

Silvia Foca¹, Angela Cracea², Ninel Revenco^{1,2}
**OSTEOCALCINA ȘI DEOXYPYRIDINOLINA: MARKERI AI METABOLISMULUI OSOS
LA COPII CU ARTRITĂ JUVENILĂ IDIOPATICĂ**

¹ IMSP Institutul Mamei și Copilului (Director – dr. șt. med., conf. univ. S. Gladun)

² Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" (rector – acad. AȘM Ion Ababii)

SUMMARY

**OSTEOCALCIN AND DEOXYPYRIDINOLINE: MARKERS OF BONE METABOLISM
IN CHILDREN WITH JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS**

Key words: markers of bone metabolism, osteocalcin, deoxy pyridinoline, juvenile idiopathic arthritis.

Background: Osteoporosis (OP) represent one of the most common metabolic bone disease with high potential for morbidity and mortality, is a major public health problem, with global impact, its prevalence is increasing, especially among children.

Material and methods: The study was aimed at determining the values of markers of bone resorption and formation, osteocalcin and deoxy pyridinoline depending on the duration and type of treatment in children with JIA. The study included 55 children with a diagnosis of JIA. All patients were assessed values of bone markers: osteocalcin and deoxy pyridinoline.

Conclusions: Given the belated emergence of changes in the JIA imaging markers of bone turnover is an alternative monitoring of bone mineral disorders and therapeutic antiosteoporotic response.

РЕЗЮМЕ

**ОСТЕОКАЛЬЦИН И ДЕОКСИПИРИДИНОЛИН: МАРКЕРЫ КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА
У ДЕТЕЙ С ЮВЕНИЛЬНЫМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ**

Ключевые слова: ювенильный идиопатический артрит, маркеры резорбции и формирования костной ткани, остеокальцин, дезоксиридинолин.

Введение: Остеопороз (ОП) представляет собой одно из наиболее распространенных метаболических заболеваний костей с высоким потенциалом заболеваемости и смертности, являясь одной из основных проблем общественного здравоохранения, с глобальным влиянием, его распространенность возрастает, особенно среди детей.

Материал и методы: Исследование было направлено на определение значений маркеров резорбции и формирования костной ткани, остеокальцина и дезоксиридинолина в зависимости от длительности болезни и типа лечения у детей с ЮИА. В исследование были включены 55 детей с диагнозом ЮИА. Все пациенты были оценены уровень костных маркеров: остеокальцина и дезоксиридинолина.

Выводы: С учетом запоздалых появлений рентгенологических изменений в ЮИА, маркеры костного метаболизма являются альтернативным мониторингом минеральных костных изменений и терапевтического ответа.

Introducere. Osul este un țesut dinamic care suferă un proces continuu de remodelare prin intermediul a două procese opuse, formarea de os nou de către osteoblaste și resorbția osului vechi de către osteoclaste. Creșterea scheletului este un proces complex, care include cel puțin trei mecanisme diferite: creșterea în lungime, creșterea în lățime și menținerea densității osoase [1].

Osteoporoza (OP) reprezintă una dintre cele mai frecvente afecțiuni metabolice osoase, cu un potențial crescut de morbiditate și mortalitate prin prezența fracturilor vertebrale și a celor de la nivelul articulațiilor

ei pumnului, dar și de șold, numite fracturi osteoporotice. Aplicabilitatea practică a definiției osteoporozei în pediatrie rămâne o chestiune de dezbatere și incertitudine. În anul 2007 Societatea Internațională de Densitometrie Clinică a ajuns la un consens în cadrul Conferinței din Montreal stabilind o definiție de lucru a osteoporozei pediatrice: un copil este diagnosticat cu osteoporoză atunci când densitatea mineralizării osoase este apreciată cu Z-score mai mare de -2.5 derivații standard și cel puțin o fractură în anamneză. Osteoporoza reprezintă o problemă majoră de sănătate publică, cu impact mondial, prevalența ei fiind în creștere,

în special în rândul copiilor. Ea poate fi o tulburare primară, fiind cauza unei anomalii osoase intrinseci (de obicei de origine genetică) sau secundară, ca urmare a unei patologii de bază și / sau a tratamentului acesteia [1,5].

