and Health, ICF) (49), introdotto dall'Organizzazione Mondiale della Sanità nel 2001, che permette di classificare il funzionamento del paziente pediatrico con fragilità scheletrica con maggiore accuratezza facilitando la realizzazione di un approccio terapeutico-riabilitativo specifico in relazione allo status clinico-funzionale del paziente.

RIASSUNTO

L'attività fisica è tra le strategie più efficaci sia per facilitare il raggiungimento di un adeguato bone peak, e per il mantenimento di una struttura scheletrica adeguata alle richieste funzionali, che come opzione terapeutica per l'osteoporosi pediatrica. Un adeguato management riabilitativo dovrà essere personalizzato in base alla severità della fragilità scheletrica. Nel caso di bambini che presentano una condizione di depauperamento osseo in assenza di fratture osteoporotiche il planning riabilitativo si baserà sulla modulazione dell'attività fisica/sportiva per incrementare la resistenza ossea o limitarne la perdita laddove non fosse possibile un miglioramento a causa di altre condizioni osteolesive concomitanti. Nel caso, invece, di un bambino che abbia riportato fratture da fragilità, sarà necessaria la formulazione di un Progetto Riabilitativo Individuale che includerà l'esercizio terapeutico, tenendo conto degli impairment e della disabilità derivanti dall'evento fratturativo.

Parole chiave: Osteoporosi pediatrica, Fratture da fragilità, Osteogenesi imperfetta, Attività fisica, Riabilitazione.

Keywords: Pediatric osteoporosis, Fragility fractures, Osteogenesis imperfecta, Physical activity, Rehabilitation.

