



## ACTUALIZACIONES / Reviews

# OSTEOPOROSIS EN NIÑOS DISCAPACITADOS POR TRASTORNOS NEUROLÓGICOS

Cristina Tau\*

Médica Pediatra, especialista en Metabolismo Cálculo y Óseo

### Resumen

De las osteoporosis secundarias a enfermedades crónicas, la de los pacientes que padecen discapacidad por trastornos neurológicos es un importante problema de la salud pediátrica. Los pacientes padecen de inmovilización prolongada, trastornos nutricionales, influencia medicamentosa y trastornos hormonales que causan disminución de la masa ósea y fracturas. El pediatra debe considerar la prevención y el tratamiento de la enfermedad ósea, siendo necesario mejorar principalmente el estado nutricional y la movilización. La hipercalcemia también se ha observado en estos pacientes, pero su prevalencia y etiología aún no han sido bien comprendidas. Se requiere una continua investigación para mejorar la salud ósea en este grupo de niños. Debe monitorizarse la masa ósea en el momento de la presentación y durante el crecimiento, con especial atención a la talla y la maduración esquelética para interpretar los resultados de la densitometría ósea. Los fármacos que reciben estos pacientes que son tóxicos para el esqueleto deben usarse con moderación. Si a pesar de estas consideraciones la masa ósea está disminuida, y coexisten fracturas, deberá considerarse el tratamiento con agentes antiosteoporóticos como bifosfonatos.

**Palabras claves:** osteoporosis en niños, enfermedades neurológicas, baja masa ósea

### Summary

#### **OSTEOPOROSIS IN CHILDREN WITH PHYSICAL DISABILITIES IN NEUROLOGICAL DISORDERS.**

*Osteoporosis following chronic diseases in children, such as physical disabilities and neurological disorders, is an important health problem in pediatrics. Prolonged immobilization, nutritional disorders, medications, and hormonal alterations may cause low bone mass and fractures. The pediatrician should consider prevention and treatment of the bone disease, with emphasis on the improvement of the nutritional status and immobilization. Hypercalcemia has often been observed, but prevalence and etiology are not well understood. Continuing research is necessary to improve bone health in this group of children. Bone mass has to be studied at presentation and during the growth period, with special attention to height and skeletal maturation in order to explain DXA results. Drugs that are toxic for the bone should be used with moderation. If in spite of these considerations, bone mass is low and fractures occur, treatment with bisphosphonates should be evaluated.*

**Key words:** osteoporosis in children, neurological disorders, low bone mass

\* Dirección electrónica: [cristinatau1@yahoo.com.ar](mailto:cristinatau1@yahoo.com.ar)

## **Introducción**

Los niños afectados de alteraciones neurológicas motoras severas padecen de osteoporosis de causa multifactorial. Estos pacientes tienen dolores crónicos y fracturas por traumatismos mínimos, además de las dificultades ortopédicas quirúrgicas y contenciones posoperatorias que retardan la carga corporal. Como consecuencia, se produce un impacto negativo sobre la calidad de vida que induce un costo de salud no despreciable.<sup>1</sup> La inmovilización prolongada, el estado nutricional, la ingesta de calcio inadecuada, el uso de fármacos antiepilépticos y la baja exposición solar<sup>2</sup> contribuyen al estado esquelético de estos niños.<sup>3</sup> Sin embargo, el manejo adecuado de la osteoporosis mejora la calidad de vida de estos pacientes.

## **Definición**

La osteoporosis es definida por la Organización Mundial de la Salud como un trastorno esquelético caracterizado por disminución de la masa ósea con deterioro de la microarquitectura del tejido óseo que deriva en fragilidad ósea y fracturas.

La osteoporosis en niños y adolescentes permanece como un diagnóstico clínico definido por fracturas y disminución de la masa ósea. La presencia de fracturas por traumatismos leves en niños aparentemente sanos puede deberse a trastornos con disminución de la masa ósea.

