

Osteodistrofia hepática: revisão da literatura e relato de experiência pessoal em um grupo de crianças e adolescentes com colestase crônica

Sandra M. G. Vieira ¹, Beatriz Amaral ²,
Jarbas R. de Oliveira ³, Themis R. da Silveira ⁴

Osteodistrofia hepática é o termo usado para definir a doença óssea metabólica associada à hepatopatia crônica. Estudada principalmente em indivíduos adultos com colestase crônica, é igualmente prevalente em crianças e adolescentes hepatopatas crônicos. A patogênese é desconhecida mas parece ser multifatorial. Na maioria dos pacientes, ocorre uma perda progressiva de densidade óssea, a qual causa importante fragilidade esquelética. Esta predispõe à perda de estatura, dor óssea e surgimento de fraturas associadas ou não a trauma. A densidade óssea mineral pode ser medida por densitometria óssea de dupla emissão. Nenhuma medida, farmacológica ou profilática, tem se mostrado efetiva em reduzir a osteopenia da hepatopatia crônica. Todavia, aproximadamente 1 ano após transplante hepático, observa-se aquisição de massa óssea em grande parte dos pacientes.

Nesta revisão discutimos a fisiopatologia, o diagnóstico e o tratamento da osteodistrofia hepática e relatamos a nossa experiência com 20 pacientes com colestase crônica acompanhados na unidade de Gastroenterologia Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Unitermos: Osteodistrofia hepática; osteopenia colestática; hepatopatia crônica.

Hepatic osteodystrophy: literature review and report of a personal experience with children and adolescents with chronic cholestasis

Hepatic osteodystrophy is the term used to define the metabolic bone disease associated with chronic liver disease. It has been studied mainly in adults with chronic cholestasis, but it is equally prevalent in children and adolescents. The pathogenesis of hepatic osteodystrophy is unknown, however, it is likely to be multifactorial. The majority of patients experience a progressive loss of bone mineral density, which causes skeletal fragility. Thus, patients are predisposed to loss of height, to bone pain, and to fracturing bones with minimal or no trauma. Bone mineral density may be measured by dual photon absorptiometry. No specific therapy is available to treat or prevent the osteopenia of chronic liver disease. However, 1 year after liver transplant, most patients do regain bone mass. This review discusses the pathophysiology, diagnosis, and treatment of hepatic osteodystrophy. In this review we also report our personal

¹ Serviço de Pediatria, Setor de Gastroenterologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

² Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

³ Laboratório de Pesquisas Biomédicas, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

⁴ Serviço de Pediatria, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; Setor de Gastroenterologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Correspondência: Dra. Themis R. da Silveira, Rua 24 de outubro, 1184, CEP 90510-001, Porto Alegre, RS, Brasil. Fone: +55-51-335.1308. e-mail: themisrs@zaz.com.br

experience with 20 children and adolescents with chronic cholestasis receiving care at the Pediatric Gastroenterology Unit at Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Key-words: Hepatic osteodystrophy; cholestatic osteopenia; chronic liver disease.

Revista HCPA 1998;18 (3):311-21

Introdução

Experiências clínicas e laboratoriais sugerem que o desenvolvimento e a manutenção de ossos normais dependem parcialmente de uma função hepática normal (1). Isto não é surpreendente em vista do papel central que o fígado desempenha no metabolismo sistêmico, atuando em diversos mecanismos que variam desde a biodisponibilidade de nutrientes essenciais, a síntese e o metabolismo hormonais até a secreção e excreção de sais biliares. A osteodistrofia hepática (OH) é um termo genérico utilizado para descrever a doença óssea metabólica que pode ocorrer em indivíduos com hepatopatia crônica, particularmente naqueles com colestase crônica.

Inicialmente descrita em mulheres com cirrose biliar primária, a osteodistrofia hepática é hoje reconhecida tanto em adultos de ambos os sexos com cirrose de diversas etiologias (2,3), quanto em crianças com atresia de vias biliares extra-hepática (4,5). O efeito da doença crônica do fígado sobre o metabolismo ósseo cria uma situação na qual forças opostas são geradas favorecendo e ao mesmo tempo se opondo à manutenção da densidade óssea. Iniciaremos este artigo com uma revisão sumária do metabolismo ósseo normal e da sua regulação. Posteriormente, a fisiopatogenia, o diagnóstico, o tratamento da OH bem como a nossa experiência pessoal serão discutidos.

O tecido ósseo: metabolismo e regulação

O osso é um tecido conjuntivo especializado que tem funções bem definidas: sustentação do corpo, proteção de órgãos vitais e reserva de íons, particularmente cálcio e fósforo (6, 7).

Funcionalmente, o osso apresenta dois componentes, um cortical e um trabecular que são histologicamente semelhantes mas apresentam nítidas diferenças estruturais e funcionais. As primeiras são essencialmente quantitativas e relacionadas ao volume de osso calcificado que corresponde a 80%-90% do osso cortical e 15%-25% do osso trabecular (6). As diferenças funcionais são conseqüências destas diferenças e vice-versa. O osso cortical destina-se principalmente às funções mecânicas e de proteção e o osso trabecular é essencialmente metabólico, sendo a maior parte do seu conteúdo preenchido por medula óssea, vasos sanguíneos e tecido conjuntivo.

