

# BÖLÜM 89

## PEDİATRİK NÖROLOJİ HASTALARINDA METABOLİK KEMİK HASTALIKLARI VE OSTEOPOROZ

Özlem YAYICI KÖKEN<sup>1</sup>  
Deniz YILMAZ<sup>2</sup>

### GİRİŞ

Bugüne kadar etiyolojisi, patofizyolojisi ve semptomatolojisi birbirinden çok farklı spektrumda 600'den fazla nörolojik hastalık tanımlanmıştır.<sup>1</sup> Farklı nörolojik hastalıklara ait klinik kanıtlar nörofizyolojideki farklılıkların kemik fizyolojisinde değişikliklere yol açarak kemik mineral dansitesinde azalmaya, kemikte mikroyapısal bozulmalara ve kemik kitlesinde kayba yol açarak osteopeni/osteoporoz gelişimine ve kırık riskinde artışa sebep olduğunu ve doğrudan veya dolaylı olarak kişilerin iskelet sistemini etkilediğini göstermektedir.<sup>2</sup> İskelet sistemi, hareketin sağlanması, kaslar ve yumuşak dokular için bir çerçeve ve destek doku oluşturması, hayati organların korunması, mineral ve yağ depolanması, kemik iliğinin devamı ve kan hücrelerinin regülasyonu gibi çok önemli görevler üstlenmektedir.<sup>3</sup> Bu sebeple iskelet sistemini oluşturan kemiklerin sağlığının korunması genel sağlık ve iyilik durumu için çok önemlidir. Akut, subakut ve/veya kronik seyir gösterebilen nörolojik hastalıkların, kemik gelişiminin en aktif olduğu süt çocukluğu, çocukluk ve adolesan dönemlerinde görüldüğü göz önünde bulundurulduğunda kemik metabolizması üzerine doğrudan ve/veya do-

laylı etkileri ile komorbiditeye yol açmalarının kaçınılmaz olduğu yadsınamaz bir gerçektir.

Özellikle serebral palsi (SP) ve duchenne musküler distrofi (DMD) başta olmak üzere çeşitli pediatrik nörolojik hastalıkları içeren prelinik ve klinik çalışmalar; immobilité, beslenme yetersizliği, diyet modifikasyonu veya fiziksel aktivite seviyesindeki değişikliklerin yanı sıra kemiklerde sekonder değişikliklere yol açan ortak hormonal, immün, moleküler ve hücresele yolaklara da ışık tutmuştur. Bu yolaklar arasında kemiğin ana metabolik ihtiyaçlarının karşılanamaması dışında periferik ve santral sinir sistemi aktivasyonu, inflamatuvar yolaklar, glutamat sinyalizasyonunda değişiklikler, sempatik sinir sistemi (SSS) ve parasempatik sinir sistemi (PSS) regülasyon bozukluğu ve hipotalamuz-hipofiz ve adrenal aks (HHA) disregülasyonu sayılabilir.<sup>2</sup> Pediatrik nörolojik hastalıklara ve komorbiditelerine ikincil olarak meydana gelen değişiklikler kemikler üzerinde istenmeyen ve olumsuz etkilere yol açmaktadır. Tüm bunlara ek olarak birçok nörolojik hastalığın tedavisinde kullanılan steroid, antiepileptik ilaçlar gibi tedaviler bağımsız olarak ve/veya mevcut duruma ek yük getirecek bir şekilde kemik kaybına katkıda bulunabilmektedir.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD. drozlemkoken@gmail.com

<sup>2</sup> Doç. Dr., Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği, dayilmaz2002@yahoo.com

özgü ALP seviyelerinin artmış olduğu gösterilmiştir.<sup>44</sup> Her ne kadar daha fazla preklinik ve klinik çalışmaya ihtiyaç duyulsa da, mevcut kanıtlar antiepileptik ilaç kullanan epilepsi hastalarında gerek PTH seviyesindeki artışın, gerekse de D vitamini ve kemik metabolizmasındaki değişikliklerin kesin olduğuna işaret etmektedir.

### Nöromusküler Hastalıklar (NMH)

Nöromusküler hastalıklarda (NMH); D vitamini düşüklüğü, beslenme yetersizlikleri, immobilité ve ilaç tedavileri kemik sağlığını olumsuz yönde etkilemektedir.<sup>45</sup> DMD, NMH'lerin en yaygın olanıdır ve NMH'ler içinde kemik sağlığı açısından en çok incelenen kas hastalığıdır. DMD hastalarının çok büyük kısmında azalmış kemik mineral dansitesi değerleri, kemik yıkımı ile ilgili belirteçlerde artış, hipokalsüri, kırık oranında artış ve D vitamini eksikliği bildirilmiştir.<sup>46</sup> Mevcut DMD tedavilerine bakıldığında kemik sağlığı üzerindeki istenmeyen etkileri nedeniyle steroidlerin rutin olarak tedavide kullanılması endişe vericidir. Kortikosteroidlerin DMD hastalarında vertebra fraktürü riskini arttırıyor olabileceğini iddia eden çalışmalar olmakla birlikte, DMD'de kortikosteroid kullanımının spesifik olarak kırık riskini arttırdığına dair kesin kanıt yoktur.<sup>47</sup> Son yıllarda DMD hastalarında teriparatid kullanımının kemik mineral dansitesi değerlerinde ve hayat kalitesinde iyileşmeye sebep olduğu saptanmış ancak epifizi açık olan çocuklarda osteosarkom gelişimine neden olabileceği bildirilmiştir.<sup>48</sup> DMD hastalarında kemik mineral dansitesinin Z-skorumları ile takibi, başta vertebra olmak üzere kemik grafilerinin düzenli aralıklarla çekilmesi ve klinik monitörizasyon gereklidir. Tedavi seçenekleri arasında D vitamini, kalsiyum desteği ve pamidronat veya zolendronat gibi bifosfonatlar yer almaktadır.<sup>8</sup>