Pe parcursul ultimului deceniu, la nivel mondial, se apreciază o creștere a maladiilor reumatice în rândul copiilor, artrita juvenilă fiind cea mai frecventă cauză de artrită cronică la copii. Conform Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), artrita juvenilă idiopatică (AJI) este definită ca o maladie cu afectare multisistemică, de etiologie neidentificată, cu manifestări clinico-paraclinice de inflamație articulară, cu durata de până la 6 săptămâni și debut până la vârsta de 16 ani. Artrita juvenilă idiopatică este o maladie invalidizantă care necesită un diagnostic precoce și o terapie adecvată [2,3,4].

Literatura de specialitate relevă date de incidență relativ crescută a AJI. În SUA rata de incidență variază între 4-14 cazuri la 100.000, prevalența fiind de 9-113 cazuri la 100.000 locuitori. În Suedia, incidența este de 11 cazuri la 100.000 copii pe an, în Germania 3,5 cazuri la 100.000 copii pe an, estimările din Norvegia precizând o rată de incidență de 22 cazuri la 100.000 copii pe an. Cea mai frecvent întâlnită formă a AJI este cea oligoarticulară, cu aproape o jumătate din totalul de cazuri de AJI, apoi forma poliarticulară cu o treime din totalul de cazuri și forma sistemică cu 10-20% din cazuri [3].

Tratamentul glucocorticoid, utilizat pe scară largă la pacienții reumatici, reprezintă în mod cert una din cauzele principale ale dezvoltării osteoporozei, durata tratamentului, tipul preparatului și doza administrate fiind factorii cei mai importanți ai riscului de osteoporoză. Doar prezența și activitatea bolii în sine reprezintă un factor de risc independent pentru pierderea de masă osoasă, reprezentând un risc crescut de fractură vertebrală și de șold. În cazul copiilor cu artrită juvenilă idiopatică studiile clinice efectuate presupun că atingerea vârfului de masă osoasă este împiedicată atât de procesul inflamator, prin creșterea titrului citokinelor proinflamatorii, precum IL-1 α , IL-1 β , TNF- α și IL-6 ceea ce contribuie la pierderea osoasă sistemică, cât și de tratamentele utilizate [6].

Markerii osoși sunt universal acceptați ca și metodă de cercetare în studiile clinice, dar utilitatea lor rămâne a fi controversată, nefiind descrise valori de referință la copii. În condiții fiziologice, formarea și resorbția osoasă sunt cuplate, astfel încât cantitatea de os resorbită este egală cu cantitatea de os nou-formată. În contrast, în cadrul maladiilor reumatice se produce un dezechilibru al turnoverului osos. Ca urmare, osteoporoza (OP), este caracterizată printr-un turnover osos crescut, cu predominarea resorbției osoase care depășește formarea, având ca și consecință pierderea de masă osoasă (MO), alterarea microarhitecturii țesutului osos și scăderea forței biomecanice a osului.

Sunt descrise două grupe de markeri osoși: de formare osoasă și de resorbție osoasă. Markerii de formare osoasă sunt: fosfataza alcalină osoasă, osteocalcina, propeptidul C-terminal al procolagenului de tip I și propeptidul N-terminal al procolagenului tip I. Markerii de resorbție osoasă, la rândul lor, se grupează în trei subclase: produși de degradare a colagenului-hidroxi-prolina, piridinolina, deoxipiridinolina, telopeptidul C, N-terminal al colagenului tip I și beta-crosslaps; proteine noncolagenice-sialoproteina osoasă; enzime osteoclastice-fosfataza acidă tartrat-rezistentă și catepsinele K, L [7,8,9].

Scopul studiului. Studiarea valorilor markerilor de formare și resorbție osoasă, osteocalcina și deoxipiridinolina în dependență de durata și tipul tratamentului la copii cu AJI.

