

GHID DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT AL FRACTURILOR DE FRAGILITATE ȘI OSTEOPOROZEI JUVENILE

Elaborat de: Comisia de Endocrinologie a Colegiului Medicilor din România

Împreună cu: Grupul de lucru de ENDOCRINOLOGIE PEDIATRICĂ ȘI BOLI RARE al Societății Române de Endocrinologie (SRE)

Data aprobării: 05.08.2026

SCOPUL GHIDULUI

- standardizarea practicii clinice în diagnosticul și managementul osteoporozei juvenile și al fracturilor de fragilitate la copil și adolescent
- îmbunătățirea calității actului medical și a îngrijirii pacienților pediatrici cu patologii de fragilitate osoasă
- alinierea practicii clinice din România cu ghidurile internaționale (ISCD, Endocrine Society, ESE, ESPE)
- sprijinirea deciziilor clinice în contexte complexe (boli genetice, osteoporoză secundară)
- reducerea riscului de fracturi, optimizarea masei osoase și îmbunătățirii calității vieții copiilor cu patologii

DOMENIUL DE APLICABILITATE

Ghidul se adresează medicilor din specialitățile:

- endocrinologie
- pediatrie
- genetică medicală
- ortopedie
- reabilitare medicală
- medicina de familie

METODOLOGIA DE ELABORARE

Ghidul a fost elaborat pe baza:

- recomandările International Society for Clinical Densitometry privind diagnosticul osteoporozei la copil și adolescent
- ghidurile Endocrine Society privind bolile metabolice osoase
- consensurile și recomandările European Society of Endocrinology
- recomandările European Society for Paediatric Endocrinology privind patologia endocrină pediatrică și bolile metabolice osoase
- revizuirii sistematice a literaturii (PubMed, Cochrane, Embase)
- consensului experților Comisiei de Endocrinologie

I. DEFINIȚII ȘI TERMINOLOGIE

I.1. Definiții

Osteoporoza la copii, osteoporoza juvenilă (OJ) este definită ca o boală scheletică sistemică caracterizată prin compromiterea rezistenței osoase și deteriorarea microarhitecturală a osului, ceea ce duce la fracturi de fragilitate.

Fracturile cu importanță clinică cuprind:

- fracturile oaselor lungi de la nivelul membrelor inferioare
- tasările vertebrale
- prezența a 2 sau mai multe fracturi ale oaselor lungi de la nivelul membrelor superioare

Fragilitatea osoasă se definește ca antecedente de fracturi de fragilitate = fracturi apărute la traumatisme minime.

Fracturile care apar în cadrul unui accident auto sau prin cădere, de la mai mult de 3 metri înălțime, nu vor fi considerate fracturi de fragilitate.

I.2. Coduri

Cod ICD-10 M80.1-M80.9 – Osteoporoza cu fractură patologică

- M82 – Osteoporoza în boli clasificate altundeva
- Q78.0 – Osteogeneză imperfectă
- Q78.8 – Alte osteopatii congenitale
- M88 – Boala Paget a oaselor

Cod ICD-11 FB83.1Z Osteoporoza, nespecificată

- LD24.K – Boli genetice cu densitate osoasă scăzută
- FB85 – Boala Paget osoasă

Cod 999

- 661 – Osteoporoza
- 208 – Osteoporoza

- 264 – Osteogeneza imperfectă
- 665 – Boala Paget

I.3. Nivel de aplicare

- **Ambulator:** diagnostic, urmărire, tratament etiopatogenetic;
- **Spital:** diagnostic, urmărire, tratament etiopatogenetic;
- **Ambulator/internare de zi:** diagnostic, urmărire, tratament etiopatogenetic.

II. INTRODUCERE

Sănătatea osului este un aspect important, dar adesea subapreciat la copii. Patologia însoțită de fragilitate osoasă la copii, este relativ frecventă și se însoțește de morbiditate semnificativă, având potențialul de a reduce rezistența osoasă pe termen lung. Spre deosebire de marea majoritate a tulburărilor osteoporotice la adulți, care rezultă din pierderea osoasă mai târziu în viață, osteoporoza la copii rezultă din eșecul dezvoltării normale a oaselor. Cei mai importanți factori care contribuie la acumularea și dezvoltarea optimă a masei osoase sunt factorii genetici, iar în ultimele decenii a avut loc o creștere rapidă a înțelegerii formelor genetice de fragilitate osoasă, cu creșterea implicită a gradului de conștientizare a osteoporozei la copii.

Recomandare: Diagnosticul de osteoporoză la copii nu trebuie pus doar pe baza criteriilor densitometrice, ci cuprinde antecedente de fracturi cu importanță clinică, concomitent cu prezența unei densități minerale osoase (DMO) sau a conținutului mineral osos (CMO) scăzut.

Riscul de fractură la copii diferă în funcție de vârstă. Astfel, între 0 și 16 ani, riscul de fractură variază între 42% și 64% la băieți, respectiv între 27% și 40% la fete, cel mai frecvent situs de fractură fiind antebratul, aproximativ jumătate din totalitatea fracturilor având loc la acest nivel. Aproximativ 65% din fracturile oaselor lungi la copii implică jumătatea superioară a corpului (adică membrele superioare – brațe, antebrățe). În schimb, fracturile care implică jumătatea inferioară a corpului (coapse, gambe) reprezintă între 7% și 28% din totalul fracturilor osoase la copii.

III. SCREENING

Screening-ul pentru fracturile vertebrale la copiii cu factori de risc pentru osteoporoză este esențial.

Situații sugestive de risc sunt considerate:

- Fracturi asimptomatice, adeseori reprezentate de tasări vertebrale identificate doar prin radiografia de coloană de profil; reducerea înălțimii ori deformări vertebrale
- Fracturi repetitive, minim 2 la copii < 10 ani, respectiv minim 3 la cei < 18 ani, în absența unor traumatisme semnificative
- Mobilitate redusă cu inabilitatea de deplasare

Prezența condițiilor cronice, grupate în Tabelul II, trebuie considerate categorii prioritare de risc de dezvoltare al osteoporozei juvenile, copii cu tratament cronic cu glucocorticoizi, imobilizare sau boli neuromusculare, boli inflamatorii cronice, boli digestive cu malabsorbție, boli renale/hepatice cronice, boli oncologice/hematologice, transplant, hipogonadism, hipercorticism, hipertiroidism sever/cronic, hiperparatiroidism, diabet slab controlat, tulburări de comportament alimentar/RED-S, sindroame genetice sugestive, istoric familial de fracturi repetate sau semne fenotipice de fragilitate osoasă.

Recomandare: Evaluarea densitometrică prin DXA este indicată atunci când rezultatul poate influența conduita clinică. Siturile preferate la copil sunt coloana lombară în incidență postero-anterioară și corpul total fără extremitatea cefalică (total body less head – TBLH).

Considerații practice legate de utilizarea analizei osteodensitometrice DXA la copii:

- Coloana vertebrală lombară și TBLH sunt situsurile preferate pentru a putea măsura DMO și/sau CMO;
- Alte situsuri pot fi utilizate în situații selectate, în funcție de contextul clinic, disponibilitatea datelor de referință și limitările tehnice;
- Colul femural nu este un situs preferat, dată fiind variabilitatea mare a dezvoltării scheletale;
- Dacă este indicată repetarea analizei osteodensitometrice, se recomandă ca intervalul minim dintre analize să fie de 6-12 luni.

IV. DIAGNOSTIC ȘI CLASIFICARE

IV.1. Criterii de diagnostic

Recomandare:

- antecedente de fracturi de fragilitate apărute la traumatisme minime;
- istoric de ≥ 2 fracturi de fragilitate la nivelul oaselor lungi apărute până la vârsta de 10 ani, sau
- ≥ 3 fracturi de fragilitate la nivelul oaselor lungi apărute până la vârsta de 19 ani.

ȘI

- scorul Z al DMO $\leq -2,0$ (ajustat în funcție de vârstă, sex și la copiii cu statură mică sau întârziere de creștere, pentru talie ori vârstă osoasă, după caz)

SAU

- prezența unei tasări vertebrale;
- în absența unui traumatism cu energie înaltă sau
- a unei boli locale

este suficientă pentru diagnosticul de OJ fără detectarea unei densități osoase semnificativ scăzute prin DXA.

Fracturile care apar în cadrul unui accident auto sau prin cădere de la mai mult de 3 metri înălțime nu vor fi considerate fracturi de fragilitate.

IV.2. Clasificare

Osteoporoza la copii este heterogenă din punct de vedere clinic, cuprinzând o gamă largă de etiologii. Ea poate fi clasificată în două grupe: osteoporoza primară, apărută în contextul unei boli genetice ce determină fragilitate osoasă și osteoporoza secundară, datorată unor boli cronice subiacente.

Osteoporoza primară

Osteoporoza primară la copii, deși o afecțiune rară, este în principal determinată de factori genetici, care pot influența până la 80% din densitatea minerală osoasă (BMD). Studiile de asociere la nivelul întregului genom (GWAS) au identificat mai multe gene implicate, iar riscul de osteoporoză este considerat a fi rezultatul acțiunii cumulate a mai multor variante genetice, fiecare având un efect modest. Cu toate acestea, în formele monogenice ale osteoporozei, o singură variantă genetică poate avea un impact major asupra scheletului, cauzând fragilitate osoasă.