As células ósseas e a matriz extra celular são os constituintes fundamentais do osso. A matriz óssea é formada na sua maioria por fibras colágenas (colágeno tipo 1) que, no adulto, alternam-se em camadas conferindo a este tecido uma estrutura lamelar típica. A arquitetura do osso da criança é em trama, com feixes de tamanhos variados, dispostos ao acaso (osso esponjoso). Este tipo de disposição também ocorre em qualquer situação em que a síntese óssea está acelerada, tais como nos processos de reparação de fraturas ou no hiperparatireoidismo. No desenvolvimento normal do esqueleto ou na reparação, o osso esponjoso serve de sustentáculo à deposição do osso lamelar. O componente orgânico não colágeno (substância fundamental amorfa) é composto essencialmente por glicoproteínas e proteoglicanos.

Os osteoblastos são as células que sintetizam a matriz óssea, sendo, por definição, as células responsáveis pela produção do "osso verdadeiro". Possuem grande quantidade de fosfatase alcalina, cuja atividade correlaciona-se claramente com a formação óssea (8). Estão sob o controle destas células: 1) síntese e secreção de colágeno; 2) formação de

microfibrilas, fibrilas e fibras de colágeno e 3) maturação da matriz celular com subsequente deposição de mineral ósseo.

Os osteoclastos são as células reabsorptivas do osso, responsáveis pela osteólise. Reabsorvem o osso por produção de enzimas proteolíticas lisossomais e íons hidrogênio. Encontram-se freqüentemente em metáfises de órgãos em crescimento ou em circunstâncias patológicas (9). A reabsorção ajuda a manter os níveis séricos de cálcio e fosfato.

As duas grandes atividades celulares são a modelação e a remodelação ilustradas na figura 1. A primeira está intimamente associada ao crescimento e inclui as funções responsáveis pela transformação dos pequenos ossos de recém-nascido em ossos maiores do adulto de idêntico formato – é o crescimento do osso em diâmetro, e ocorre por reabsorção contínua. A remodelação é o processo responsável pela renovação do osso e pelo seu crescimento longitudinal.

O metabolismo ósseo é regulado por uma variedade de hormônios que atuam sobre a formação e a reabsorção óssea (tabela 1). Simplificadamente, a regulação da homeostase óssea relaciona-se ao controle dos níveis extra e intra celulares dos íons cálcio, fósforo e magnésio. Os hormônios 1,25 hidroxivitamina D₃, paratormônio e calcitonina, atuam sobre os ossos, intestinos e rins. Os íons são reabsorvidos pelos intestinos, excretados pelos rins e estocados principalmente nos ossos, que são os principais responsáveis pela manutenção dos seus níveis sanguíneos. Este efeito se dá graças ao equilíbrio alcançado entre formação e reabsorção ósseas.

Fisiopatogenia

A obtenção de uma densidade óssea normal é o resultado do equilíbrio entre reabsorção contínua do osso “antigo” por osteoclastos e substituição deste por osteóide (“osso novo”), o que é função dos osteoblastos. Tanto distúrbios da formação óssea como elevadas taxas de reabsorção óssea têm sido descritos em cirróticos (10, 11).

Dois processos ósteo-metabólicos

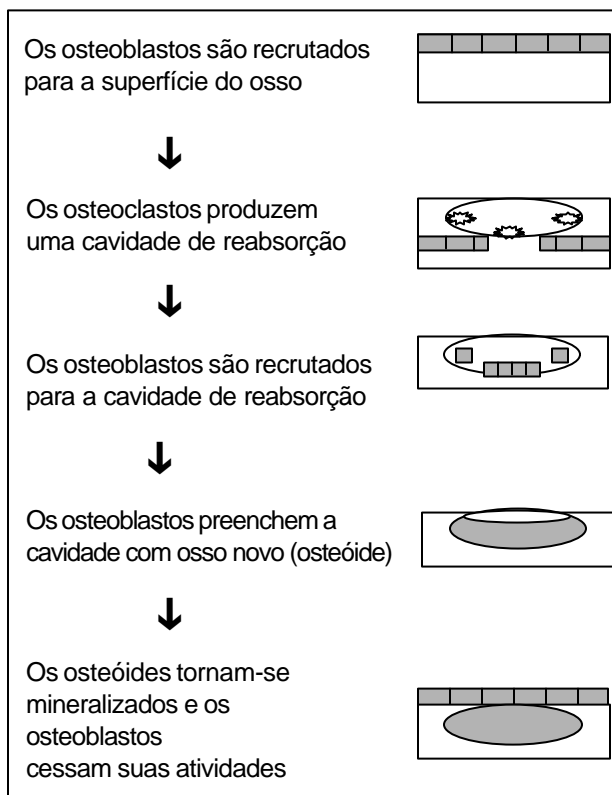


Figura 1. Sequência do remodelamento ósseo.

distintos, osteoporose ou osteomalácia podem acometer o indivíduo com OH (figura 2), parecendo haver uma maior prevalência de osteoporose, pelo menos no que diz respeito à população adulta (10-12). A prevalência de osteomalácia varia muito: são descritas cifras desde 0% a 71,4% (2, 13). Para alguns autores, as maiores prevalências de osteomalácia parecem estar associadas à menor rigidez nos critérios de definição admitidos (1). Há ainda alusões a um terceiro tipo de lesão que mostra características tanto de osteoporose quanto de osteomalácia (1, 10). A dificuldade na realização de biópsia óssea em crianças não nos permite identificar o processo metabólico responsável pela osteopenia observada em graus variados (4, 5, 14, 15).