■ BIBLIOGRAFIA

1. Recker RR, Davies KM, Hinders SM, et al. Bone gain in young adult women. *JAMA*. 1992; 268: 2403-8.
2. Stagi S, Cavalli L, Iurato C, Seminara S, Brandi ML, de Martino M. Bone metabolism in children and adolescents: main characteristics of the determinants of peak bone mass. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2013; 10: 172-9.
3. Rauch F, Schoenau E. The developing bone: slave or master of its cells and molecules? *Pediatr Res*. 2001; 50: 309-14.
4. Schoenau E. The "functional muscle-bone unit": a two-step diagnostic algorithm in pediatric bone disease. *Pediatr Nephrol*. 2005; 20: 356-9.
5. Crabtree NJ, Kibirige MS, Fordham JN, Banks LM, Muntoni F, Chinn D, et al. The relationship between lean body mass and bone mineral content in Paediatric health and disease. *Bone*. 2004; 35: 965-72.
6. Robling AG, Niziolek PJ, Baldrige LA, Condon KW, Allen MR, Alam I, et al. Mechanical stimulation of bone in vivo reduces osteocyte expression of Sost/sclerostin. *J Biol Chem*. 2008; 283: 5866-75.
7. Reid IR. Fat and bone. *Arch Biochem Biophys*. 2010.
8. Reid IR. Relationships between fat and bone. *Osteoporos Int*. 2008.
9. Gilsanz V, Chalfant J, Mo AO, Lee DC, Dorey FJ, Mittelman SD. Reciprocal relations of subcutaneous and visceral fat to bone structure and strength. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94: 3387-93.
10. Dimitri P, Wales JK, Bishop N. Adipokines, bone-derived factors and bone turnover in obese children; evidence for altered fat-bone signalling resulting in reduced bone mass. *Bone*. 2011; 48: 189-96.
11. Phillips CL, Jeong Y. Osteogenesis Imperfecta: Muscle-Bone Interactions when Bi-directionally Compromised. *Curr Osteoporos Rep*. 2018 Jun 16. doi: 10.1007/s11914-018-0456-6. (Epub ahead of print).
12. Brotto M, Bonewald L. Bone and muscle: interactions beyond mechanical. *Bone*. 2015; 80: 109-14.
13. Dankbar B, Fennen M, Brunert D, Hayer S, Frank S, Wehmeyer C, et al. Myostatin is a direct regulator of osteoclast differentiation and its inhibition reduces inflammatory joint destruction in mice. *Nat Med*. 2015; 21: 1085-90.
14. Mera P, Laue K, Wei J, Berger JM, Karsenty G. Osteocalcin is necessary and sufficient to maintain muscle mass in older mice. *Mol Metab*. 2016; 5: 1042-7.
15. Mo C, Romero-Suarez S, Bonewald L, Johnson M, Brotto M. Prostaglandin E2: from clinical applications to its potential role in bone-muscle crosstalk and myogenic differentiation. *Recent Pat Biotechnol*. 2012; 6: 223-9.
16. Scerpella TA, Dowthwaite JN, Rosenbaum PF. Sustained skeletal benefit from childhood mechanical loading. *Osteoporos Int*. 2011; 22: 2205.
17. Nikander R, Sievanen H, Heinonen A, Daly RM, Uusi-Rasi K, Kannus P. Targeted exercise against osteoporosis: A systematic review and meta-analysis for optimising bone strength throughout life. *BMC Med*. 2010.
18. Gunter KB, Almstedt HC, Janz KF. Physical activity in childhood may be the key to optimizing lifespan skeletal health. *Exerc Sport Sci Rev*. 2012; 40: 13-21.
19. Physical activity. WHO, 2018. <http://www.who.int/ncds/prevention/physical-activity/introduction/en/>. Accessed on July 23 2018.
20. Rubin CT. Skeletal strain and the functional significance of bone architecture. *Calcif Tissue Int*. 1984; 36 (Suppl. 1): S11-8.
21. Lanyon LE, Rubin CT. Static vs dynamic loads as an influence on bone remodelling. *J Biomech*. 1984; 17: 897-905.
22. Hsieh YF, Turner CH. Effects of loading frequency on mechanically induced bone formation. *J Bone Miner Res*. 2001; 16: 918-24.
23. Scerpella TA, Bernardoni B, Wang S, Rathouz PJ, Li Q, Dowthwaite JN. Site-specific, adult bone benefits attributed to loading during youth: A preliminary longitudinal analysis. *Bone*. 2016; 85: 148-59.
24. Haapasalo H, Kannus P, Sievänen H, Pasanen M, Uusi-Rasi K, Heinonen A, et al. Effect of long-term unilateral activity on bone mineral density of female junior tennis players. *J Bone Miner Res*. 1998; 13: 310-9.
25. Chastin SF, Mandrichenko O, Helbostadt JL, Skelton DA. Associations between objectively-measured sedentary behaviour and physical activity with bone mineral density in adults and older adults, the NHANES study. *Bone*. 2014; 64: 254-62.
26. Ara I, Vicente-Rodriguez G, Perez-Gomez J, Jimenez-Ramirez J, Serrano-Sanchez JA, Dorado C, et al. Influence of extracurricular sport activities on body composition and physical fitness in boys: a 3-year longitudinal study. *Int J Obes (Lond)*. 2006; 30: 1062-71.
27. Bielemann RM, Martinez-Mesa J, Gigante DP. Physical activity during life course and bone mass: a systematic review of methods and findings from cohort studies with young adults. *BMC Musculoskelet Disord*. 2013; 14: 77.
28. Gunter K, Baxter-Jones A, Mirwald RL, Almstedt H, Fuller A, Durski S, et al. Jump starting skeletal health: a 4-year longitudinal study