Printre formele monogenice se numără:

- Osteogeneza Imperfectă (OI)
- sindromul Ehlers-Danlos (gene implicate COL5A, COL3A, forme nemonogene)
- homocistinurie (genele CBS, MTHFR, MTR, MTRR și MMADHC)
- sindromul Marfan (gena FBN1)

Osteogeneza imperfectă (OI), cunoscută și sub numele de „boala oaselor fragile”, este cea mai frecventă boală osoasă genetică, cu o incidență de 0,79 la 10 000 de nașteri. Osteogeneza imperfectă este un grup heterogen de afecțiuni genetice ale țesutului conjunctiv care sunt asociate cu anomalii ale colagenului de tip I, cauzând o varietate de manifestări clinice. OI are un spectru clinic de la fenotipuri ușoare diagnosticate mai târziu în viață, până la forme severe, inclusiv forma letală perinatală. Această afecțiune este caracterizată prin masă osoasă scăzută, fragilitate osoasă, deformări osoase și retard de creștere. Extrascheletic pot apărea trăsături fenotipice ce includ sclere albastru-cenușii, dentinogeneza imperfectă, fragilitate capilară, boli cardiovasculare, boli neurosenzoriale și hipoacuzie senzorială și de conducere etc.

Din multitudinea de clasificări, bazate fie pe un anumit genotip, sau pe un anumit fenotip, aspecte variabile și dificil de definit în cazul multor pacienți, inclusiv în cadrul aceleiași familii, propunem următoarea clasificare, bazată pe severitatea clinică, care clasifică OI în 5 clase:

Tabelul I. Clasificare OI

OI	Caracteristici clinice	Gena implicată / Moștenire
1	Forma fără deformări	COL1A1 (AD), COL1A2 (AD)
2	Forma perinatală letală	COL1A1 (AD), COL1A2 (AD), CRTAP (AR), LEPRE1 (AR), PPIB (AR)
3	Forma progresiv deformantă	COL1A1 (AD), COL1A2 (AD), BMP1 (AR), CRTAP (AR), FKBP10 (AR), LEPRE1 (AR), PLOD2 (AR), PPIB (AR), SERPINF1 (AR), SERPINH1 (AR), TMEM38B (AR), WNT1 (AR), CREB3L1 (AR)
4	Forma moderată	COL1A1 (AD), COL1A2 (AD), WNT1 (AD), CRTAP (AR), PPIB (AR), FKBP10 (AR), SP7 (AR), SERPINF1 (AR), PLS3 (XL)
5	Forma cu calcificări ale membranelor interosoase	IFITM5 (AD)

* AD = autozomal dominant, AR = autozomal recesiv, XL = X-linkat.

Un mecanism posibil implicat în OP primară este reprezentat de afectarea căii de semnalizare WNT. Mutațiile bialelice în receptorul WNT, LRP5 (Low-density lipoprotein-related receptor 5) duc la o formă severă de osteoporoză cu debut în copilărie, asociată adesea cu orbire. Pe de altă parte, variantele heterozigote cu pierdere de funcție în LRP5 provoacă forme mai ușoare de osteoporoză, care apar de obicei mai târziu în copilărie sau la maturitate. De asemenea, WNT1, un ligand esențial pentru calea de semnalizare WNT, a fost identificat ca având un rol crucial în fragilitatea osoasă. Mutațiile bialelice în WNT1 duc la o fragilitate scheletică severă, similară cu OI de tip III, în timp ce variantele heterozigote se manifestă adesea prin osteoporoză care debutează mai târziu în copilărie sau la vârsta adultă.

În 2013, au fost identificate mutații în gena PLS3 ca o cauză a osteoporozei. Datorită localizării genei pe cromozomul X, mutațiile PLS3 afectează mai devreme și mai sever bărbații, deși femeile purtătoare pot dezvolta osteoporoză simptomatică încă din copilărie sau la vârsta adultă. Gena PLS3 codifică Plastin-3, o proteină care leagă și organizează actina, implicată în remodelarea citoscheletului. Deși funcția exactă a Plastin-3 în os este încă necunoscută, se suspectează că ar putea juca un rol în mecanosensibilitatea osteocitelor și în mineralizarea osului.

Au fost descrise recent și alte forme noi de osteoporoză monogenică, cum ar fi cele cauzate de mutații în genele SGMS2 și ARHGAP25. Mutațiile heterozigote în SGMS2, care codifică sintetaza de sfingomielină 2 (SMS2), au fost asociate cu fracturi multiple la copii și leziuni hiperostoice calvariale. Biopsiile osoase la acești pacienți au arătat un volum osos scăzut, mineralizare deficitară a matricei și o rețea canaliculară a osteocitelor perturbată semnificativ.

Alte afecțiuni primare asociate cu fracturi de fragilitate, dar care nu asociază obligatoriu densitate osoasă scăzută sunt Displazia fibroasă poliohistică (GNAS1) sau cele din anexa 1.

Din grupul acestor boli este de menționat boala Paget Juvenilă, denumită disostoza craniotubulată cu hiperfosfatazie, caracterizată printr-o valoare foarte mare a markerilor de turnover osos (în primul rând a fosfatazei alcaline), cu risc consecutiv de deformări scheletale și de fracturi recurente, dar și cu o serie de manifestări extrascheletale (afectarea auzului, retinopatie, calcificări vasculare, risc de anevrisme de a carotidă internă).

Demn de menționat este forma idiopatică de osteoporoză la copii și tineri care apare atunci când aceștia suferă fracturi de fragilitate repetate în contextul unei densități minerale osoase scăzute, fără a se identifica o cauză secundară sau un defect monogenic cunoscut.

Recomandare: Diagnosticul de osteoporoză idiopatică poate fi stabilit doar după excluderea altor cauze posibile.

Osteoporoza idiopatică este probabil o afecțiune heterogenă, dat fiind faptul că rata de remodelare și formare osoasă poate varia de la ridicată la normală sau scăzută. Studiile recente au evidențiat o etiologie monogenică variabilă în aceste cazuri. Este de așteptat ca, odată cu creșterea cunoștințelor genetice și a instrumentelor de diagnostic genetic, proporția cazurilor cu adevărat „idiopatică” să scadă.

Osteoporoza secundară

Osteoporoza secundară este cauzată de o varietate de diferite boli cronice care afectează negativ acumularea și/sau menținerea masei osoase. Cei mai frecvenți factori de risc asociați cu osteoporoza secundară la copii sunt imobilizarea, terapia cronică cu glucocorticoizi, afecțiunile inflamatorii, chimioterapia, hipogonadismul și alimentația deficitară, adesea acești factori de risc putându-se suprapune.

Tabelul II. Cauze de osteoporoză secundară

Cauze de osteoporoză secundară
Situații nutriționale și de malabsorbție
Aport nutrițional deficitar de calciu și vitamina D
Condiții de disponibilitate energetică scăzută sau deficit de energie (de exemplu, anorexie nervoasă, triadă atletelor)
Malabsorbție (ex: boala celiacă, boala inflamatorie intestinală, fibroză chistică, atrezie biliară etc.)
Patologii care implică încărcare osoasă mecanică redusă
Paralizie cerebrală
Leziuni ale măduvei spinării
Spina bifida
Distrofie musculară
Atrofie musculară spinală
Arsuri severe
Alte situații de imobilizare prelungită
Patologii endocrine
Hipogonadism hipergonadotrop: Insuficiență ovariană primară, Insuficiență testiculară primară
Hipogonadism hipogonadotrop: deficite izolate sau combinate ale gonadotropilor (cauze genetice și dobândite), hiperprolactinemie, amenoree hipotalamică funcțională (condiții de deficit energetic, stres cronic), iatrogen (ex: acetat de medroxiprogesteron depozit, terapie cu analog GnRH)
Hipercorticism – iatrogen din utilizarea prelungită a glucocorticoizilor pentru afecțiunile cronice subiacente (ex: distrofie musculară Duchenne, tulburări inflamatorii intestinale, artrită cronică, afecțiuni renale, inclusiv pacienți post-transplant, tulburări ale țesutului conjunctiv, leucemie și alte afecțiuni maligne); endogen (sindrom Cushing ACTH/non-ACTH dependent)
Hipertiroidism (cronic netratat)
Hiperparatiroidism
Hipercalcemie
Deficit și/sau rezistența hormonului de creștere
Diabet zaharat (în special atunci când este slab controlat)
Patologii hematologice
Transplant de măduvă osoasă
Hemofilia
Hemocromatoză
Leucemie
Limfom
Mastocitoza
Mielom multiplu
Talasemie și siclemie
Alte boli cronice
Boli inflamatorii intestinale cronice
Patologii hepatice

Cauze de osteoporoză secundară
Stări inflamatorii cronice (ex: boli inflamatorii intestinale, artrită cronică, tulburări ale țesutului conjunctiv, sindrom nefrotic)
Boală cronică de rinichi
Patologii metabolice
Boala Gaucher
Boli de stocare a glicogenului
Mucopolizaharidoze
Iatrogen
Antiepileptice
Anticonvulsivante
Inhibitori de aromatază
Chimioterapice
Levotiroxină în exces
Glucocorticoizi
Metotrexat
Medicamente antiretrovirale
Depot acetat de medroxiprogesteron
Analogii GnRH
Heparină
Imunosupresori
Inhibitori de pompă de protoni
Inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS)
Tiazolidindione
Radioterapia
Factori legați de stilul de viață
fumatul și consumul cronic de alcool

Recomandare: Cauzele de osteoporoză secundară vor fi atent evaluate clinic, paraclinic, eventual imagistic, în algoritmul de diagnostic al osteoporozei la copil, înaintea oricărei indicații terapeutice.