A despeito do processo metabólico envolvido, a causa da OH é desconhecida. Alguns fatores parecem contribuir para o seu surgimento: ingestão inadequada de cálcio, diminuição da massa muscular, imobilização por hospitalização freqüente, má absorção de vitamina D e disfunção osteoblástica (3, 11, 12). Hiperparatireoidismo secundário não parece ser

de relevância embora já tenha sido descrito em associação com cirrose biliar primária (16). Concentrações séricas de cálcio, fósforo e magnésio não predizem as alterações ósseas (12) e hipocalcemia, quando existe, parece ser secundária à hipoalbuminemia (17). Bucuvalas e colaboradores (14) não conseguiram demonstrar má absorção de cálcio em crianças com colestase crônica.

Diversos estudos têm tentado estabelecer, sem sucesso uma relação direta entre o estado de deficiência de vitamina D e OH (4, 15, 18). A avaliação clínica da hipoavitaminose D, baseia-se na determinação dos níveis séricos de 25 OH vitamina D₃, levando-se em consideração

variações sazonais, idade e raça do indivíduo em estudo. Níveis séricos inferiores a 14 ng/ml são indicativos do estado de deficiência (18). Heubi e colaboradores (15), estudando crianças com atresia de vias biliares extra-hepática, demonstraram que os níveis séricos de 25 OH vitamina D₃ eram significativamente menores no grupo submetido à portoenterostomia sem restauração subsequente do fluxo biliar. Estudando formas variadas de colestase da infância, outros autores encontraram variável prevalência da deficiência deste hormônio (4, 18): 20% a 50%. Resultados semelhantes foram observados em adultos com doença hepática colestática e não colestática (3). Entretanto,

Tabela 1. Hormônios e fatores locais de crescimento associados ao metabolismo ósseo

Hormônio / Fator local de crescimento	Função sobre o metabolismo ósseo	Particularidades
Vitamina D ₃	Estímulos às formações e reabsorção óssea	Absorção e circulação dependentes do fígado
Paratormônio	Estímulo à reabsorção óssea	Metabolismo hepático
Calcitonina	Inibição à reabsorção óssea	Parece ser mais importante como agente farmacológico do que como hormônio fisiológico
Insulina	Estímulo à síntese da matriz óssea e formação da cartilagem	Metabolismo hepático
Glicocorticóides	Inibição à síntese de colágeno	Efeito relacionado à utilização prolongada
Estrógenos	Inibição à reabsorção óssea	Metabolismo hepático
Hormônio da tireóide	Estímulo à remodelação óssea	Metabolismo hepático
Fator de crescimento de fibroblastos, somatomedinas	Replicação ou diferenciação de osteoblastos ou osteoclastos	Metabolismo hepático

Fonte: Fiat & Mendonça, 1993.

nenhum estudo, até o momento, conseguiu demonstrar correlação entre deficiência de vitamina D₃ e osteopenia. A suplementação vitamínica corrige a deficiência hormonal mas não a osteopenia (3, 14, 18). É interessante ressaltar que na hepatopatia crônica não parece haver prejuízo da 25 hidroxilação deste hormônio (12, 18).

Demonstrou-se *in vitro* que a proliferação de células da linhagem osteoblástica pode ser inibida por soros de pacientes ictericos, havendo uma correlação com o nível de bilirrubina indireta mas não com a concentração de sais biliares (19).

Fatores celulares locais atuando sobre a formação óssea parecem ter algum papel na patogênese da OH. Bucuvalas e colaboradores demonstraram diminuição de fatores de crescimento ósseo, particularmente somatomedinas, em crianças com colestase crônica (20).

A elucidação do mecanismo exato da OH requer um melhor entendimento do metabolismo ósseo normal. Ainda são escassos os estudos envolvendo fatores locais de formação óssea e cultura de osteoblastos.

Diagnóstico

Na maioria dos pacientes, os sinais e sintomas da doença hepática predominam e freqüentemente a OH não será reconhecida antes do aparecimento de fraturas. Estas ocorrem predominantemente ao nível do osso trabecular, em particular, vértebras e costelas. Adultos podem se queixar de dor aguda no sítio de fraturas (11). Perda de estatura ou deformidades ósseas podem ser uma pista para o diagnóstico de OH em crianças.

O diagnóstico de osteopenia faz-se pela avaliação da densidade óssea mineral (DO). Esta pode ser medida de maneira relativamente precisa por uma variedade de métodos qualitativos (radiologia convencional) ou quantitativos (métodos de densitometria óssea), ambos com vantagens e desvantagens específicas.