- assessing the effects of jumping on skeletal development in pre and circum pubertal children. *Bone*. 2008; 42: 710-8.
29. Larsen MN, Nielsen CM, Helge EW, Madsen M, Manniche V, Hansen L, et al. Positive effects on bone mineralisation and muscular fitness after 10 months of intense school-based physical training for children aged 8-10 years: the FIT FIRST randomised controlled trial. *Br J Sports Med*. 2018; 52: 254-60.
 30. Vlachopoulos D, Barker AR, Williams CA, Knapp KM, Metcalf BS, Gracia-Marco L. Effect of a program of short bouts of exercise on bone health in adolescents involved in different sports: the PRO-BONE study protocol. *BMC Public Health*. 2015; 15: 361.
 31. Lozano-Berges G, Matute-Llorente Á, González-Agüero A, Gómez-Bruton A, Gómez-Cabello A, Vicente-Rodríguez G, et al. Soccer helps build strong bones during growth: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Pediatr*. 2018; 177: 295-310.
 32. Vlachopoulos D, Barker AR, Ubago-Guisado E, Ortega FB, Krstrup P, Metcalf B, et al. The effect of 12-month participation in osteogenic and non-osteogenic sports on bone development in adolescent male athletes. The PRO-BONE study. *J Sci Med Sport*. 2018; 21: 404-409.
 33. Agostinete RR, Lynch KR, Gobbo LA, Lima MC, Ito IH, Luiz-de-Marco R, et al. Basketball affects bone mineral density accrual in boys more than swimming and other impact sports: 9-mo follow-up. *J Clin Densitom*. 2016; 19: 375-81.
 34. Zouch M, Chaari H, Zribi A, Bouajina E, Vico L, Alexandre C, et al. Volleyball and Basketball Enhanced Bone Mass in Prepubescent Boys. *J Clin Densitom*. 2016; 19: 396-403.
 35. Greene DA, Naughton GA, Bradshaw E, Moresi M, Ducher G. Mechanical loading with or without weight-bearing activity: influence on bone strength index in elite female adolescent athletes engaged in water polo, gymnastics, and track-and-field. *J Bone Miner Metab*. 2012; 30: 580-7.
 36. Liphardt AM, Schipilow JD, Macdonald HM, Kan M, Zieger A, Boyd SK. Bone micro-architecture of elite alpine skiers is not reflected by bone mineral density. *Osteoporos Int*. 2015; 26: 2309-17.
 37. Rico H, Revilla M, Villa LF, Gomez-Castresana F, Alvarez del Buergo M. Body composition in postpubertal boy cyclists. *J Sports Med Phys Fitness*. 1993; 33: 278-81.
 38. A. Gómez-Bruton, A. González-Agüero, A. Gómez-Cabello, A. Matute-Llorente, J.A. Casajús, G. et al. The effects of swimming training on bone tissue in adolescence. *Scand J Med Sci Sports*. 2015; 25: e589-e602
 39. Olmedillas H, Gonzalez-Aguero A, Moreno LA, Casajus JA, Vicente-Rodriguez G. Cycling and bone health: a systematic review. *BMC Med*. 2012; 10: 168.
 40. Nasri R, Hassen Zrou S, Rebai H, Neffeti F, Najjar MF, Bergaoui N, et al. Combat sports practice favors bone mineral density among adolescent male athletes. *J Clin Densitom*. 2015; 18: 54-9.
 41. Weiss Kelly AK, Hecht S; COUNCIL ON SPORTS MEDICINE AND FITNESS. The Female Athlete Triad. *Pediatrics*. 2016; 138.
 42. World Health Organization. Dept of Chronic Diseases and Health Promotion. Preventing chronic diseases: a vital investment: WHO global report (<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43314/1/9241563001eng.pdf>. Accessed on 03 September 2018).
 43. Ward LM, Konji VN, Ma J. The management of osteoporosis in children. *Osteoporos Int*. 2016; 27: 2147-79.
 44. Gunter K, Baxter-Jones AD, Mirwald RL, Almstedt H, Fuchs RK, Durski S, et al. Impact exercise increases BMC during growth: an 8-year longitudinal study. *J Bone Miner Res*. 2008; 23: 986-93.
 45. Korula S, Titmuss AT, Biggin A, Munns CF. A Practical Approach to Children with Recurrent Fractures. *Endocr Dev*. 2015; 28: 210-25.
 46. Reyes ML, Hernández M, Holmgren LJ, Sanhueza E, Escobar RG. High-frequency, low-intensity vibrations increase bone mass and muscle strength in upper limbs, improving autonomy in disabled children. *J Bone Miner Res*. 2011; 26: 1759-66.
 47. Bothwell JE, Gordon KE, Dooley JM, MacSween J, Cummings EA, et al. Vertebral fractures in boys with Duchenne muscular dystrophy. *Clin Pediatr (Phila)*. 2003; 42: 353-6.
 48. Ness K, Apkon SD. Bone health in children with neuromuscular disorders. *J Pediatr Rehabil Med*. 2014; 7: 133-42.
 49. Leonardi M, Martinuzzi A. ICF and ICF-CY for an innovative holistic approach to persons with chronic conditions. *Disabil Rehabil*. 2009; 31 (Suppl. 1): S83-7.