La posición oficial de la Sociedad de Densitometría Internacional define osteoporosis en niños ante la presencia de 1 o más fracturas con compresiones vertebrales en ausencia de enfermedad local o traumatismo. En ausencia de fracturas con compresiones vertebrales, el diagnóstico de osteoporosis está indicado por la historia de fracturas (dos o más fracturas de huesos largos a la edad de 10 años, o tres o más fracturas a cual-

quier edad hasta los 19 años), y el Z-score del contenido mineral óseo (CMO) y la densidad mineral ósea (DMO)  $\leq -2.0$ . Sin embargo, el CMO y la DMO  $\geq -2$  DS no excluye osteoporosis ni riesgo de fracturas.<sup>4</sup> El diagnóstico de osteoporosis en pediatría, a diferencia del adulto, no debe basarse solo por el criterio de la densitometría ósea (DXA), ni debe utilizarse el término osteopenia: es más apropiado referirse a "disminución de la densidad mineral ósea".<sup>5</sup>

Las causas de osteoporosis en pediatría son múltiples. Pueden ser primarias por defecto intrínseco óseo, como la osteoporosis idiopática juvenil (OIJ) y la osteogénesis imperfecta (OI), y secundarias a condiciones y/o tratamientos médicos como los trastornos neuromusculares: parálisis cerebral, lesión espinal y espina bífida, distrofia muscular de Duchènne, atrofia espinal, neurodiscapacidad de origen desconocido, miastenia gravis. Otras causas son las enfermedades reumatológicas, inmunológicas, gastrointestinales, nutricionales, endocrinológicas, errores innatos del metabolismo, hematológicas, oncológicas, por trasplante de órganos, infecciosas, y iatrogénicas por medicamentos tales como glucocorticoides, metotrexato, ciclosporina, anticonvulsivantes, anticoagulantes, radioterapia, acetato de medroxiprogesterona, agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), terapia anti-supresiva y levotiroxina.<sup>6,7</sup>

## **Epidemiología, etiología y patogenia**

La fuerza muscular desempeña un papel esencial en el desarrollo esquelético. El aumento de la fuerza mecánica muscular estimula el crecimiento y desarrollo óseo para que el esqueleto sea más fuerte y estable y no solamente más pesado por acumulación de mineral. En los pacientes pediátricos con trastornos neuromusculares, la inmoviliza



ción prolongada genera atrofia muscular por desuso y disminución de la masa ósea con producción de fracturas en 5 a 30% de los pacientes, con dolor óseo y discapacidad adicional.<sup>8,9</sup> El contenido mineral óseo se encuentra más disminuido en los miembros afectados y en pacientes no ambulatorios. Por ejemplo, en la parálisis cerebral, la forma espástica más común, a menudo con hemiplejía y diaplejía, los pacientes tienen dolores, fracturas principalmente en los huesos largos, diáfisis femorales y supracondíleas, fracturas vertebrales, escoliosis, subluxaciones articulares y deformaciones óseas.<sup>2</sup> La región más frecuente es el fémur distal. El 80% de los niños afectados de parálisis cerebral presentan disminución de la densidad mineral ósea con aumento del riesgo de fractura.<sup>9,10</sup> En estos pacientes la incidencia de fracturas ha sido informada de 4% por año, y se eleva al 7% en los que presentaron fracturas previas.<sup>11</sup>

Los factores de riesgo que contribuyen a la osteoporosis en estos pacientes son:

1) Mecánicos: la inmovilización lleva a disminución de la masa ósea<sup>12</sup> y de la resistencia ósea; los pacientes tienen huesos pequeños por aumento de la resorción cortical y adelgazamiento del hueso trabecular. La inmovilización prolongada produce incremento de la resorción y disminución de la formación ósea con pérdida rápida de masa ósea y muscular, aumentando así el riesgo de fracturas. El grado de movilización y de masa muscular está relacionado directamente con la masa ósea; de este modo, cuando se favorece la bipedestación por 6 a 9 meses, se puede observar mejoría significativa de la masa ósea.<sup>13,14</sup>