Presença de fraturas ou deformidades vertebrais, fraturas de ossos longos sem história de trauma, arqueamento de ossos longos e irregularidades metafisárias são alguns sinais radiológicos que auxiliam no diagnóstico de osteopenia. Entretanto, o estudo radiológico

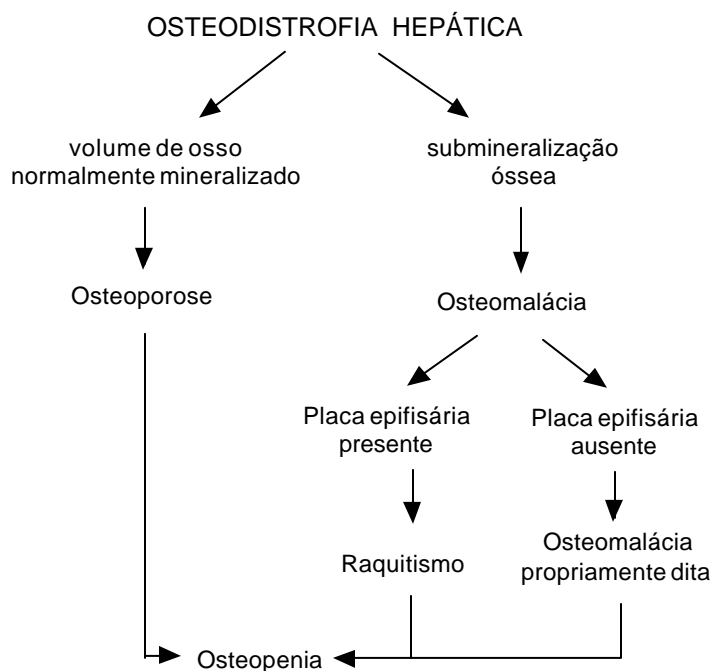


Figura 2. Alterações ósseas relacionadas à osteodistrofia hepática.

Tabela 2. Técnicas para medidas da massa óssea ^a

Técnicas	Área óssea estudada	Duração do exame (minutos)	Dose de radiação (mRem)
Densitometria de fótons simples	Rádio, calcâneo	15	10-20
Densitometria de dupla emissão com fonte de radionuclídeo	Coluna, quadril, corpo inteiro	20-40	5
Densitometria de dupla emissão com fonte de raios X	Coluna, quadril, corpo inteiro	3-1	1-3
Tomografia computadorizada quantitativa	coluna	10-15	100-1000

^a Fonte: Johnston e colaboradores, 1991.

convencional é um método bastante limitado no que se refere à determinação da DO. Nas radiografias planas somente o osso cortical é claramente visto e perda substancial do osso trabecular pode ocorrer antes do acometimento cortical (21). Além disto, este método tem pouca especificidade e importantes dificuldades de interpretação (22).

Existem atualmente três técnicas de densitometria disponíveis para avaliação do osso trabecular (tabela 2). Estes métodos calculam a massa óssea com base na absorção tecidual de fótons provenientes de radionuclídeos ou de raios X. Os resultados são expressos em unidades de massa óssea ou grama de mineral ósseo corrigidos por área exposta. Têm boa precisão e acurácia, pouco tempo de exposição do paciente e, excetuando-se o método tomográfico, baixa radiação (23, 24). A densitometria de dupla emissão foi a última a ser desenvolvida e tem a capacidade de avaliar a densidade óssea em segmentos do esqueleto circundados por tecido mole, não homogêneo, como a coluna e o quadril, embora também sejam possíveis avaliações de todo o corpo (24). Existem a densitometria óssea de dupla emissão com fonte

de RX e com fonte de radionuclídeo. A fonte de raios X tem diversas vantagens sobre a fonte isotópica: possibilita um exame mais rápido, com maior precisão, menor dose de radiação e melhor resolução das imagens. Os instrumentos mais modernos de densitometria permitem a análise tri-dimensional do corpo vertebral sem movimentar o paciente (24). A densitometria de dupla emissão com fonte de raios X já foi validada no grupo pediátrico (25) e é considerada como método de escolha para a avaliação da densidade óssea em crianças. A interpretação dos resultados é realizada em função da massa óssea ideal, da idade, do sexo e da raça do paciente em estudo. O exame é capaz de estimar o risco de fraturas.

O uso deste exame tem permitido o diagnóstico mais precoce de osteopenia e a avaliação da progressão da doença óssea tanto em adultos quanto em crianças cirróticos (11). Em crianças colestáticas crônicas, a aquisição da densitometria óssea elevou o diagnóstico de osteopenia de 59% para 100% (26, 4).

A degradação e a formação da matriz óssea podem ser avaliadas também pela determinação dos níveis circulantes de fatores

ou substâncias envolvidas nos processos de modelação e remodelação óssea. Estes podem representar tanto uma atividade enzimática específica quanto um componente da matriz óssea liberado na circulação (27). Até pouco tempo, os únicos marcadores disponíveis eram a fosfatase alcalina total, para monitorizar a formação óssea, e a hidroxiprolina urinária, para monitorizar a reabsorção. Atualmente, conhecem-se diversos marcadores, mais sensíveis e específicos, embora nem todos disponíveis no nosso meio (tabela 3).