V. TRATAMENT

V.1. Măsurile generale și tratamentul farmacologic

Managementul osteoporozei juvenile trebuie să fie etiologic, multidisciplinar și individualizat.

În toate cazurile se recomandă optimizarea aportului de calciu, vitamina D și proteine, corectarea deficitelor nutriționale, tratarea cauzei primare sau secundare, adaptarea activității fizice la riscul de fractură și prevenirea căderilor. Aporturile zilnice de calciu și vitamina D din tabelul III propus sunt corecte pentru grupele pediatrice, fiind concordante cu valorile de referință utilizate în literatura de specialitate.

Recomandare: Managementul osteoporozei include nutriție adecvată, cu suplimentare cu calciu și vitamina D. Dozele de suplimentare de vitamina D se individualizează, în vederea atingerii și menținerii unei concentrații ale 25 OH vitaminei D de cel puțin 30 ng/mL (75 nmol/L).

Tabelul III. Aport zilnic de Calciu și vitamina D, recomandat la copii

Vârstă	Aport Calciu (mg)	Aport Vitamina D (UI)
0-6 luni	200	400
7-12 luni	260	400
1-3 ani	700	600
4-8 ani	1000	600
9-18 ani	1300	600

Recomandare: Măsurile generale privind exercițiul fizic și prevenția căderilor sunt reprezentate de: exerciții fizice controlate, stabilite în echipă multidisciplinară cu fiziokinetoterapeuți, terapie cu vibrații individualizate pentru fiecare pacient în funcție de patologia subiacentă.

Agentul terapeutic optim va fi ales individualizat pentru fiecare caz în parte, în funcție de patologia pacientului.

Scopul tratamentului antiosteoporotic, la pacienții pediatrici, este acela de a reduce incidența fracturilor, de a îmbunătăți compoziția osoasă, în vederea creșterii calității vieții pacientului.

Dintre preparatele antiosteoporotice aprobate și validate la adulți, bifosfonații sunt agenții terapeutici care beneficiază de dovezi robuste privind eficacitatea și siguranță în tratamentul OJ.

Bifosfonații intravenoși reprezintă opțiunea farmacologică standard în formele moderate-severe de osteoporoză pediatrică, în special atunci când potențialul de recuperare spontană este limitat sau când factorii de risc persistă.

Terapia orală poate fi considerată în situații selectate, mai ales atunci când terapia intravenoasă nu este disponibilă sau nu poate fi administrată.

Anticorpi monoclonali: Denosumab au indicații limitate, copii cu patologii specifice, iar terapia osteoanabolică (Teriparatid) respectiv anticorpi anti-sclerostină (Romosozumab, Setrusumab) sunt obiectul studiilor în curs. Utilizarea acestora în pediatrie nu reprezintă standard terapeutic de rutină și trebuie limitată la indicații speciale, studii clinice, centre cu expertiză sau situații individualizate, cu monitorizare strictă și justificare documentată.

Bifosfonații sunt medicamente derivate din pirofosfat care inhibă funcția osteoclastică. Studiile histomorfometrice la copii arată că bifosfonații reduc semnificativ remodelarea osoasă, fără a altera creșterea osoasă, formarea osului trabecular sau formarea osului periostal (modelare), cu creșteri atât ale numărului de trabecule (os metafizar), cât și a lățimii corticale. Atunci când se administrează bifosfonați la copilul în creștere, reducerea resorbției osoase și, creșterea și modelarea osoasă continuă, au ca rezultat creșterea semnificativă a masei și rezistenței osoase.

Recomandare: Bifosfonații reprezintă tratamentul farmacologic de elecție la copiii și adolescenții cu fragilitate osoasă clinic semnificativă, în special în prezența fracturilor vertebrale, a fracturilor recurente ale oaselor lungi, a simptomelor importante sau a unui risc persistent și a unui potențial redus de recuperare spontană.

Recomandare: Etape obligatorii înainte de confirmarea diagnosticului și inițierea terapiei antiresorptive sunt reprezentate de excluderea rahitismului, respectiv excluderea abuzului și a maltratamentului copilului, ca indicator al fracturilor multiple, aparent în absența unor traumatisme de energie înaltă.

Tabelul IV. Criterii de confirmare a osteoporozei juvenile și eligibilitate pentru tratament antiosteoporotic

Criterii de includere	Condiții care trebuie excluse sau clarificate înaintea inițierii terapiei
Prezența fragilității osoase cu antecedente de fracturi de fragilitate apărute la traumatisme minime: • istoric de ≥ 2 la nivelul oaselor lungi apărute până la vârsta de 10 ani, sau • ≥ 3 la nivelul oaselor lungi apărute până la vârsta de 19 ani ȘI Scorul Z al DMO $\leq -2,0$ (ajustat în funcție de vârstă, sex și suprafață corporală în funcție de caz) #	RAHITISMUL (factor determinant sau adjuvant*), apreciat prin următoarele evaluări: • Calciu seric • Albumină serică • Fosfor seric • Creatinină/eGFR (Bedside Schwarz) • Fosfatază alcalină • Parathormon (PTH) • 25-OH-vitamina D • raportul calciu urinar (mg/dl) și creatinină urinară (mg/dl) din urina spontană sau • Calciu urinar, Fosfor urinar, creatinina din urina/24h • În cazuri selecționate, 1,25(OH)₂ vitamina D și/sau Radiografie genunchi bilateral și mâini bilateral pentru aprecierea scorului RSS (rsstrainingtool.com/about/)
SAU Prezența unei tasări vertebrale în absența unui traumatism cu energie ridicată sau a unei boli locale. și în absența detectării unei densități osoase semnificativ scăzute prin DXA.	IDENTIFICAREA ABUZULUI – anamneză atentă, împreună cu un examen clinic minuțios: • decalaj între producerea fracturii și solicitarea asistenței medicale; • prezența la examenul clinic a echimozelor inexplicabile sau a altor mărci traumatiche, (ex. hemoragii retiniene sau intracerebrale) prezența fracturilor multiple în diferite stadii de vindecare; • absența coexistenței particularităților fenotipice sugestive pentru afecțiune genetică asociată cu fragilitate osoasă (de exemplu, absența dismorfismului facial, sclera albastră, dinți anormali, plagiocefalie, fontanele mărite sau deformare a scheletului); • dacă mecanismul leziunii este necunoscut sau dacă mecanismul raportat de leziune nu se corelează cu tipul de fractură.

* # criteriul nu rămâne obligatoriu în cazul fracturilor de fragilitate care sunt consecința unui turnover osos crescut, dar neasociat cu DMO scăzută, așa cum este cazul unor afecțiuni cuprinse în anexele 1 și 2

* * în cazul în care rahitismul este factor adjuvant, se va trata concomitent cu terapia cu bifosfonați

* NB: Fracturile care apar în cadrul unui accident auto sau prin cădere de la mai mult de 3 metri înălțime nu vor fi considerate fracturi de fragilitate.

O anamneză atentă, împreună cu un examen clinic minuțios reprezintă pași importanți în diagnosticul diferențial al osteoporozei la copii. Dacă rahitismul și abuzul au fost excluse, se poate evalua mai departe prezența osteoporozei primare/secundare.

V.2. Parametri de evaluare pentru inițierea tratamentului antiosteoporotic

Evaluare minimă și obligatorie pentru inițierea tratamentului antiosteoporotic cuprinde:

- Anamneză – fracturi, dureri osoase, mobilitate, tratament cronic
- Examen clinic

- Auxologie, status pubertar
- Hemoleucogramă completă
- Parametri serici: calciu seric, albumină serică, fosfor seric, magneziu, creatinină, rata filtrării glomerulare, fosfatază alcalină, parathormon (PTH), 25-OH-vitamina D, proteine totale, enzime hepatice, ionogramă sanguină
- Parametri urinari: Creatinină urinară, Calciu urinar, Fosfor urinar/24h sau raportul calciu urinar (mg/dl) și creatinină urinară (mg/dl) din urina spontană
- Analiză osteodensitometrică DXA
- Radiografii la nivelul situsurilor de fractură
- Radiografie de coloană dorso-lombară incidență latero-laterală pentru investigarea tasărilor vertebrale sau RMN coloana dorso-lombară
- Radiografie mână non-dominantă incidență postero-anterioară pentru determinarea vârstei osoase (aprecierea vârstei osoase corespunde atlasului Greulich & Pyle, 1959)
- Markerii biochimici ai turnoverului osos, în cazuri selectate

Evaluări complementare

Particularizat fiecărui caz în parte, în funcție de suspiciunea de osteoporoză primară, respectiv secundară, se pot efectua:

- Consult genetic sau testare genetică pentru osteogeneza imperfectă și eventual alte tulburări genetice (în funcție de antecedentele familiale și de contextul clinico-biologic (evaluarea poate cuprinde arrayCGH/MLPA/NGS cu panel de gene specifice/WES/WGS)
- Anticorpi anti-transglutaminază/endomisium/gliadină
- TSH, fT4
- Cortizol liber urinar (CLU) sau teste screening pentru diagnosticul hipercorticismului
- Evaluare status pubertar (FSH, LH, estradiol, testosteron)
- VSH, PCR (dacă se cunoaște sau se suspectează o patologie inflamatorie cronică)
- alte teste pentru cauze secundare de osteoporoză – individualizate pentru fiecare caz în parte

V.3. Stabilirea necesității tratamentului cu bifosfonați

Odată ce diagnosticul de osteoporoză juvenilă a fost stabilit, următorul pas este acela de a stabili potențialul de recuperare spontană, neasistată medicamentos — vezi figura nr. 1 — algoritm elaborat după Ward (15).