La remodelación ósea ahora parece estar controlada por los osteocitos que están embebidos en la matriz ósea mineralizada y conectados a través de una malla canalicular. El deterioro del tejido óseo induce apoptosis

de osteocitos y desencadena la secuencia de remodelación ósea que comienza con la resorción osteoclástica y reemplaza el hueso viejo por nuevo con mejor resistencia mecánica. El daño óseo ocurre fisiológicamente con la edad pero también por la inmovilización prolongada.<sup>15</sup> El aumento de fuerza mecánica induce la movilización de calcio hacia el osteocito, y secreción de factores como prostaglandinas E2, y RANKL/OPG, incluido óxido nítrico, generando la respuesta ósea al ejercicio físico. De este modo, la apoptosis de los osteocitos estimula la resorción ósea con el fin de eliminar biomecánicamente el hueso deteriorado. Los osteocitos también controlan la formación ósea por la síntesis de esclerostina (gen SOST). Los niveles de esclerostina están aumentados durante la inmovilización<sup>16</sup>, y la administración de anticuerpos anti-SOST evita la pérdida ósea por desuso en ratas inmovilizadas.<sup>17</sup>

Por otro lado, se ha detectado un aumento de tejido adiposo en la médula ósea de pacientes con lesión de médula espinal.<sup>18</sup> Esta involución de la médula ósea por tejido adiposo se originaría por diferenciación de células del estroma mesenquimatoso en adipocitos en vez de osteoblastos. El aumento de tejido graso alteraría la viscosidad de la médula ósea y afectaría directamente los osteoblastos.

2) Nutricionales: los aportes proteicos son esenciales para la constitución de la masa ósea, así como también los aportes de calcio y de vitamina D. Los niños con dificultad para alimentarse o que reciben nutrición parenteral por sonda se asocian a masa ósea extremadamente baja. La corrección de los problemas nutricionales corrige la pérdida ósea. Se ha observado que un 29% de 195 niñas con síndrome de Rett padecen desnutrición y esta se agrava con la edad. La desnutrición se produce por imposibilidad de alimentarse por sí mismo, mal apetito, tos periprandial (reflujo gastroesofágico), diarrea y

constipación.<sup>2,9,19</sup> Por otro lado, los pacientes con abundante tejido adiposo y gastrostomías tienen mayor riesgo de fracturas.<sup>11</sup>

3) Medicamentosos: los fármacos anti-epilépticos (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital y primidona) tienen efecto sobre la remodelación ósea.<sup>19,20</sup> Inducen al citocromo P450, producen aumento del metabolismo de la vitamina D y por alteraciones del metabolismo óseo llevan a disminución de la densidad mineral ósea.<sup>21</sup> También el ácido valproico (valproato de sodio) inhibe al citocromo P450 y afecta el metabolismo óseo.<sup>22</sup> El tratamiento anticonvulsivante a menudo dura varios años y a veces toda la vida y la severidad de anomalías óseas y bioquímicas asociadas a tratamiento con drogas anti-epilépticas se correlaciona con la duración del tratamiento;<sup>23</sup> la niñez es un período especialmente riesgoso, ya que se ha observado osteopenia en más del 50% de niños que padecen epilepsia.<sup>24</sup> La epilepsia también afecta el esqueleto por otras vías, como las caídas y traumatismos relacionados con las convulsiones. La restricción en la actividad física se impone por las convulsiones y la limitación de la actividad física es frecuente en pacientes con epilepsia sintomática. El problema es importante desde el punto de vista epidemiológico porque la epilepsia es una de las condiciones neurológicas más comunes que se dan en personas < 21 años.<sup>25</sup> En la distrofia muscular de Duchènne, los pacientes presentan pérdida de la función muscular progresiva asociada a pérdida ósea y fracturas. El tratamiento con corticoides atenúa la pérdida de función muscular, retrasa la pérdida de la deambulación y preserva la función cardiorrespiratoria. Sin embargo, la combinación de la severa debilidad muscular y el uso crónico de corticoides favorece el riesgo de fracturas, especialmente compresiones vertebrales.<sup>26,27</sup>

4) Hormonales: la pubertad retrasada o incompleta por el déficit nutricional y la en-

fermedad neurológica misma contribuye a la disminución de masa ósea.

El balance negativo de calcio durante la inmovilización es responsable de la respuesta de las hormonas calciotrópicas: la secreción de hormona paratiroidea está suprimida en la fase aguda de inmovilización, mientras que se observa hiperparatiroidismo cuando existe deficiencia de vitamina D. Sin embargo, la hormona paratiroidea no estaría involucrada en forma directa en la pérdida ósea durante la inmovilización. Los cambios en los niveles de 25-hidroxivitamina D séricos reflejan el estado nutricional. La inmovilización prolongada contribuye a la hipercalciuria que padecen estos pacientes, por lo que la administración de vitamina D y suplementos de calcio se indican con cautela para prevenir excesos con el concomitante riesgo de producción de cálculos renales.