Poucos estudos tentaram correlacionar a OH com marcadores bioquímicos de formação ou reabsorção óssea. A maioria refere-se ao comportamento da osteocalcina (2, 16, 28). Esta mostrou-se diminuída em todos os casos estudados e invariavelmente relacionada à osteopenia. A interpretação correta das concentrações séricas de osteocalcina contudo, requer a exclusão de fatores capazes de interferir nos resultados, tais como horário da coleta da amostra e múltiplos descongelamentos (29). A atividade total da fosfatase alcalina foi estudada tanto em adultos quanto em crianças. Hiperfosfatemia alcalina esteve presente em 65% e 83% das crianças e adolescentes estudadas por Argao e colaboradores e Heubi e colaboradores, respectivamente (5, 15). Não foram descritos estudos de correlação entre atividade desta enzima e grau de osteopenia. A fosfatase alcalina humana constitui um sistema de múltiplas formas moleculares de enzimas nas quais a heterogeneidade se deve tanto a fatores genéticos quanto a modificações bioquímicas e estruturais (30, 31). Existem, no mínimo, cinco formas identificadas de fosfatase alcalina: hepática, óssea, renal, intestinal e placentária. Existem evidências de que uma única forma predomine em cada tecido específico. A atividade total é o resultado da soma das atividades de fosfatase alcalina de diferentes origens. No paciente com doença hepática colestática, ela pode refletir tanto colestase *per se* quanto doença óssea associada ou ambas. A avaliação das frações enzimáticas podem ser uma solução para estas questões.

A histomorfometria (biópsia óssea) dispensa o uso de avaliação radiológica e bioquímica. Esta abordagem diagnóstica é problemática especialmente no paciente

pediátrico. O procedimento é invasivo e existe a necessidade do uso de tetraciclinas para diagnóstico preciso de osteomalácia, antibiótico contra-indicado até os 7 anos de idade. Este parece ser o grupo de pacientes que mais se beneficia com estudos radiológicos e bioquímicos combinados.

Tratamento

Nenhuma medida terapêutica tem se mostrado disponível para tratar ou prevenir a doença óssea da hepatopatia crônica.

Medidas profiláticas incluem: suplementação de cálcio e vitamina D, adequado suporte nutricional e estímulo à exposição solar. A suplementação de cálcio (108 mg de cálcio adicional/d em crianças e 1000 a 1500 mg/dia em adultos) é reconhecidamente de valor na profilaxia na osteopenia pós-menopausa e parece ter algum efeito em pacientes com cirrose biliar primária (11, 18). A suplementação parece indicada para evitar perda oculta de cálcio mas o seu real valor é controverso. Em revisão de estudos envolvendo a faixa etária pediátrica, observamos uma prevalência de hipocalcemia de 0% a 20% (5, 14, 15, 26). As maiores cifras referem-se a amostras de pequenos números de pacientes. No mínimo dois mecanismos parecem estar envolvidos na absorção intestinal de cálcio; um dependente e outro independente de vitamina D (32). Ambos relacionam-se diretamente à ingestão do mineral, sua biodisponibilidade e à concentração sérica de vitamina D. No que se refere às crianças colestáticas, o mecanismo de transporte intestinal de vitamina D parece ser suficiente para manter a absorção normal (14).

O papel da vitamina D já foi discutido junto à fisiopatogenia da OH. A suplementação adequada de vitamina D₃ (2-4 µg/Kg/dia em crianças e 50-100 µg/dia em adultos) soluciona o estado de deficiência hormonal mas não parece influenciar na densidade óssea mineral (3, 5, 11, 12, 15, 33). A despeito disto, recomenda-se identificar e tratar o estado de deficiência particularmente nos pacientes em uso de colestiramina (11, 12). Além do efeito conhecido deste hormônio sobre a homeostase mineral, descreve-se uma importante atuação da 1,25 (OH)₂ vitamina D₃ sobre a diferenciação de

Tabela 3. Marcadores bioquímicos da formação e reabsorção ósseas

Marcadores da formação óssea	Marcadores da reabsorção óssea
Fosfatase alcalina total	Hidroxi prolina urinária
Fosfatase alcalina óssea	Hidroxi lisina urinária
Osteocalcina	Fosfatase ácida tartarato resistente
Peptídeos do colágeno tipo 1	Piridinolina urinária
Osteonectina	Deoxi-piridinolina urinária

células da medula, particularmente macrófagos (34).

As medidas terapêuticas propriamente ditas se baseiam-se nas experiências obtidas com a osteoporose pós-menopausa. O uso de estrógenos tem sido evitado pelos seus efeitos hepatotóxicos. Foi testado em algumas pacientes com cirrose biliar primária. Nestas se observou uma tendência à diminuição da massa óssea sem piora da colestase (35). Como os estrógenos, a calcitonina inibe a reabsorção óssea. Sua utilização não mostrou resultados convincentes (11).

Os fluoretos, particularmente o fluoreto de sódio, têm propiciado uma aquisição de cerca de 8% de massa óssea/ano em mulheres com osteoporose senil (36). A experiência na cirrose biliar primária ainda é controversa. Guañabens observou um aumento da massa óssea nestas pacientes sem contudo haver uma diferença na incidência de fraturas entre grupo tratado e controles (37).