Recomandare: Bifosfonații, în special cei intravenoși, reprezintă tratamentul farmacologic standard în osteoporoza pediatrică cu fragilitate semnificativă, risc persistent sau potențial redus de recuperare spontană, în centre cu expertiză.

Algoritm de evaluare a potențialului de recuperare spontană în osteoporoza juvenilă

Decizie terapeutică și monitorizare după fractură vertebrală precoce sau fractură de os lung la traumatism minim

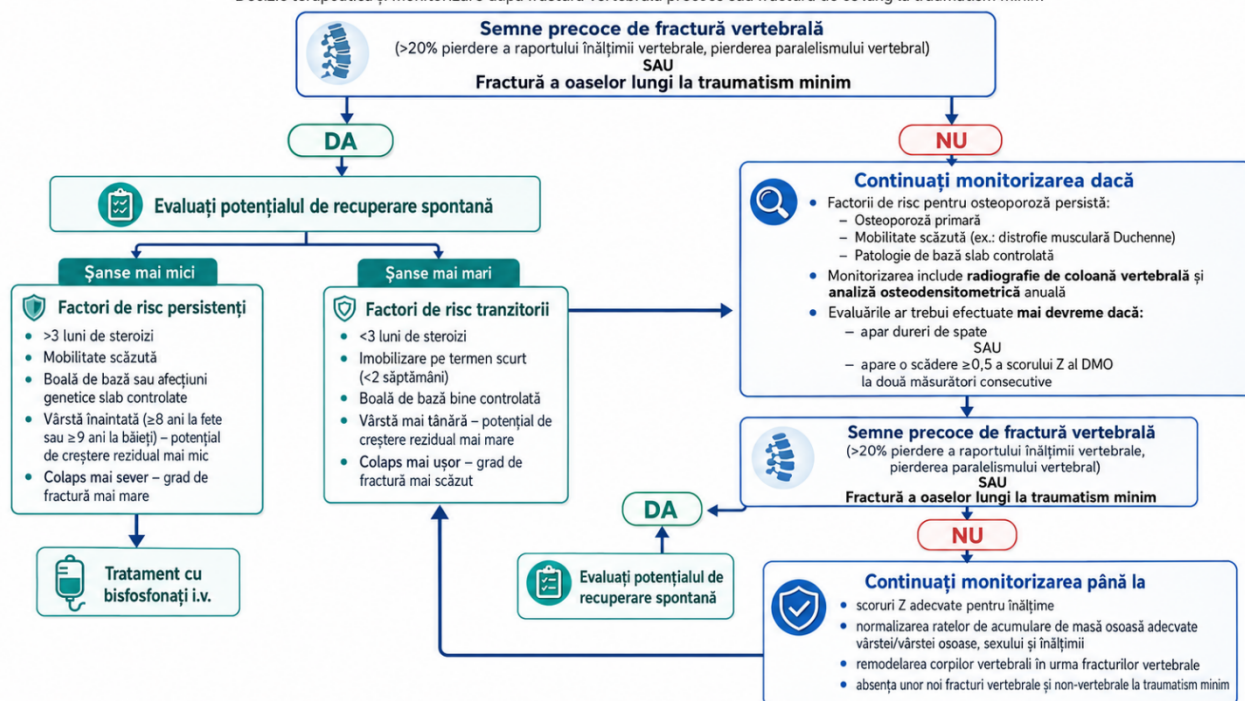


Fig. 1. Algoritm de evaluare al cazurilor diagnosticate cu OP juvenilă

V.4. Inițierea și continuarea tratamentului

Recomandarea de inițiere cât și continuare a tratamentului, se efectuează de către echipe multidisciplinare, din centrele universitare din țară. Echipele includ medici de specialitățile endocrinologie, genetică medicală, ortopedie, și recuperare medicală, respectiv alte specialități pentru formele secundare de boală. Echipa multidisciplinară este coordonată de către medicii cu specialitatea endocrinologie.

Bifosfonații se pot administra și în afara indicațiilor cuprinse în acest ghid, în cazuri INDIVIDUALIZATE, în baza dovezilor științifice de la acel moment din literatura de specialitate, cu justificarea documentată a raportului beneficiu-risc, consimțământ informat și, după

caz, discutarea cazului într-o echipă multidisciplinară cu experiență. La propunerea medicului curant se recomandă avizul experților din Comisia de Endocrinologie a Ministerului Sănătății.

V.5. Opțiunile terapeutice disponibile

Agenți utilizați în osteoporoza juvenilă sunt prezentați în Tabelul V.

Tabelul V

Bifosfonat	Cale de administrare	Doză	Patologii
Alendronat	PO	5-10 mg/zi sau 35 mg/săptămână	Osteogeneza imperfectă; Osteoporoza indusă de glucocorticoizi; Distrofia musculară Duchenne; Paralizie cerebrală; Fibroza chistică; Leucemie limfoblastică acută; Leziuni ale măduvei spinării; Transplant
Risedronat	PO	2,5-5 mg/zi sau 15-30 mg x1/săptămână	Osteogenesis imperfecta; Distrofia musculară Duchenne; Paralizie cerebrală; Copii cu imobilizare
Pamidronat	IV	9 mg/kg/an, 0,25-1 mg/kg/zi, 3 zile la fiecare 2-4 luni	Osteogeneza imperfectă; Osteoporoza indusă de glucocorticoizi; Paralizie cerebrală; Leucemie limfoblastică acută; Osteoporoza juvenilă idiopatică; Arsuri
Acid Zoledronic	IV	0,05-0,1* mg/kg/an, la fiecare 3-12 luni	Osteogeneza imperfectă; Osteoporoza indusă de glucocorticoizi; Distrofia musculară Duchenne; Paralizie cerebrală; Sindromul Rett

* la copiii sub 2 ani și în cazul afecțiunilor cu turnover osos crescut (ex boală Paget la debut) doza inițială poate fi mai mică (0,0125-0,025 mg/kgC/doză), mai ales atunci când se intenționează administrarea la intervale de timp de 3 luni (a se vedea și mai jos)

Pamidronat

- Cale de administrare: intravenos
- Cel mai studiat și utilizat agent terapeutic în osteogeneza imperfectă
- Doze în funcție de vârstă:
 - ≥ 3 ani: 9 mg/kg/an pentru copii, împărțit în mod egal în 3 zile administrat la fiecare 4 luni
 - 2-3 ani: 2,25 mg/kg împărțit în mod egal în 3 zile, la fiecare 3 luni
 - < 2 ani: 1,5 mg/kg împărțit în mod egal în 3 zile, la fiecare 2 luni
- Multe studii raportează o reducere a primei doze de pamidronat (0,5 mg/kg) la pacienții care nu au primit bifosfonați pentru a minimiza reacțiile de fază acută și hipocalcemia.

Zoledronat

- Cale de administrare: intravenos
- Avantaje: poate fi administrat într-o perioadă mai scurtă de timp și mai rar; de 100 de ori mai puternic decât pamidronatul
- Doze în funcție de vârstă:
 - ≥ 2 ani: 0,1 mg/kg/an administrată în două doze egale: 0,05 mg/kg/doză, la fiecare 6 luni
 - < 2 ani: 0,025 mg/kg la fiecare 3 luni
- Multe studii raportează o reducere a primei doze de zoledronat (0,0125 mg/kg sau 0,025 mg/kg) la pacienții care nu au primit bifosfonați, pentru a minimiza reacțiile de fază acută și hipocalcemia.
- Mod de administrare — diluat în 100 ml ser fiziologic 0,9%, PEV (perfuzie intravenoasă) 60 min
- Se poate opta pentru premedicație cu paracetamol 15 mg/kgC/doză (15) sau ibuprofen (5) 10 mg/kgC/doză (maxim 400 mg) cu 30 minute înainte de PEV și din nou după 6 ore.

Alendronat

- Cale de administrare: per os
- Biodisponibilitate <1%

Risedronat

- Cale de administrare: per os
- Biodisponibilitate scăzută

Alegerea agentului terapeutic:

studiile de specialitate recomandă utilizarea bifosfonaților IV în defavoarea celor administrați pe cale orală ca primă linie. Cu toate acestea, creșterea DMO la agenții orali sugerează că administrarea orală poate fi o terapie rezonabilă, în situațiile în care bifosfonații IV nu sunt disponibili. Dintre agenții IV, pamidronatul este adesea utilizat la copiii cu vârsta mai mică de 2 ani, urmat de trecerea la zoledronat la copiii mai mari cu OI moderată până la severă.