Se ha observado resistencia a la insulina en pacientes con lesión de médula espinal, y sería causada por déficit de secreción de hormona de crecimiento, que normalmente promueve la diferenciación osteoblástica. La supresión del eje hipotálamo-hipofisario sería la causa de pubertad retrasada en estos pacientes. Los cambios observados de hormona tiroidea y niveles séricos de corticoides también contribuirían a la pérdida ósea, que ocurrirían en respuesta al estrés por la lesión neurológica.

La leptina también tendría un papel en este proceso: secretada por los adipocitos, actúa disminuyendo la producción de serotonina en el cerebro, estimula el hipotálamo, activa el sistema simpático y disminuye la actividad osteoblástica por activación de los receptores  $\beta_2$ -adrenérgicos en los osteoblastos, además de aumentar la resorción ósea.<sup>28</sup> En adultos jóvenes parapléjicos se ha observado aumento de leptina sérica y ha sido interpretada como secundaria al aumento de adiposidad abdominal.

Las alteraciones del metabolismo de la glucosa observada en parapléjicos estarían



relacionadas directamente con el desuso. Estas inducen alteración de la remodelación ósea ya que los osteoblastos expresan receptores de insulina y sintetizan osteocalcina, cuya fracción carboxilada regula la secreción de insulina y la sensibilidad tisular.

5) Genéticos: tiene una influencia directa por la variación de la secuencia del gen que codifica las proteínas de la matriz ósea, o indirecta, por modificación de la masa grasa o del tono serotoninérgico. La enfermedad neurológica puede favorecer la osteoporosis: en el síndrome de Rett, por ejemplo, la osteoporosis es más frecuente, más temprana, y tiene una incidencia de fracturas elevada.

### **Diagnóstico**

La osteoporosis se instala varios años antes de su presentación clínica. La transparencia ósea caracteriza a un niño discapacitado. Los dolores óseos son difíciles de evaluar en ellos por la comunicación verbal deficitaria, y el dolor a la palpación ósea es específico de la osteoporosis. El sueño de mala calidad puede reflejar dolores intensos. La llegada de una fractura permite predecir fracturas ulteriores. Langlart y col. hallaron en 21 niños discapacitados 39 episodios de fracturas, de las cuales 19 fueron femorales y 8 tibiales. También en 27 niñas menores de 10 años con síndrome de Rett se observaron 43 fracturas. Cuando se sospecha osteoporosis, la salud esquelética debe ser evaluada antes de presentarse los síntomas. Una forma de evaluación es la medición de la masa ósea. Existen varios métodos para medir la masa ósea en niños. La densitometría ósea (DXA), el método de elección y más utilizado en pediatría, es una técnica no invasiva, preferido para la cuantificación de la masa ósea, por su precisión, rapidez y mínima exposición a la radiación. Sin embargo, tiene limitaciones: mide la masa ósea en superficie y no toma en cuenta el volumen del hueso,

por lo que la interpretación presenta algunos inconvenientes, principalmente por los cambios en el tamaño y de la forma esquelética durante la niñez. Es útil para monitorizar ganancia o pérdida de ganancia de masa ósea, así como la respuesta a tratamientos. La medición en columna lumbar es la más utilizada; sin embargo, el fémur es fiable en niños que no deambulan. Debe ser interpretada con cuidado en relación con la edad, el sexo, la talla, el estadio de pubertad y la raza, y correlacionada con índices de salud esquelética como fracturas, dolores óseos, deformaciones óseas y disminución de movilidad.