Material și metodă: Lucrarea prezintă datele preliminare ale unui studiu prospectiv caz-control în curs de desfășurare în care au fost incluși 55 de copii cu diagnosticul de AJI internați în secția de reumatologie a IMSP Institutul Mamei și Copilului în perioada anilor 2015-2016. Diagnosticul de AJI a fost stabilit în conformitate cu clasificarea ILAR (Durban, 1997; revizuire Edmonton, 2001). Vârsta medie a copiilor incluși în studiu a constituit 126,4 \pm 3,2 luni. Toți pacienții investigați au beneficiat de examen clinic complex, cu aprecierea factorilor de risc pentru osteoporoză/osteopenia. Tuturor pacienților le-au fost apreciate valorile markerilor osoși osteocalcina și deoxipiridinolina, probe evaluate în cadrul Centrului de Diagnostic Republican. Osteocalcina (OC) a fost apreciată în ser, iar deoxipiridinolina (DPD) în urina matinală, ambele prin metoda de chemiluminescență.

Copiii incluși în studiu au fost divizați în grupuri după durata maladiei: până la 2 ani și cu durata mai mare de 2 ani, și conform tratamentului administrat: copii supuși tratamentului glucocorticosteroid (GCS) și copii cu tratament nonglucocorticosteroid [fig. 1,2].

Rezultate și discuții. La pacienții cu AJI au fost constatate valori relative crescute ale DPD, fapt ce denotă un proces intens de resorbție osoasă. Astfel spus, la pacienții cu AJI conform duratei maladiei, valorile medii ale DPD au fost: durata bolii < 2 ani-28,66 nM DPD/mM creatinina, durata bolii > 2 ani-39,83 nM DPD/mM creatinina, valoarea medie fiind 34,25 nM DPD/mM creatinina (min.=10,29, max.=93,56 nM DPD/mM creatinina) [fig. 3].

La copiii cu tratament glucocorticosteroid valorile deoxipiridinolinei au fost vădit mai crescute față de pacienții care nu au fost supuși tratamentului GCS. Astfel, la copiii care au urmat tratament GCS valorile medii ale DPD au fost de 48,31 nM DPD/mM creatinina, iar la pacienții cu tratament non-GCS media fiind 21,19 nM DPD/mM creatinina, [fig. 4].

Valorile osteocalcinei au prezentat și ele cifre semnificative în funcție de durata maladiei și de tratamentul suportat. Astfel, la 6 dintre copiii cu durata bolii

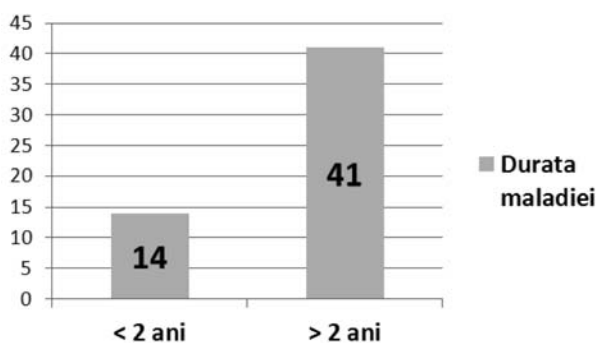


Fig. 1. Repartiția copiilor cu AJI după durata maladiei.

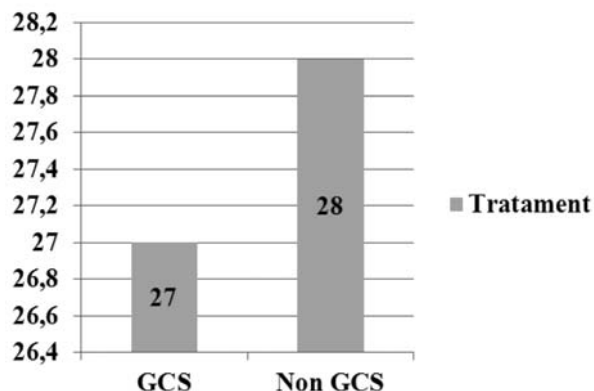


Fig. 2. Repartiția copiilor cu AJI după tipul de tratament.

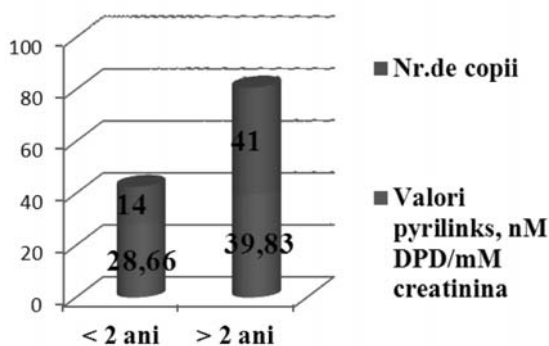


Fig. 3. Valorile DPD în funcție de durata bolii.