Recomandare: Atunci când există indicație de tratament farmacologic, bifosfonații intravenoși sunt preferați în formele moderate sau severe, în special la pacienții cu fracturi vertebrale, durere osoasă importantă, imobilizare ori absorbție digestivă incertă. Bifosfonații orali pot fi utilizați în situații selectate.

V.6. Criterii de excludere adiționale

Adițional condițiilor ce necesită excluderea administrării tratamentului antiosteoporotic precizate în Tabelul IV, se vor lua în considerare următoarele categorii de pacienți:

- Cu contraindicații sau intoleranți la tratamentul cu agenți terapeutici antiosteoporotici — conform RCP pentru fiecare agent terapeutic antiosteoporotic.
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți, ca neeligibili pentru inițierea medicației.
- Acidul zoledronic IV este contraindicat la pacienții cu insuficiență renală acută, iar ajustarea dozelor la terapia IV este necesară pentru pacienții cu rate estimate de filtrare glomerulară mai mici de 60 ml/min/1,73 m².

V.7. Atenționări, precauții, contraindicații ale tratamentului cu bifosfonați

A se consulta rezumatul caracteristicilor produsului pentru fiecare agent terapeutic parte din arsenalul farmacologic al osteoporozei.

Menționăm unele dintre cele mai frecvente efecte adverse ale bifosfonaților:

Reacții de fază acută – sindrom pseudo-gripal

Reacția de fază acută, se manifestă prin simptome asemănătoare gripei (sindrom pseudo-gripal), inclusiv subfebrilitate, grețuri, mialgie și dureri osoase sau oboșală, este cel mai frecvent efect advers al acidului zoledronic și, atunci când apare, se dezvoltă de obicei în decurs de 48 de ore de la prima perfuzie.

Recomandare: Se poate lua în considerare administrarea profilactică de paracetamol sau ibuprofen, în special la prima administrare intravenoasă de bifosfonați sau la pacienții cu risc crescut de reacție de fază acută, pentru reducerea intensității simptomelor.

Reacția de fază acută care poate apărea după prima administrare intravenoasă de bifosfonați reprezintă un factor de stres fiziologic și poate precipita o decompensare suprarenaliană la pacienții cu insuficiență corticosuprarenaliană cunoscută sau la cei cu suspiciune de supresie a axului hipotalamo-hipofizo-suprarenalian (de exemplu, după corticoterapie sistemică prelungită). La acești pacienți se recomandă evaluarea riscului de insuficiență corticosuprarenaliană înaintea inițierii tratamentului și aplicarea schemei individuale de substituție și/sau de creștere a dozei de glucocorticoizi („stress dosing”), conform recomandărilor specifice pentru managementul insuficienței suprarenaliene.

Hipocalcemie și hipofosfatemie

După administrarea oricărui bifosfonat dar mai ales la cei administrați IV (zoledronat, pamidronat) poate apărea hipocalcemia secundar inhibării resorbției osoase. Hipocalcemia simptomatică severă este rară.

Recomandare: Asigurarea unui aport adecvat de calciu și vitamina D prin dietă și/sau suplimente. În cazul administrării intravenoase de bifosfonați, se poate utiliza premedicație cu calciu elementar 50 mg/kgc/zi (de exemplu sub formă de carbonat de calciu), inițiată cu aproximativ 10 zile înainte de administrare, concomitent cu asigurarea unui status adecvat al vitaminei D, definit prin valori ale 25-OH-vitaminei D >30 ng/mL.

Deși hipofosfatemia poate apărea ca efect secundar terapiei, suplimentarea de rutină a fosfatului nu este recomandată.

Dezvoltarea dentară și riscul de osteonecroză de mandibulă

Un studiu recent a comparat copiii cu osteogeneză imperfectă tratați cu bifosfonați cu copiii naivi de bifosfonați și a constatat că pacienții pediatrici cu osteogeneză imperfectă sub tratament cu bifosfonați, au prezentat o rată de dezvoltare dentară similară cu cea a copiilor fără tratament.

La copii, riscul de osteonecroză de mandibulă, secundar tratamentului cu bifosfonați este mai mic comparativ cu cel descris în populația adultă.

Fractura atipică de femur

Deși literatura de specialitate raportează o asociere între terapia de lungă durată cu bifosfonați și apariția fracturii atipice de femur, studiile sunt limitate în cazul pacienților pediatrici. În cazul pacienților pediatrici, acest tip de fracturi pot să nu fie asociate terapiei antiresorbtive și, astfel, nu reprezintă o indicație pentru întreruperea tratamentului.

Irita (uveita anterioară)

Uveita anterioară (irita) reprezintă un efect advers rar al terapiei cu bifosfonați, raportat în studii de caz. Cu toate acestea, orice copil cu hiperemie sau durere oculară ar trebui să fie supus unui examen oftalmologic pentru a exclude irita, în special în prezența unei afecțiuni reumatologice subiacente.

VI. REEVALUARE TERAPEUTICĂ ÎN DINAMICĂ

VI.1. Monitorizare tratament

Monitorizarea pacienților aflați sub tratament cu bifosfonați trebuie realizată cel puțin anual sau mai frecvent în funcție de severitatea bolii, vârstă, status pubertar, tipul de osteoporoză, agentul terapeutic utilizat și riscul de reacții adverse.

Monitorizarea va include:

- Anamneză: fracturi noi, dureri osoase, mobilitate, tratamente concomitente, calitatea vieții;
- Examen clinic;
- Auxologie, status pubertar;
- Hemoleucogramă completă;
- Parametri serici: calciu seric, albumină serică, fosfor seric, magneziu, creatinină, rata filtrării glomerulare, fosfatază alcalină, parathormon (PTH), 25-OH-vitamina D, proteine totale, enzime hepatice, ionogramă sanguină;
- Parametri urinari: Creatinină urinară, Calciu urinar, Fosfor urinar/24h, Ca-creatinină spot;
- Analiză osteodensitometrică DXA;
- Radiografie de coloană dorso-lombară incidentă latero-laterală pentru investigarea tasărilor vertebrale;

- Radiografie mână non-dominantă incidentă postero-anterioară pentru determinarea vârstei osoase (aprecierea vârstei osoase corespunde atlasului Greulich & Pyle, 1959);
- Markerii biochimici ai turnoverului osos (osteocalcină, beta crosslaps) în cazuri selectate.

VI.2. Ajustarea dozelor

Ajustarea dozelor nu trebuie decisă exclusiv pe baza valorilor scorului Z. Scorul Z ajustat pentru înălțime, evoluția fracturilor, apariția sau absența fracturilor vertebrale, dinamica durerii, mobilitatea, statusul pubertar, viteza de acumulare osoasă și persistența factorilor de risc trebuie integrate într-o decizie multidisciplinară.

Scorul Z ajustat pentru înălțime poate fi folosit orientativ, astfel dacă în evoluție are valori:

- > 0 DS = de luat în considerare întreruperea sau reducerea terapiei la doza de întreținere*
- între 0 și -2 DS = se va lua în considerare reducerea la $\frac{1}{2}$ a dozei anuale (ex zoledronat 0,025 mg/kg la 6 luni)
- ≤ -2 DS = se va continua terapia în aceeași doză

* **Terapia de întreținere** este reprezentată de una dintre:

- Zoledronat: 0,025 mg/kg/an
- Pamidronat: 3 mg/kg/an divizat în 2 doze (maximum)

Recomandare: La copiii și adolescenții cu osteoporoză, tratamentul antiresorbtiv trebuie adaptat dinamic în funcție de răspunsul clinic și densitometric. Reducerea frecvenței fracturilor, stabilizarea sau ameliorarea tasărilor vertebrale și îmbunătățirea traiectoriei densității minerale osoase ajustate pentru creștere reprezintă obiective terapeutice mai relevante decât atingerea unui anumit prag al scorului Z.

VI.3. Criterii pentru schimbarea agentului terapeutic

Întreruperea tratamentului în cazul unor reacții adverse sau al ameliorării semnificative a riscului de fractură se va face la recomandarea medicului endocrinolog, ținând cont de întreaga conduită de tratament urmată de fiecare pacient. În cazul unei complianțe scăzute la tratament se va recomanda un alt agent terapeutic antiosteoporotic.

Recomandare: Ameliorarea semnificativă a riscului de fractură permite întreruperea tratamentului.

Recomandare: O complianță redusă la tratament justifică schimbarea preparatului cu o variantă care asigură o aderență terapeutică mai bună.

VI.4. Oprirea definitivă a tratamentului

La pacienții cu osteoporoză primară, tratamentul cu bifosfonați va continua până în momentul fuziunii epifizare, moment care coincide cu încheierea creșterii liniare.

La pacienții cu osteoporoză secundară, se întrerupe tratamentul după rezolvarea factorilor de risc.

Durata tratamentului va fi individualizată, pentru fiecare pacient în parte, iar necesitatea continuării tratamentului va fi analizată periodic de către medicul curant.

Tratamentul va fi oprit dacă riscurile terapiei depășesc beneficiile continuării medicației.

VI.5. Situații speciale

În cazuri selecționate, medicul specialist endocrinolog curant poate opta pentru modificarea regimurilor standard prezentate în protocolul de față, atâta timp cât aduce beneficii pacientului în cauză.