Al contrario de los adultos, en quienes la osteoporosis se define por densitometría ósea y se puede predecir el riesgo de fractura, en los niños no se define la "osteoporosis" por densitometría ósea ni está establecido el umbral de fracturas, ya que difiere según el sitio esquelético analizado dependiendo del momento y la exposición a la enfermedad. En los niños es muy posible que cada enfermedad tenga un umbral de fractura diferente. El diagnóstico de osteoporosis se basaría en la distribución según la curva de Gauss de la DMO; podría ser definido en 2 desviaciones estándar o más, por debajo del promedio para la edad y sexo de niños sanos. Existiría baja masa ósea cuando el Z-score de DMO es menor de -2.<sup>29-31</sup> Hasta que haya una mejor definición del riesgo de fracturas, el diagnóstico de osteoporosis en pediatría es clínico y radiológico, no solamente basado en la medición de DMO. La osteoporosis debería ser definida en función del estado del esqueleto cuando no es capaz de cumplir su función mecánica debido a inadecuada masa ósea y/o inadecuada estructura que se traduzca en fracturas no traumáticas. Esto significa que el niño no tendrá osteoporosis si no hay historia de fracturas con traumatismo mínimo.

Otros métodos de medición de la masa ósea en pediatría son la tomografía computarizada cuantitativa de esqueleto total

(TCQ) y periférica (pTCQ) y la ecografía ósea. Sin embargo, las limitaciones de estos métodos son el costo elevado en las TCQ y pTCQ, la radiación infligida por la TCQ, la escasez en experiencia y de valores normales en pediatría.

En el niño discapacitado, la excreción de calcio por riñón es elevada debido al aumento de resorción ósea, así como otros marcadores tales como las D-piridolinas urinarias. Además de la osteoporosis, la inmovilización prolongada puede originar hipercalcemia e hipercalcemia.<sup>32</sup> Los valores de calciuria deben situarse entre 0,5 y 4 mg/kg/día. La prevalencia y etiología de la hipercalcemia en estos niños inmovilizados aún no han sido bien entendidas. También la hipocalcemia se halla frecuentemente en estos pacientes. En la exploración de osteoporosis, debe detectarse además la carencia de calcio, vitamina D y niveles elevados de parathormona.

## Tratamiento

El primer objetivo del tratamiento es la corrección de los factores que favorecen la disminución de masa ósea, brindar adecuados aportes de calcio, calórico y proteico, suplemento de vitamina D si es necesario en forma sistemática, y tratar de mantener la deambulacion o la verticalización pasiva. El suplemento de calcio y vitamina D se ha utilizado como terapia en estos niños.<sup>7,19</sup> Los niveles circulantes de vitamina D deben ser cuidadosamente monitorizados tanto por la salud ósea como por el riesgo de hipocalcemia que pudiera contribuir a la epilepsia. Para estimular la fuerza muscular y la aposición mineral del esqueleto en niños no ambulatorios, se incentivará la actividad física de carga con bipedestador y con terapia vibratoria de alta frecuencia y baja intensidad.<sup>13,14,33,34</sup> Sin embargo, cuando hay disminución de masa ósea, desnutrición o hipogonadismo, si la actividad física es intensa

y frecuente, tendría un impacto negativo en el esqueleto.

El aumento de los marcadores de resorción ósea y la presencia de fracturas sugieren el uso de bifosfonatos (BP) como tratamiento de elección. Son los agentes antirresortivos, anti-osteoporosis más estudiados, mejoran la masa ósea, reducen el dolor, mejoran la movilidad y disminuyen el riesgo de fracturas en pacientes con osteoporosis congénita o adquirida<sup>35</sup>. Tienen efecto benéfico en niños con osteoporosis en general, y son bien tolerados tanto por administración oral como intravenosa. Se han observado beneficios en niños con OI, OIJ, enfermedades reumatólogicas, displasia fibrosa polioestótica, enfermedad de Gaucher, hipercalcemia, hiperfosfatasa o Paget juvenil, miopatía mitocondrial y fibrodisplasia osificante progresiva. El tratamiento con alendronato oral o pamidronato intravenoso se recomienda en niños con fracturas o dolores óseos. El más estudiado es el pamidronato intravenoso. En pacientes con OI severa, los ciclos de pamidronato intravenoso mejoran notablemente la calidad de vida.<sup>36,39</sup> Entre los efectos adversos de los BP intravenosos debemos mencionar una fase aguda de reacción con fiebre transitoria, y con la administración oral ocasionalmente se asocia a esofagitis. En niños cuadripléjicos, un año de pamidronato intravenoso disminuyó el riesgo de fracturas<sup>40</sup> y en niños con parálisis cerebral y enfermedad de Duchègne tratados un año con pamidronato cíclico intravenoso se ha observado un aumento de masa ósea del 13%<sup>38,39</sup> y 89%, respectivamente.<sup>9,41,42</sup> El tratamiento con risedronato oral aumenta significativamente la masa ósea en niños con parálisis cerebral.<sup>43,44</sup> El alendronato oral produce aumento de la DMO con buena tolerancia sin necesitar hospitalización.<sup>45</sup> El tratamiento con alendronato oral mostró tener un efecto positivo sobre la masa ósea en los pacientes con distrofia muscular de Duchègne tratados con corticoides. En pacientes tratados con deflazacort,