Biofosfonados não têm sido testados em pacientes com OH.

O ácido ursodesoxicólico também não parece beneficiar estes pacientes (38).

Não conhecemos estudos semelhantes aos citados na população pediátrica.

O transplante hepático parece ser uma excelente alternativa para a OH tanto em adultos quanto em crianças e adolescentes. Em adultos, Porayko e colaboradores observaram uma melhora na densidade óssea mineral a partir do terceiro mês pós-transplante (39). Argao e colaboradores em um estudo longitudinal, procuraram estabelecer um perfil dos níveis séricos de $25(\text{OH})_2$ vitamina D_3 e da densidade óssea mineral em lactentes e crianças submetidas a transplante hepático ortotópico. Antes do procedimento, 33,3% dos pacientes

tinham deficiência de vitamina D e todos apresentavam osteopenia. Ambas alterações foram revertidas em todos os pacientes após o transplante hepático, sugerindo um papel da função parenquimatosa do fígado na existência da doença óssea metabólica (5).

Algumas alterações ósseas ainda podem surgir após o transplante de fígado: osteopenia associada a fraturas sintomáticas e necrose avascular (39). A causa parece ser multifatorial. Pacientes adultos em uso de mais que 7,5 mg/dia de prednisona tem uma incidência de osteoporose entre 30% e 50% (35). São descritos, experimentalmente, efeitos indesejáveis da ciclosporina sobre a densidade óssea mineral (35). Um importante fator de risco para a doença óssea pós-transplante é a existência de doença óssea pré-transplante (11, 39).

Densitometria óssea e fosfatasemia alcalina esquelética em 20 crianças e adolescentes com colestase crônica acompanhadas na unidade de Gastroenterologia Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Estudamos prospectivamente 20 pacientes caucasóides, entre 3 e 18 anos (12 masculinos; mediana = 8,2 anos \pm 4,6 anos). Colestase crônica foi definida como a presença de icterícia-colúrica e/ou acolia e/ou prurido associados a hiperbilirrubinemia direta superior a 30% da bilirrubinemia total por um período mínimo de 6 meses. Os diagnósticos foram: atresia de vias biliares (6/20); cirrose criptogênica (5/20); Síndrome de Alagille (3/20); colestase idiopática (3/20); hepatite auto-imune (2/20); deficiência de 1 anti-tripsina (1/20). Os objetivos foram avaliar a densidade óssea mineral, a atividade sérica da fosfatase alcalina óssea e estudar as

eventuais relações destas variáveis com tempo de colestase, provas de função hepática e concentrações séricas de cálcio, fósforo e magnésio. Utilizamos, para medida da densidade óssea, densitometria de dupla emissão com fontes de raios X, comparamos com os valores normais para idade e sexo e calculamos o escore Z. Também comparamos a densidade óssea dos pacientes cirróticos com os não cirróticos. Para determinação da fosfatase alcalina óssea, utilizamos o método da inativação pelo calor, previamente testado por nós quanto à capacidade de reprodutibilidade (precisão) e recuperação (exatidão). Dezesesseis crianças e adolescentes normais foram controles para atividade desta enzima (11 masculinos; mediana= 6,65 anos \pm 6,0 anos). Osteopenia foi observada em todos os pacientes não havendo diferença significativa entre cirróticos e não cirróticos (figura 3). Um único paciente apresentou deformidades ósseas: alargamento de epífises nos membros inferiores. Hipocalcemia (valores de cálcio corrigidos pelos de albumina) foi observada em três casos. Seis pacientes tinham fósforo elevado. Não foram identificadas alterações nas concentrações séricas de magnésio. Dezenove pacientes (94%) apresentaram atividades elevadas de fosfatase

alcalina óssea, sendo estatisticamente significativa a diferença entre pacientes e controles ($P < 0,0001$). Nenhuma correlação foi observada entre osteopenia ou fosfatase alcalina óssea e tempo de colestase, provas de "função" hepática, concentrações séricas de cálcio fósforo e magnésio.

A diminuição da densidade óssea observada por nós em todos os pacientes estudados está em concordância com os estudos pediátricos mais recentes (tabela 4). A inexistência de diferenças estatisticamente significativa em cirróticos e não cirróticos concorda com os estudos em adultos e sugere ser a colestase o principal mecanismo responsável pela osteopenia, ainda que não única: claramente, a OH não é "privilégio" da hepatopatia colestática. Osteopenia parece estar melhor associada à osteoporose do que à osteomalácia/raquitismo. Osteoporose pode perfeitamente ser responsável por nossos resultados. Entretanto, hiperfosfataseemia alcalina óssea relaciona-se à atividade elevada de osteoblastos: isto é mais comum em casos de submineralização óssea (osteomalácia ou raquitismo). Estes resultados parecem concordar com a especulação da existência de uma lesão óssea na OH que combine características tanto