Există în literatură preocuparea privind întârzierea vindecării fracturilor/zonelor de osteotomie la pacienții cu OI tratați cu bifosfonați; ca măsură de precauție se recomandă amânarea administrării terapiei până la momentul formării corespunzătoare a calusului, de obicei la 4 luni postoperator, în cazul intervențiilor chirurgicale care presupun utilizarea intraoperatorie a unui osteotom, indiferent dacă sunt intervenții programate sau de urgență.

VII. LIMITĂRI

Nivel limitat al dovezilor în populația pediatrică.

Majoritatea datelor privind diagnosticul și tratamentul osteoporozei provin din studii efectuate la adulți, iar studiile randomizate controlate la copii sunt relativ puține.

Recomandările se bazează frecvent pe consens de experți și studii observaționale.

Heterogenitatea etiologică a osteoporozei la copil.

Osteoporoza juvenilă cuprinde boli genetice și secundare foarte diferite, ceea ce limitează aplicarea uniformă a recomandărilor și impune individualizarea conduitei.

Limitările evaluării densitometrice.

Rezultatele DXA la copil sunt influențate de dimensiunea corporală, maturarea pubertară și deficitul statural, iar interpretarea eronată poate conduce la supra- sau subestimarea fragilității osoase.

VIII. DECLARAȚIE DE CONFLICTE DE INTERESE

Nu există conflict de interese.

IX. BIBLIOGRAFIE GENERALĂ

1. Simm, P. J., Biggin, A., Zacharin, M. R., Rodda, C. P., Tham, E., Siafarikas, A., Jefferies, C., Hofman, P. L., Jensen, D. E., Woodhead, H., Brown, J., Wheeler, B. J., Brookes, D., Lafferty, A., & Munns, C. F. (2018). Consensus guidelines on the use of bisphosphonate therapy in children and adolescents. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 54(3), 223–233. <https://doi.org/10.1111/JPC.13768>
2. Clark, E. M. (2014). The epidemiology of fractures in otherwise healthy children. *Current Osteoporosis Reports*, 12(3), 272–278. <https://doi.org/10.1007/S11914-014-0227-Y/METRICS>
3. Bishop, N., Arundel, P., Clark, E., Dimitri, P., Farr, J., Jones, G., Makitie, O., Munns, C. F., & Shaw, N. (2014). Fracture prediction and the definition of osteoporosis in children and adolescents: the ISCD 2013 Pediatric Official Positions. *Journal of Clinical Densitometry*, 17(2), 275–280. <https://doi.org/10.1016/J.JOCD.2014.01.004>
4. International Society for Clinical Densitometry (ISCD). Official Positions – Pediatric Positions (2019 Update). Available at: <https://iscd.org/learn/official-positions/pediatric-positions/> (accessed July 2026).
5. Gordon, C. M., Leonard, M. B., & Zemel, B. S. (2014). 2013 Pediatric Position Development Conference: Executive Summary and Reflections. *Journal of Clinical Densitometry*, 17(2), 219–224. <https://doi.org/10.1016/J.JOCD.2014.01.007>
6. Bowden, S. A., & Mahan, J. D. (2017). Zoledronic acid in pediatric metabolic bone disorders. *Translational Pediatrics*, 6(4), 256. <https://doi.org/10.21037/TP.2017.09.10>
7. Gordon, R. J., Misra, M., & Mitchell, D. M. (2023). Osteoporosis and Bone Fragility in Children. *Endotext*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK593436/>
8. Marini, J. C., Forlino, A., Bächinger, H. P., Bishop, N. J., Byers, P. H., De Paepe, A., Fassier, F., Fratzl-Zelman, N., Kozloff, K. M., Krakow, D., Montpetit, K., & Semler, O. (2017). Osteogenesis imperfecta. *Nature Reviews. Disease Primers*, 3. <https://doi.org/10.1038/NRDP.2017.52>
9. Stevenson, D. A., Carey, J. C., Byrne, J. L. B., Srisukhumbowornchai, S., & Feldkamp, M. L. (2012). Analysis of skeletal dysplasias in the Utah population. *American Journal of Medical Genetics. Part A*, 158A(5), 1046–1054. <https://doi.org/10.1002/AJMG.A.35327>
10. Thomas, I. H., & DiMeglio, L. A. (2016). Advances in the Classification and Treatment of Osteogenesis Imperfecta. *Current Osteoporosis Reports*, 14(1), 1–9. <https://doi.org/10.1007/S11914-016-0299-Y>
11. Charoenngam, N., Cevik, M. B., & Holick, M. F. (2020). Diagnosis and management of pediatric metabolic bone diseases associated with skeletal fragility. *Current Opinion in Pediatrics*, 32(4), 560–573. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000914>
12. Brizola, E., Félix, T. M., & Shapiro, J. R. (2016). Pathophysiology and therapeutic options in osteogenesis imperfecta: an update. *Research and Reports in Endocrine Disorders*, 6, 17–30. <https://doi.org/10.2147/RRED.S96578>
13. Polyzos, S. A., Cundy, T., & Mantzoros, C. S. (2018). Juvenile Paget disease. *Metabolism: clinical and experimental*, 80, 15–26. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.10.007>
14. Rauch, F., Travers, R., Plotkin, H., & Glorieux, F. H. (2002). The effects of intravenous pamidronate on the bone tissue of children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *The Journal of Clinical Investigation*, 110(9), 1293–1299. <https://doi.org/10.1172/JCI15952>
15. Ward, L. M. (2023). A practical guide to the diagnosis and management of osteoporosis in childhood and adolescence. *Frontiers in Endocrinology*, 14, 1266986. <https://doi.org/10.3389/FENDO.2023.1266986/BIBTEX>
16. Otaify GA, Aglan MS, Ibrahim MM, Elnashar M, El Banna RA, Temtamy SA. Zoledronic acid in children with osteogenesis imperfecta and Bruck syndrome: a 2-year prospective observational study. *Osteoporos Int*. 2016 Jan;27(1):81-92. doi: 10.1007/s00198-015-3216-9.
17. Ward, L. M., Bakhamis, S. A., & Koujok, K. (2025). Approach to the Pediatric Patient With Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 110(2), 572–591. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgae507>
18. Vuorimies, I., Arponen, H., Valtia, H., Tiesalo, O., Ekholm, M., Ranta, H., Evälahti, M., Mäkitie, O., & Waltimo-Sirén, J. (2017). Timing of dental development in osteogenesis imperfecta patients with and without bisphosphonate treatment. *Bone*, 94, 29–33. <https://doi.org/10.1016/J.BONE.2016.10.004>
19. Hernandez, M., Phulpin, B., Mansuy, L., & Droz, D. (2017). Use of new targeted cancer therapies in children: effects on dental development and risk of jaw osteonecrosis: a review. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 46(5), 321–326. <https://doi.org/10.1111/JOP.12516>
20. Rosales, H. D., Garcia Guevara, H., Requejo, S., Jensen, M. D., Acero, J., & Olate, S. (2023). Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws (MRONJ) in Children and Young Patients — A Systematic Review. *Journal of Clinical Medicine*, 12(4), 1416. <https://doi.org/10.3390/JCM12041416>
21. Xiao, Y., Chen, Y., Huang, Y., & Xiao, Y. (2023). Atypical femur fracture associated with common anti-osteoporosis drugs in FDA adverse event reporting system. *Scientific Reports* 2023 13:1, 13(1), 1–9. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-37944-x>
22. Grey, A., Bolland, M., Wattie, D., Horne, A., Gamble, G., & Reid, I. R. (2010). Prolonged antiresorptive activity of zoledronate: A randomized, controlled trial. *Journal of Bone and Mineral Research*, 25(10), 2251–2255. <https://doi.org/10.1002/JBMR.103>
23. Anam EA, Rauch F, Glorieux FH, Fassier F, Hamdy R (2015). Osteotomy healing in children with osteogenesis imperfecta receiving bisphosphonate treatment. *J Bone Miner Res* 30(8):1362–8. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2486>
24. Grasemann C, Unger N, Hövel M, Arweiler-Harbeck D, Herrmann R, Schündeln MM, Müller O, Schweiger B, Lausch E, Meissner T, Kiewert C, Hauffa BP, Shaw NJ. Loss of Functional Osteoprotegerin: More Than a Skeletal Problem. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017 Jan 1;102(1):210-219. doi: 10.1210/jc.2016-2905.
25. Höppner J, Steff K, Misof BM, Schündeln MM, Hövel M, Lücke T, Grasemann C. Clinical course in two children with Juvenile Paget's disease during long-term treatment with intravenous bisphosphonates. *Bone Rep*. 2021 Mar 9;14:100762. doi: 10.1016/j.bonr.2021.100762
26. Grasemann C, Schündeln MM, Hövel M, Schweiger B, Bergmann C, Herrmann R, Wiczeorek D, Zabel B, Wieland R, Hauffa BP. Effects of RANK-ligand antibody (denosumab) treatment on bone turnover markers in a girl with juvenile Paget's disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Aug;98(8):3121-6. doi: 10.1210/jc.2013-1143
27. Evens, R. G., Bartter, F. C. The hereditary aspects of Paget's disease (osteitis deformans). *JAMA* 205: 900-902, 1968.
28. Home – OMIM (OMIM.ORG), accesat mai-iulie 2026

Anexa 1. ALTE BOLI MONOGENICE OȘOASE ȘI SINDROAME CARE PREZINTĂ FRAGILITATE OȘOASĂ CU DEBUT ÎN COPILĂRIE ȘI/SAU SUSCEPTIBILITATE CRESCUTĂ LA FRACTURI