el alendronato tuvo un efecto positivo en la DMO; este efecto fue mayor con la administración temprana en el curso de la enfermedad.<sup>46</sup> Siete niños afectados de enfermedad de Duchènne y fracturas vertebrales, luego de 2 años de tratamiento con pamidronato y zoledronato intravenosos, disminuyeron el dolor óseo y mejoraron la altura de los cuerpos vertebrales.<sup>47</sup> En 26 pacientes cuadripléjicos por parálisis cerebral de 3 a 17 años, tratados durante un año con alendronato oral a 1 mg/kg/semana, se observó un aumento significativo de 15% de masa ósea lumbar.<sup>48</sup> En un niño de 12 años con lesión espinal no traumática, cuadriplejía y fractura de húmero, el ácido zoledrónico logró un efecto positivo sobre el CMO y pQCT luego de 18 meses de tratamiento.<sup>49</sup>

Sin embargo aún hay interrogantes tales como si es necesario tratar con BP a niños con alto riesgo antes que se produzca una fractura, si habría que utilizarlo como preventivo o solo curativo, cuál bifosfonato usar, durante cuánto tiempo y en qué dosis. El tra-

tamiento con BP debe ser monitorizado por expertos en metabolismo óseo y con el consentimiento informado de los padres.

El papel del calcio y la vitamina D es de relevancia. Casi todo el calcio de la dieta es excretado o retenido en el mineral óseo. La retención de calcio aumenta en la adolescencia, con la ingesta por dieta aun por encima de 1,5 g/día, por lo cual las recomendaciones de calcio por ingesta de lácteos son de 1,3 g/día en este período. El suplemento de calcio tiene efecto positivo sobre la masa ósea en niños y adolescentes, y debe indicarse si no hay hipercalciuria. Queda por conocer si este efecto perdura y si los niños con enfermedades crónicas tienen igual requerimiento que los niños sanos.

#### Conflicto de intereses

La autora declara no tener conflictos de intereses.

(Recibido: septiembre 2014.

Aceptado: febrero 2015)

#### References

1. Linglart A, Marchand I, Djavidi A, et al. Ostéoporose et handicap moteur central. Osteoporosis in children with cerebral palsy. *Arch Pediatr* 2009; 16:614-5.
2. Munns CFJ, Cowell CT. Prevention and treatment of osteoporosis in chronically ill children. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2005; 5:262-72.
3. Pack AM, Gidal B, Vazquez B. Bone disease associated with antiepileptic drugs. *Cleve Clin J Med* 2004; 71:S42-8.
4. Baim S, Leonard M, Bianchi ML, et al. Official Positions of the International Society for Clinical
5. Shaw NJ. Osteoporosis in paediatrics. *Arch Dis Child Educ Pract* 2007; 92:ep169-75.
6. Reyes ML, Tau C. Metabolismo óseo, en *Meneghello Tratado de Pediatría*, 6a ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 2013. Capítulo 333. Tomo 2: 1840-7.
7. Bianchi ML. Osteoporosis in children and adolescents. *Bone* 2007; 41:486-95.