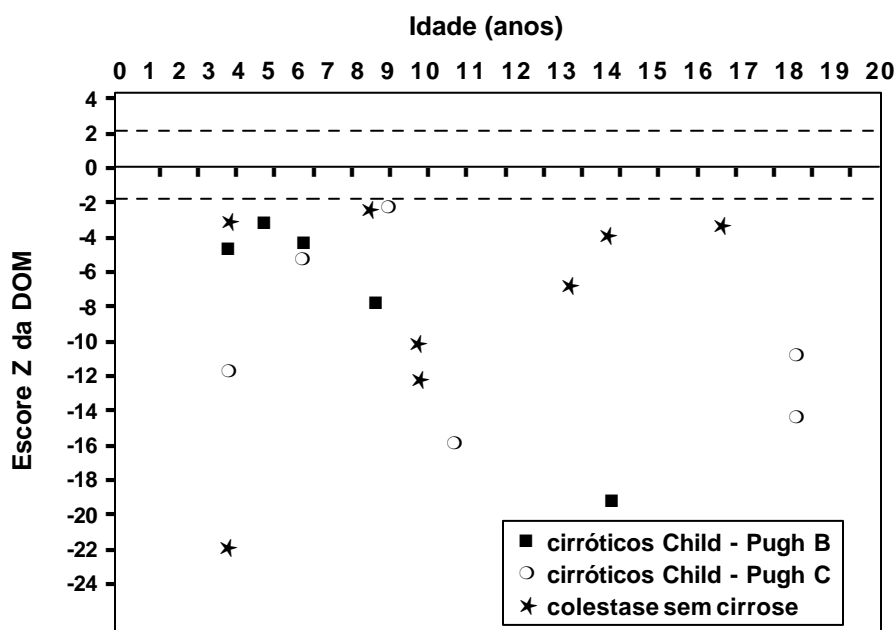


Figura 3. Valores de escore Z para densidade óssea mineral em 20 crianças e adolescentes com colestase crônica: comparação entre cirróticos e não cirróticos.

Tabela 4. Estudos relacionados a osteodistrofia em pediatria: prevalência de osteopenia

Autor (ano)	Pacientes estudados	Método de determinação da massa óssea	Prevalência de osteopenia (%)
Kobayashi (1974)	54	Raios X convencional	59
Heubi (1989)	6	Densitometria (fótons simples)	100
Bucuvalas (1990)	9	Densitometria (fótons simples)	89
Argao (1993)	56	Densitometria (fótons simples)	83
Argao (1994)	9	Densitometria (fótons simples)	100
Vieira (1995)	20	Densitometria (dupla emissão, fonte de raios X)	100

de osteoporose quanto de osteomalácia.

Concluimos que a OH parece ser tão prevalente no grupo pediátrico quanto no grupo de adultos, devendo o gastroenterologista infantil estar tão atento a esta entidade como parecem estar os especialistas de adultos.

Referências

1. Masson JB. Hepatobiliary influences on the skeletal system. In: Arias M. The liver: Biology and pathobiology. 3ª ed. New York: Raven; 1994.p.1257-66.
2. Diamond TH, Stiehl D, Lunzer M, et al. Hepatic osteodysytrophy: static and dynamic bone histomorphometry and serum bone gla-protein in 80 patients with chronic liver disease. *Gastroenterology* 1989;96:213-21.
3. Diamond TH, Stiehl D, Masson R, et al. Serum vitamin D metabolites are not responsible for low turnover osteoporosis in chronic liver disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;69:1234-9.
4. Argao EA, Specker BL, Heubi JE. Bone mineral content in infants and children in chronic cholestatic liver disease. *Pediatrics* 1993;91:1151-4.
5. Argao EA, Balistreri W, Hollis BW, et al. Effect of orthotopic liver transplantation on bone mineral content and serum vitamin D metabolites in infants and children with chronic cholestasis. *Hepatology* 1994;20:598-603.
6. Baron R. Anatomy and ultrastructure of bone. In: Favus MJ, editor. *Primer on metabolic bone disease and disorders of mineral metabolism*. 2ª ed. New York: Raven; 1993. p.3-9.
7. Termine JD. Bone matrix proteins and the mineralization process. In: Favus MJ, editor. *Primer on metabolic bone disease and disorders of mineral metabolism*. 2ª ed. New York: Raven; 1993. p.21-5.
8. Puzzas EJ. The osteoblast. In: Favus MJ, editor. *Primer on metabolic bone disease and disorders of mineral metabolism*. 2ª ed. New York: Raven; 1993. p.15-20.
9. Mundy GR. Bone reabsorbing cells. In: Favus MJ, editor. *Primer on metabolic bone disease and disorders of mineral metabolism*. 2ª ed. New York: Raven; 1993. p.25-31.
10. Idilman R, de Maria N, Uzunalimoglu O, van Thiel DH. Hepatic osteodystrophy: a review. *Hepatogastroenterology* 1997;44:14:574-81.
11. Hay JE. Bone disease in cholestatic liver disease. *Gastroenterology* 1995;108:276-83.
12. Sherlock S. Cholestasis. In: Sherlock S, Dolley D. *Diseases of the liver and biliary system*. 10ª ed. Oxford: Blackwell Science; 1997. p.217-232.
13. Reed JS, Meredith SC, Nemchavsky BA, et al. Bone