Boala/Sindromul	OMIM	Fenotip MIM	Gena, cromozom / Transmitere	Proteina codificată	Funcția proteinei
Deficiența B3GAT3	606374	Luxații articulare multiple, statură mică, dismorfism cranio-facial, cu sau fără malformații cardiace congenitale	B3GAT3, 11q12.3/AR	Beta-1,3-glucuroniltransferază 3	Biosinteza glicozaminoglicanilor
Sindromul Bruck 1	259450	Contracturi congenitale cu pterigii, debutul fracturilor în perioada de sugar sau în copilăria timpurie, statură mică postnatală, deformări severe ale membrilor și scolioză progresivă	FKBP10, 17q21.2/AR	Proteină de legare FK506 de 65 kDa	Procesarea și reticularea collagenului
Sindromul Bruck 2	609220	Osteoporoză, contracturi ale extremităților de la naștere, oase fragile, statură mică	PLOD2, 3q24/AR	Lizil hidroxilază 2	Procesarea și reticularea collagenului
Displazia Cole-Carpenter 1	112240	Fragilitate osoasă, craniosinostoză, ptoză oculară, hidrocefalie, trăsături faciale distinctive	P4HB, 17q25.3/AD	Subunitatea beta a prolyl-4-hidroxilază	Modificare post-translațională a collagenului
Displazia Cole-Carpenter 2	616294	Displazie scheletală asociată cu masă osoasă scăzută sau cu un sindrom asemănător osteogenezei imperfecte; fragilitate osoasă, craniosinostoză, proptoză oculară, hidrocefalie și trăsături faciale distinctive, bose frontale, hipoplazia treimii medii a feței și micrognatia	SEC24D, 4q26/AR	SEC24 homolog D, COPII coat complex comp.	Traficul vezicular
Cutis laxa, formă autosomal recesivă, tip 2A	219200	Cutis laxa cu severitate variabilă, creștere anormală, întârziere în dezvoltare și anomalii scheletale asociate; fontanele larg deschise persistente, bose frontale, ușoara oxicefalie, fante palpebrale antimongoloide, sprâncene în formă de V inversat și carii dentare	ATP6V0A2, 12q24.31/AR	ATP-aza transportor H ⁺ subunitatea A2	Acidifierea componentelor celulare diverse
Cutis laxa, formă autosomal recesivă, tip 2B	612940	Cutis laxa cu severitate variabilă, tulburare globală de dezvoltare, particularități fenotipice, fragilitate osoasă	PYCR1, 17q25.3/AR	Prolină-5-carboxilat reductază 1	PYCR1 codifică pyroline-5-carboxylate reductase 1, enzimă mitocondrială implicată în biosinteza prolinei și răspunsul la stres oxidativ
Sindromul Ehlers-Danlos, tipul cifoscoliotic 1	225400	Hipotonie musculară severă la naștere, laxitatea articulară generalizată, scolioza prezentă încă de la naștere, fragilitatea sclerală și ruptura globului ocular	PLOD1, 1p36.22/AR	PLOD1 – Lizil hidroxilază 1	Procesarea și reticularea collagenului
Sindromul Ehlers-Danlos, tipul cifoscoliotic 2	614557	Hipotonie musculară severă la naștere, scolioză progresivă, hipermobilitate articulară, piele hiperelastică, miopatie, deficit de auz neurosenzorial și excreție urinară normală de piridinolină	FKBP14/AR	Proteină de legare FK506	Procesarea collagenului
Osteoliza expansivă familială	174810	Remodelare osoasă crescută, cu leziuni osteolitice care afectează în principal scheletul apendicular; expansiunea măduvei și a corticalei osoase, fără apariția sclerozei, cu deformări dureroase și invalidante, și fracturi patologice; hipoacuzie de transmisie cu debut în copilărie, pierderea prematură a dinților și creșterea variabilă a nivelului seric de fosfatază alcalină	TNFRSF11A, 18q21.33/AD	Mutație heterozigotă genă RANK (TNFRSF11A)	Activarea căilor NF-kappa B și MAPK/JNK
Osteodisplazie geroaderma	231070	Încrêțirea pielii pe fața dorsală a mâinilor și picioarelor și la nivelul abdomenului, curbarea oaselor lungi și osteopenie cu fracturi frecvente; aspect facial distinctiv, cu piele lăsată la nivelul obrazilor, hipoplazie maxilară și urechi mari, aspect îmbătrânit prematur	GORAB, 1q24.2/AR	Golgin, Proteină RAB6	Proteină ce modulează calea GTP/GDP la nivelul complexului Golgi/reticul endoplasmic
Displazia gnatodiază	166260	Leziuni hipersclerozante ale oaselor maxilare, asociate cu fragilitate osoasă, încurbare/îngroșare corticală a oaselor tubulare și scleroză diafizară a oaselor lungi	ANOS, 11p14.3/AD	Anoctamină 5 (familia de canale de clor activate de calciu)	Controlul contracției musculare și relaxării
Sindromul Hajdu-Cheney (Acroosteoliză cu osteoporoză și modificări la nivelul craniului și mandibulei)	102500	Statură mică, trăsături faciale grosiere și dismorfice, încurbarea oaselor lungi și anomalii vertebrale. Caractere includ hipertelorism, sprâncene stufoase, micrognatie, gură mică cu anomalii dentare, urechi poziționate jos și gât scurt. Există o distrucție osoasă focală progresivă, incluzând acroosteoliză și osteoporoză generalizată. Manifestările suplimentare, variabile, pot include pierderea auzului, chisturi renale și anomalii cardiovasculare	NOTCH2, 1p12/AD	Receptor Notch 2	Remodelare osoasă și homeostază

Boala/Sindromul	OMIM	Fenotip MIM	Gena, cromozom / Transmitere	Proteina codificată	Funcția proteinei
Hipofosfatazia	146300	Nivele serice scăzute de fosfatază alcalină, cu hipomineralizarea scheletului, osteomalacie cu fracturi atipice (metatars, femur proximal), cu vindecare dificilă și prelungită	ALPL, 1p36/AD	Fosfataza alcalină, izoenzimă nespecifică tisulară	Mineralizarea scheletică
Displazia metafizară cu hipoplazie maxilară, cu/fără brahidactilie	156510	Lărgirea metafizelor oaselor lungi, lărgirea jumătății mediale a claviculelor, hipoplazie maxilară, brahidactilie variabilă și distrofie dentară	RUNX2, 6p21.1/AD	Factor de transcripție RUNX 2	Diferențierea osteoblastelor
Osteopetroza autosomal dominantă ("oase de marmură"), OPTA2	166600 / 611490	Osteoscleroză segmentară, predominant la nivelul platourilor vertebrale ("coloană în rugger-jersey" = dungi orizontale sau aspect de "sandwich"), aripilor iliace (semnul „os în os”) și bazei craniului; asociază pareze ale nervilor cranieni, osteomieliță mandibulară, osteoartrită a șoldului și fracturi non-traumatice, în special ale oaselor lungi	CLCN7, 16p13.3 / AD, AR	Canalul 7 de clor controlat prin voltaj (Cloride voltage-gated channel 7)	Funcția lisosomală și resorbția osoasă
Osteopetroza cu afectare renală tubulară – Sd. Guibaud-Vainsel (acidoză tubulară renală) (OPTB3 – osteopetroza autozomal recesivă tip 3)	259730	Hipofuncție a osteoclastelor, cu următoarele consecințe: macrocefalie + bose frontale, atrezie de coane nazale cu tulburări de respirație și hrănire, surditate (prin îngustarea găurilor craniene) și orbire progresivă (atrofie retiniană primară), hepatosplenomegalie (hematopoieză extramedulară) și anemie severă (hiporegenerativă) debutând din primele luni de viață sau chiar din perioada fetală; afectarea homeostaziei calciului cu hipocalcemie, crize convulsive și hiperparatiroidism secundar	CA2, 8q21/AR	Deficit de Anhidrază carbonică 2	Resorbția osoasă și diferențierea osteoclastelor
Osteopetroza, formă autosomal recesivă 2	259710	Formă de osteopetroză cu deficit de osteoclaste	TNFSF11, 13q14.11/AR	Ligantul osteoprotegerinei (RANKL)	Diferențierea și activarea deficitară a osteoclastelor
Boala Paget, formă juvenilă (boala Paget tip 5)	239000	Anomalii de formare și resorbție osoasă, conducând la: statură mică, deformări progresive și fracturi ale oaselor lungi, fracturi vertebrale, hiperostoza craniană complicată cu surditate și deformări faciale și ale scalpului; fenotip variabil ca intensitate	TNFRSF11B, 8q24.12/AR	Deficit de osteoprotegerina	Osteoclastogeneza excesivă (necontrolată)
Boala Paget tip II, cu debut precoce	602080	Creșterea focală a turnover-ului osos, afectând îndeosebi scheletul axial; manifestări osoase la adolescență; încurbarea oaselor lungi, îngroșarea articulațiilor interfalangiene, deformarea mandibulei cu pierderea precoce a dentiției, hipoacuzie progresivă	TNFRSF11A, 18q21.33/AD	Deficit de RANK, proteină transmembranară activată de legarea ligandului specific, NF-kappa-B	Osteoclastogeneza
Picnodisostoza	265800	Displazie osoasă sclerozantă: hipostatură, osteoscleroză, acroosteoliză a falangelor distale, fracturi frecvente, displazie claviculară și deformări ale craniului cu închiderea întârziată a suturilor	CTSK, 1q21.3/AR	Catepsina K	Resorbția osoasă
Statură mică, atrofie de nerv optic și anomalia Pelger-Huet (formă anormală a nucleilor neutrofilelor)	614800	Statură mică cu acromicrie, aspect progeroid, fragilitate osoasă, pierderea acuității vizuale cu anomalii ale percepției culorilor, afectarea funcției hepatice, inteligență variabilă, anomalia Pelger-Huet	NBAS, 2p24.3/AR	Subunitatea NRZ a proteinei de ancorare NRZ	Transportul Golgi-ER
Sindromul Singleton-Merten 1	182250	Osteoporoză (generalizată sau limitată la extremitățile distale), osteoliză la nivelul membrelor distale, lărgirea cavităților medulare și dezinserția tendoanelor; erupție întârziată a dentiției permanente, resorbție severă a rădăcinilor și a osului alveolar, cu boală parodontală precoce; calcificările aortei și ale valvelor aortice și mitrală apar în copilărie sau pubertate și pot duce la deces precoce	IFIH1, 2q24.2/AD	Interferon induced with helicase C domain 1	ARN helicază
Sindromul Singleton-Merten 2	616298	Expresie variabilă a glaucomului, calcificării aortice și anomaliilor scheletice, fără anomalii dentare	RIGI-DDX58, 9p21.2/AD	DExD/H-box helicaza 58	ARN helicază
Sindromul spondilo-ocular	605822	Fragilitate osoasă, platyspondilie, cataractă, dezlipire de retină, hipoacuzie, defecte cardiace și dismorfism facial	XYLT2, 17q21.33/AR	Xilosiltransferază 2	Biosinteza proteoglicanilor
Sindromul Wiedemann-Rautenstrauch (sindrom progeroid neonatal)	264090	Retard de creștere intrauterină fără recuperare postnatală, statură mică, aspect progeroid, hipotonie și afectare mintală variabilă, speranță de viață redusă	POLR3A, 10q22.3/AR	Subunitatea A a ARN polimerazei III	Sinteza mai multor tipuri de ARN