8. Lee JJK, Lyne ED. Pathologic fractures in severely handicapped children and young adults. *J Pediatr Orthop* 1990; 10:497-500.
9. Henderson RC, Lark RK, Kecskemethy HH, Miller F, Harcke HT, Bachrach SJ. Bisphosphonates to treat osteopenia in children with quadriplegic cerebral palsy: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Pediatr* 2002; 141: 644-51.
10. Finbråten A K, Syversen U, Skranes J, Andersen GL, Stevenson RD, Vik T. Bone mineral density and vitamin D status in ambulatory and non-ambulatory children with cerebral palsy. *Osteoporos Int* 2015; 26:141-50.
11. Stevenson RD, Conaway M, Barrington JW, Cuthill SL, Worley G, Henderson RC. Fracture rate in children with cerebral palsy. *Pediatr Rehabil* 2006; 9:396-403.
12. Henderson RC, Lin PP, Greene WB. Bone-mineral density in children and adolescents who have spastic cerebral palsy. *J Bone Joint Surg Am* 1995; 77:1671-81.
13. Caulton JM, Ward KA, Alsop CW, Dunn G, Adams JE, Mughal MZ. A randomised controlled trial of standing programme on bone mineral density in non-ambulant children with cerebral palsy. *Arch Dis Child* 2004; 89:131-5.
14. Ward K, Alsop C, Caulton J, Rubin C, Adams J, Mughal Z. Low magnitude mechanical loading is osteogenic in children with disabling conditions. *J Bone Mineral Res* 2004; 3:360-9.
15. Aguirre JI, Plotkin LI, Stewart SA, et al. Osteocyte apoptosis is induced by weightlessness in mice and precedes osteoclast recruitment and bone loss. *J Bone Miner Res* 2006; 21:605-15.
16. Gaudio A, Pennisi P, Bratengeier C, et al. Increased sclerostin serum levels associated with bone formation and resorption markers in patients with immobilization-induced bone loss. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:2248-53.
17. Tian X, Jee WS, Li X, et al. Sclerostin antibody increases bone mass by stimulating bone formation and inhibiting bone resorption in a hindlimb-immobilization rat model. *Bone* 2010; 47:529-33.
18. Minaire P, Edouard C, Arlot M, et al. Marrow changes in paraplegic patients. *Calcif Tissue Int* 1984; 36:338-40.
19. Baer MT, Kozlowski BW, Blyler EM, Trahms CM, Taylor ML, Hogan MP. Vitamin D, calcium, and bone status in children with developmental delay in relation to anticonvulsant use and ambulatory status. *Am J Clin Nutr* 1997; 65:1042-51.
20. Faridi MMA, Aggarwal A. Phenytoin induced vitamin D deficiency presenting as proximal muscle weakness. *Indian Pediatr* 2010; 47:624-5.
21. Wirrell E. Phenytoin induced vitamin d deficiency presenting as vitamin D and bone health in children with epilepsy: fad or fact? *Pediatr Neurol* 2010; 42:394-5.
22. Tolman KG, Jubiz W, Sannella JJ, et al. Osteomalacia associated with anticonvulsant drug therapy in mentally retarded children. *Pediatrics* 1975; 56:45-51.
23. Farhat G, Yamout B, Mikati MA, et al. Effect of antiepileptic drugs on bone density in ambulatory patients. *Neurology* 2002; 58:1348-53.
24. Coppola G, Fortunato D, Auricchio G, et al. Bone mineral density in children, adolescents, and young adults with epilepsy. *Epilepsia* 2009; 50:2140-46.
25. Sheth RD. Bone health in pediatric epilepsy. *Epilepsy Behav* 2004; 5:S30-5.
26. Straathof CS, Overweg-Plandsoen WC, van den Burg GJ, van der Kooi AJ, Verschuuren JJ, de Groot IJ. Prednisone 10 days on/10 days off in patients with Duchenne muscular dystrophy. *J Neurol* 2009; 256:768-73.
27. Larson CM & Henderson RC. Bone mineral density and fractures in boys with Duchenne muscular dystrophy. *J Pediatr Orthop* 2000; 20:71-4.
28. Ducy P, Amling M, Takeda S, et al. Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass. *Cell* 2000; 100:197-207.
29. Gordon CM, Leonard M, Zemel B. 2013 Pediatric Position Development Conference: Executive Summary and Reflections. *J Clin Densitom* 2014; 17:219-24.
30. Gafni RI, Baron J. Overdiagnosis of osteoporosis in children due to misinterpretation of dual-energy x-ray absorptiometry (DEXA). *J Pediatr* 2004; 144: 253-7.