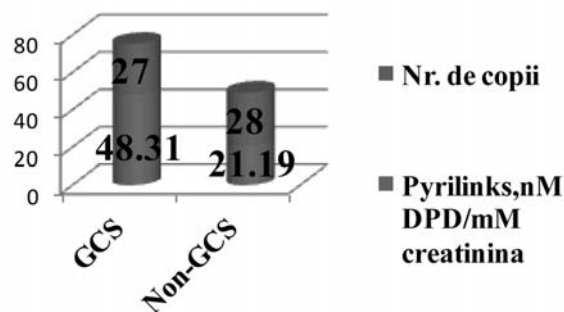


Fig. 4. Valorile DPD în funcție de tipul de tratament.

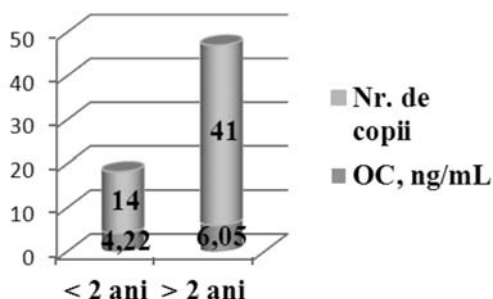


Fig. 5. Valorile OC în funcție de durata maladiei.

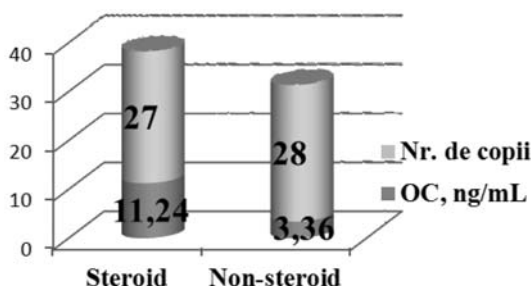


Fig. 6. Valorile OC în funcție de tipul tratamentului.

> 2 ani și care au fost supuși tratamentului glucocorticosteroid, valorile OC au fost sub limita minim admisibilă, adică sub 2 ng/mL. Valorile medii ale OC au fost la copiii cu durata bolii < 2 ani 4,22 ng/mL \pm 1,1, iar la pacienții cu durata maladiei > 2 ani – 6,05 ng/mL \pm 1,2. Pacienții care au fost supuși tratamentului GCS au prezentat valori medii ale OC de 3,36 ng/mL \pm 0,9, iar la cei cu tratament non-GCS valorile medii ale OC au constituit 11,24 ng/mL \pm 2,8 [fig. 5,6].

Deși lucrarea dată prezintă rezultate preliminare, studiul realizat a permis o privire de ansamblu asupra statusului densității mineralizării osoase și metabolismului osos la copii diagnosticați cu artrită juvenilă idiopatică. Turnover-ul osos a fost major bulversat la pacienții cu AJI cu durata maladiei mai mare de 2 ani și la cei supuși tratamentului glucocorticosteroid,

concentrațiile medii ale ambilor markeri studiați fiind semnificativ crescute. Problema pierderii de masă osoasă în cadrul AJI este cunoscută și explicată prin mecanismul de apariție al osteoporozei inflamatorii dar și a efectului terapiei glucocorticosteroide. Studii clinice ale markerilor metabolismului osos publicate în literatura de specialitate au scos în evidență importanța acestor markeri în depistarea precoce a modificărilor mineralizării osoase la copii și cu diverse patologii endocrine și inflamatorii [6,7,8].

Studierea markerilor de turnover osos în cadrul artritei juvenile idiopatice aduce informații suplimentare privind demineralizarea osoasă, în condițiile în care nu există la ora actuală ghiduri sau protocoale bine definite în privința unei conduite de diagnostic la copii cu dereglarea mineralizării osoase.

Concluzii.

1. Markerii osoși sunt universal acceptați ca metodă de cercetare în studiile populaționale, dar utilitatea lor clinică la pacienții pediatrici rămâne controversată, nefiind descrise valori considerate normale la copii.

2. Valorile pyrilinks-ului la toți copiii investigați prezentau cifre înalte, fapt ce reflectă dominanța procesului de degradare a cartilajului articular și a sinovialei.