- disease in primary biliary cirrhosis: reversal of osteomalacia with oral 25-hydroxyvitamin D. *Gastroenterology* 1980;78:512-7.
14. Bucuvalas JC, Heubi JE, Specker B, et al. Calcium absorption in bone disease associated with chronic cholestasis during childhood. *Hepatology* 1990;12:1200-5.
 15. Heubi JE, Hollis BW, Specker B, et al. Bone disease in chronic childhood cholestasis. Vitamin D metabolism absorption and metabolism. *Hepatology* 1989;9:258-64.
 16. Fonseca V, Epstein O, Gill DS, et al. Hyperparathyroidism and low serum osteocalcin despite vitamin D replacement in primary biliary cirrhosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;64:873-7.
 17. Rao SD. Metabolic bone disease in gastrointestinal and biliary disorders. In: Favus MJ, editor. *Primer on metabolic bone disease of mineral metabolism*. 2^a ed. New York: Raven; 1993. p.268-73.
 18. Sokol RJ. Vitamin deficiency and replacement in childhood cholestasis. In: Lentz M, Reichen J. *Paediatric cholestasis: novel approaches to treatment*. United Kingdom: Kluwer; 1993. p.289-304.
 19. Jane C, Dickson ER, Bonde S, et al. Hyperbilirubinemia inhibits osteoblast proliferation: role of bilirubin in the development of cholestatic osteoporosis. *J Bone Mineral Research* 1992;18:1405-9.
 20. Bucuvalas JC, Horn JA, Carlson L, et al. Growth hormone insensitivity associated with elevated circulating growth hormone-binding protein in children with allagile syndrome and short stature. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:1477-82.
 21. Pozanski AK. Radiology evaluation of bone mineral in children. In: Favus MJ, editor. *Primer on metabolic bone disease and disorders of mineral metabolism*. 2a ed. New York: Raven; 1993. p.115-29.
 22. Garton MJ, Robertson EM, Gilbert FJ, et al. Can radiologists detect osteopenia on plain radiographs? *Clin Radiol* 1994;49:118-22.
 23. Johnston CC, Slemenda CW, Melton LJ. Clinical use of bone densitometry. *N Engl J Med* 1991;18:1405-9.
 24. Salle BL, Glorieux FH. Assessment of bone mineral content in infants: the new age. *Acta Paediatr* 1993;82:709-10.
 25. Brunton JA, Bayley HS, Atkinson AS. Validation and application of dual-energy x-ray absorptiometry to measure bone mass and bone composition in small infants. *Am J Clin Nutr* 1993;58:839-45.
 26. Kobayashi A, Kaway S, Utsunomiya T, et al. Bone disease in infants and children with hepatobiliary disease. *Arch Dis Child* 1974;49:641-6
 27. Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover I: theoretical considerations and clinical use in osteoporosis. *Am J Med* 1993;95:115-65.
 28. Hodgson SF, Dickson ER, Wahner HW. Bone loss and reduced osteoblast function in primary biliary cirrhosis. *Ann Int Med* 1985;103:855-60.
 29. Thomé JF, Seibel MJ, Silveberg SJ, et al. Biochemical markers of bone metabolism. *Z Rheumatol* 1991;50:133-41.
 30. Farley JR, Hall SL, Hacas D, et al. Quantification of skeletal alkaline phosphatase in osteoporotic serum by wheat germ agglutinin precipitation, heat inactivation and a two-site immunoradiometric assay. *Clin Chem* 1994;40:1749-56.
 31. Risteli L, Risteli J. Biochemical markers of bone metabolism. *Ann Med* 1993;25:116-21.
 32. Lemann JJ. Intestinal absorption of calcium, magnesium and phosphorus. In: Favus MJ, editor. *Primer on metabolic bone disease and disorders of mineral metabolism*. 2^a ed. New York: Raven; 1993. p.46-54.
 33. Herlong HF, Recker RR, Haddrey WC. Bone disease in primary biliary cirrhosis: histologic features and response to vitamin 25-hydroxyvitamin D. *Gastroenterology* 1982;83:103-8.
 34. Norman AW, Henry LH. Vitamin D: metabolism and mechanism of action. In: Favus MJ, editor. *Primer on metabolic bone disease and disorders of mineral metabolism*. 2a ed. New York: Raven; 1993. p.63-70.
 35. Crispin SJ. Late-onset complications and recurrent nonmalignant disease. In: Busutil RW & Klintmann GB. *Liver transplantation*. 1^a edition. Philadelphia: Saunders; 1996. p.648-58.
 36. Kleerekoper M, Avioli LA. Evaluation and treatment of postmenopausal osteoporosis. In: Favus MJ, editor. *Primer on metabolic bone disease and disorders of mineral metabolism*. 2a ed. New York: Raven; 1993. p.223-9.
 37. Guañabens N, Parés A, delRío L. Sodium fluoride prevents bone loss in primary biliary cirrhosis. *J Hepatology* 1992;15:345-9.
 38. Lindor KD, Janes CH, Crispin SJ. Bone disease in primary biliary cirrhosis: does ursodexycolic acid make a difference? *Hepatology* 1995;21:389-42.
 39. Porakyo HK, Whesner RH, Hay JE, et al. Bone disease in liver transplant recipients: incidence, timing and risk factors. *Transp Proceedings* 1991;23:1462-5.