31. Wren TAL, Liu X, Pitukcheewanon P, Gilsanz V. Bone densitometry in pediatric populations: discrepancies in the diagnosis of osteoporosis by DXA and CT. *J Pediatr* 2005; 146: 776-9.
32. Stewart AF, Adler M, Byers CM, Segre GV, Broadus AE. Calcium homeostasis in immobilization: an example of resorptive hypercalciuria. *N Engl J Med* 1982; 306:1136-40.
33. Chad KE, Bailey DA, McKay HA, Zello GA, Snyder RE. The effect of a weight-bearing physical activity program on bone mineral content and estimated volumetric density in children with spastic cerebral palsy. *J Pediatr* 1999; 135:115-7.
34. Reyes ML, Hernández M, Holmgren LJ, Sanhueza E, Escobar RG. High-frequency, low-intensity vibrations increase bone mass and muscle strength in upper limbs, improving autonomy in disabled children. *J Bone Min Res* 2011; 26:1759-66.
35. Fleisch H. Bisphosphonates: mechanisms of action. *Endocr Rev* 1998; 19: 80-100.
36. Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H, Chabot G, Lanoue G, Travers R. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med* 1998; 339:947-52.
37. Tau C, Mautalen C, Casco C, Alvarez V, Rubinstein M. Chronic idiopathic hyperphosphatasia: normalization of bone turnover with cyclical intravenous pamidronate therapy. *Bone* 2004; 35:210-6.
38. Tau C, Russo. Severe osteoporosis with vertebral crushes in juvenile dermatomyositis. Effect of oral alendronate therapy. *Medicina (B Aires)* 2007; 67:53-6.
39. Tau C. Tratamiento de osteogénesis imperfecta con bifosfonatos. *Medicina (B Aires)* 2007; 67:389-95.
40. Bachrach SJ, Kecskemethy HH, Harcke HT, Hossain J. Decreased fracture incidence after 1 year of pamidronate treatment in children with spastic quadriplegic cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2010; 52:837-42.
41. Allington N, Vivegnis D, Gerard P. Cyclic administration of pamidronate to treat osteoporosis in children with cerebral palsy or a neuromuscular disorder: a clinical study. *Acta Orthop Belg* 2005; 71:91-7.
42. Hough JP, Boyd RN, Keating JL. Systematic review of interventions for low bone mineral density in children with cerebral palsy. *Pediatrics* 2010; 125:e670-8.
43. Iwasaki T, Takei K, Nakamura S, Hosoda N, Yokota Y, Ishii M. Secondary osteoporosis in long-term bedridden patients with cerebral palsy. *Pediatr Int* 2008; 50:269-75.
44. Cohran V, Cassedy A, Hawkins A, Bean J, Heubi J. Oral risedronate sodium improves bone mineral density in non-ambulatory patients: A randomized, double-blind, placebo controlled trial. *J Pediatr Rehabil Med* 2013; 6:85-93.
45. Palomo Atance E, Ballester Herrera MJ, Márquez de La Plata MA, Medina Cano E, Carmona Vilchez RM. Alendronate treatment of osteoporosis secondary to Duchenne muscular dystrophy. *An Pediatr (Barc)* 2011; 74:122-5.
46. Hawker GA, Ridout R, Harris VA, Chase CC, Fielding LJ, Biggar WD. Alendronate in the treatment of low bone mass in steroid-treated boys with Duchenne's muscular dystrophy. *Arch Phys Med Rehabil* 2005; 86:284-8.
47. Sbrocchi AM, Rauch F, Jacob P, et al. The use of intravenous bisphosphonate therapy to treat vertebral fractures due to osteoporosis among boys with Duchenne muscular dystrophy. *Osteoporosis Int* 2012; 23:2703-11.
48. Paksu M, Vurucu S, Karaoglu A, et al. Osteopenia in children with cerebral palsy can be treated with oral alendronate. *Childs Nerv Syst* 2012; 28:283-6.
49. Ooi HL, Briody J, McQuade M, Munns CF. Zoledronic acid improves bone mineral density in paediatric spinal cord injury. *J Bone Min Res* 2012; 27:1536-40.