3. Nivelurile pyrilinks-ului și ale osteocalcinei au prezentat o variabilitate vădită în funcție de durata maladiei și tratamentul aplicat pacienților cu AJI.

4. Luând în considerare apariția tardivă a modificărilor imagistice în cadrul AJI, markerii turnover-ului osos reprezintă o alternativă de monitoring al dereglărilor mineralizării osoase și al răspunsului terapeutic antiosteoprotic.

Bibliografie

1. **Grossman, Jennifer M.; Gordon, R.; Ranganath, Veena K.; Deal, Chad.** American College of Rheumatology 2010. Recommendations for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Care & Research*, 11(62), 2010, pp. 1515–1526. DOI 10.1002/acr.20295 © 2010, American College of Rheumatology.

2. **Ringold, Sarah.; Weiss, Pamela F.; Beukelman, Timothy.**;2013 update of the 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis. Recommendations for the Medical Therapy of Children With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis and Tuberculosis Screening Among Children Receiving Biologic Medications. *ARTHRITIS*

& *RHEUMATISM*, 10(65), 2013, pp. 2499–2512. DOI 10.1002/art.38092 © 2013, American College of Rheumatology.

3. **Davies, Karen.; Cleary, Gavin.; Foster, Helen.; Hutchinson, Elizabeth.; Baildam Eileen.** BSPAR standards of care for children and young people with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology*, 2010, 49, pp.1406–1408.

4. **Revenco, N.; Cracea, A.; Eremciuc, R.; ș.a.** Artrita juvenilă idiopatică. PCN-7,49 pag. Chișinău, 2016.

5. **Remi, Ozawa.; Yutaka, Inaba.; Masaaki, Mori.** Definitive differences in laboratory and radiological characteristics between two subtypes of juvenile idiopathic arthritis: systemic arthritis and polyarthritis. *Mod Rheumatol*, 2012, 22, pp.558–564. DOI 10.1007/s10165-011-0540-6.

6. **Naylor, K.; Eastell, R.** Bone turnover markers: use in osteoporosis. *Nat Rev Rheumatol*, 2012, 8(7), pp.379-89.

7. **Stagi, Stefano.; Cavalli, Loredana.; Iurato, Chiara.** Bone metabolism in children and adolescents: main characteristics of the determinants of peak bone mass. *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism*, 2013, 10(3), pp. 172-179.

8. **Sasigarn, A. Bowden, Robinson, Renee F., Carr, Roxane.** Prevalence of Vitamin D Deficiency and Insufficiency in Children With Osteopenia or Osteoporosis Referred to a Pediatric Metabolic Bone Clinic. *PEDIATRICS*, 6(121), 2008, pp.1585-1590.

9. **Vasile, I. Silviu.;Bistriceanu, Marian.** Studiul modificărilor masei osoase și ale markerilor metabolismului osos în osteoporoza tiroxinică. Implicații terapeutice. *Rezumat al lucrării de doctorat.* Craiova, 2011, pp.1-31.

© Svetlana Hadjiu, Cornelia Călcâi, Mariana Sprincean, Nadejda Lupușor, Nineli Revenco

Svetlana Hadjiu^{1,2}, Cornelia Călcâi^{1,2}, Mariana Sprincean^{1,2}, Nadejda Lupușor^{1,2}, Nineli Revenco^{1,2}

EPILEPSIA LA COPILUL CU LEZIUNI CEREBRALE PERINATALE: ASPECTE DE DIAGNOSTIC ȘI PERSPECTIVE TERAPEUTICE

¹Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" (rector – acad. AȘM Ion Ababii)

²IMSP Institutul Mamei și Copilului (Director – dr. șt. med., conf. univ. S. Gladun)

SUMMARY

EPILEPSY IN CHILDREN WITH PERINATAL BRAIN INJURY: DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC ASPECTS.

Longitudinal prospective case-control study included children with epilepsy selected from a group of children with perinatal brain injuries. It allowed an integrated research of pathogenetic, diagnostic and treatment aspects of the disease. We conducted clinical evaluations, electroencephalography, cerebral imaging, assessment of seric levels of neurotrophic factors (BDNF and CNTF). All the results were statistically synthesized and described and allowed to formulate conclusions and suggestions for the future.