* *caracteristicile descrise sunt comune tuturor formelor de osteopetroză; subtipurile se diferențiază prin asocierile particulare și etiopatogenie*

* *TNFSF11 = "tumor necrosis factor ligand superfamily 11" = ligantul osteoprotegerinei, cu rol în a stimula diferențierea celulelor precursorare în osteoclaste.*

* *TNFRSF11B = tumor necrosis factor receptor superfamily member 11B = osteoprotegerina*

* *NBAS – neuroblastoma amplified sequence = componentă a reticulului endoplasmic care interacționează cu mai multe tipuri de proteine*

* *RIGI – retinoid acid-inducible gene 1 – helicază ARN aparținând familiei DExD/H-box, cu rol în reglarea expresiei genelor și a proceselor celulare*

* *POLR3A* = ARN polimeraza III, subunitatea C1

* *TNFRSF11A* = tumor necrosis factor receptor superfamily member 11A = RANK ("receptor activator of NF-Kappa-B")

Anexa 2. DESCRIEREA ETIOPATOGENICĂ ȘI DIAGNOSTICUL BOLII PAGET LA COPII ȘI ADOLESCENȚI

Afecțiunea, cu o prevalență sub 1/100.000, se caracterizează prin creștere generală a turnover-ului osos cu resorbție osoasă crescută dar și cu depunere crescută de os, rezultând în îngroșarea corticală și trabeculară; aspectul radiologic și histologic al afecțiunii se va caracteriza prin zone focale de resorbție osoasă osteoclastică crescută concomitent cu remodelare osoasă dezorganizată într-un singur (monostotic) sau în mai multe (poliostotic) locuri. Oasele predominant afectate sunt: pelvisul, femurul, coloana lombară, calota craniană, tibia.

Anexa 2.1. Forme etiopatogenice de boală Paget ce pot interesa perioada copilăriei și adolescenței

Rândurile corespund, în ordine: Boala Paget Familială (Osteitis deformans); Miopatia cu incluziuni corpusculare și debut precoce al bolii Paget, asociate cu demență frontotemporală; Osteoliza expansivă familială (include hiperplazia scheletală expansivă și boala Paget Familială cu debut precoce, boala Paget tip 2); Boala Paget juvenilă (boala Paget tip 5, Hiperfosfatazia Familială sau Idiopatică).

OMIM	Transmiter e	Locus	Gena	Proteina	Corelație genotip-fenotip	Vârsta de debut	Distribuție	Afectare osoasă	Alte manifestări clinice
167250	AD	5q35.3	SQSTM1	Sequestosome 1 (p62)	Fenotip mai sever în delețiile SQSTM1 versus mutații missense	Vârsta adultă medie înspre matură; cazuri izolate descrise la copii, inclusiv experiența autorilor	Afectare îndeosebi focală, asimetrică, axial sau apendiculară	Durere, fracturi, deformarea și lărgirea oaselor, de obicei asimptomatică	Surditate datorită sclerozei otice (atunci când este afectat craniul, risc de osteosarcom <1%)
167320	AD	9p13.3	VCP	Valosin-containing protein	Nu a fost descrisă	De obicei la adult tânăr, vârsta medie 35 ani, dar cazuri descrise și la copii	—	Leziuni osteolitice specifice, slăbiciune musculară marcată și debilitantă (cu creșterea CKMb), cu evoluție spre tetrapareză și insuficiență respiratorie	Demență frontotemporală; cardiomiopatie
174810	AD	18q21.3	TNFRSF11A	RANK	Fenotipuri mai severe în formele cu deleții întinse sau inversii	Copilărie, adolescență înspre maximum 20 ani	Predominant schelet apendicular, afectare simetrică	Durere, fracturi, deformarea și lărgirea oaselor, leziuni litice expansive la extremitățile oaselor lungi, hipoacuzie de conducere, pierdere prematură a dinților	Hipercalcemie, pierdere prematură a dinților; surditate prin afectarea oaselor urechii interne
239000	AR	8q24	TNFRSF11B	Osteoprotegerina	Mutații la nivelul domeniului de legare a RANKL; delețiile întinse au cel mai sever fenotip	Perioada de sugar și copil mic, dar și forme cu debut mai târziu în copilărie	Afectarea întregului schelet	Durere, fracturi, mărirea și deformarea oaselor, fracturi vertebrale, hiperostoza craniană cu dismorfism și surditate, statură mică, hipotonie musculară marcată	Surditate datorită sclerozei otice; afectarea retinei

Se descriu mai multe etape în evoluția afecțiunii: Faza osteolitică în care activitatea osteoclastelor predomină și are loc resorbția (sau absorbția) osului, o fază mixtă în care există o combinație între activitatea osteoblastică și cea osteoclastică, o fază osteoblastică în care are loc formarea de os nou (apozitie), etapa finală, o fază sclerotică inactivă, în care noua formare osteoclastică și osteoblastică încetează, dar osul păstrează o arhitectură sclerotică.

Anexa 2.2. Elemente paraclinice care susțin diagnosticul de Boală Paget la copii, în prezența semiologiei sugestive

Evaluare	Caracteristici
Evaluare biologică	ALP – marcat crescută (de 5-20 ori). Alți markeri ai turnover-ului osos – crescuți. Nivelurile peptidei N-terminale a procologenului I (P1NP) sunt un indicator mai bun al activității bolii la persoanele cu afecțiuni hepatice. Osteocalcina serică nu reflectă activitatea bolii. Hidroxiprolină urinară crescută. Excreție urinară crescută de punți de collagen specifice osului (pyridinium). Calciu și fosfor seric normale. PTH – normal/ușor crescut (hiperparatiroidism secundar în 10-15% din cazuri).
Radiologia convențională	Leziunile litice pot fi singura constatare în stadiile incipiente ale bolii. Pe măsură ce boala progresează, apar atât osteoliza, cât și formarea excesivă de os. Oasele lungi (inițial) – expansiune marcată cu corticale osteopenice. Oasele lungi (în stadii avansate) – deformate în arcuire, cu hiperostoza difuză și osteoscleroză. Craniu – mărire cu proeminență parietală și frontală. Coloană vertebrală – vertebre „în ramă de tablou”.
Scintigrafia osoasă	Boală poliostotică extensivă cu captare marcat crescută a traserului. Captare – simetrică și difuză, implicând craniul, scheletul axial și periferic.
DXA	Densitatea minerală osoasă (DMO) – normală sau mai mare comparativ cu indivizi de aceeași vârstă și gen.

Datele din literatură sugerează că terapia cu bifosfonați normalizează valorile fosfatazei alcaline, ameliorează durerile osoase și îmbunătățește performanțele motorii în cazul formelor de boală Paget cu debut în copilărie și adolescență, durata terapiei fiind dictată de existența cartilajelor de creștere floride. Per ansamblu, terapia bolii Paget se face cu aceleași preparate de bifosfonați și în aceleași doze/administrare, cu mențiunea necesității unor intervale de timp mai reduse între doze; scopul terapiei este scăderea până la normalizarea valorilor fosfatazei alcaline.