Diğer bir nöromusküler hastalık olan spinal musküler atrofide kemik dansitesinde azalma, D vitamini eksikliği, kemik yıkımı ile ilgili

belirteçlerde artış ve asemptomatik vertebra kırıkları bildirilmiş olup, SMN proteininin osteoklast gelişiminde ve kemik rezorpsiyon aktivitesinde fonksiyonel bir rolü olduğu iddia edilmiştir.<sup>49,50</sup>

### Hiperkinetik Hareket Bozuklukları

Hareket bozuklukları ile metabolik kemik hastalıkları arasındaki ilişki nadiren incelenmiştir. Tourette sendromunun da dahil olduğu tik bozukluklarında çocuklar dışarıya daha az çıkmayı tercih ettiği veya çıkabildiği için güneş ışığı maruziyetinde azalmaya bağlı D vitamini eksikliği tespit edilmiştir. Ayrıca Tourette sendromunda kullanılan nöroleptiklerin yan etkisi olan hiperprolaktinemi de kemik mineral dansitesinde azalmaya neden olmaktadır.<sup>51</sup>

Yapılan bir çalışmada D vitamini düzeyinin düşük olduğu hastalarda huzursuz bacak sendromu gelişme riskinin daha yüksek olduğu ve D vitamini tedavisi ile bulgularda iyileşme saptandığı bildirilmiştir.<sup>51</sup>

### KAYNAKLAR

1. Swaiman, Kenneth F, Stephen Ashwal, et al. Swaiman's Pediatric Neurology: Principles and Practice. 2018. Internet resource.
2. Kelly RR, Sidles SJ, LaRue AC. Effects of Neurological Disorders on Bone Health. *Front Psychol.* 2020;11:612366.
3. Exeter D, Connell DA. Skeletal muscle: functional anatomy and pathophysiology. *Semin Musculoskelet Radiol.* 2010;14:97-105
4. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Metabolik Kemik Hastalıkları. 2013 p 4-55
5. Houlihan CM, Stevenson RD. Bone density in cerebral palsy. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2009;20:493508.
6. Hahn HB. Osteopenic Bone Diseases In: Koopman WJ. *Arthritis and Allied Conditions.* 13th Edition. Williams&Wilkins Company,1997, p:2203-2250.
7. Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics* 2008;122:398-417.
8. Ko A, Kong J, Samadov F et al. Bone health in pediatric patients with neurological disorders. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2020 Mar;25(1):15-23.
9. Murthy L, Dreyer P, Suriyaarachchi P, et al. Association between High Levels of Parathyroid Hormone and Frailty: The Nepean Osteoporosis and Frailty (NOF) Study. *J Frailty Aging.* 2018;7(4):253-257.

10. Ducky P, Amling M, Takeda S, et al. Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass. *Cell*. 2000 Jan 21;100(2):197-207.
11. Takeda S, Eleftheriou F, Levasseur R, et al. Leptin regulates bone formation via the sympathetic nervous system. *Cell*. 2002 Nov 1;111(3):305-17.
12. Eleftheriou F. Impact of the Autonomic Nervous System on the Skeleton. *Physiol Rev*. 2018 Jul 1;98(3):1083-1112.
13. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Jan;96(1):53-8.
14. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 2005;16:713-6.
15. Soderpalm AC, Magnusson P, Ahlander AC, et al. Low bone mineral density and decreased bone turnover in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 2007;17:919-28.
16. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:53-8.
17. Zhang Y, Zheng YX, Zhu JM, Zhang JM, Zheng Z. Effects of antiepileptic drugs on bone mineral density and bone metabolism in children: a meta-analysis. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2015;16(7):611-621.
18. Verrotti A, Coppola G, Parisi P, Mohn A, Chiarelli F. Bone and calcium metabolism and antiepileptic drugs. *Clin Neurol Neurosurg* 2010;112:1-10.
19. Canalis E. Mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:454-7.
20. Simm PJ, Bicknell-Royle J, Lawrie J, et al. The effect of the ketogenic diet on the developing skeleton. *Epilepsy Res* 2017;136:62-6.
21. Grover M, Bachrach LK. Osteoporosis in Children with Chronic Illnesses: Diagnosis, Monitoring, and Treatment. *Curr Osteoporos Rep*. 2017 Aug;15(4):271-282.
22. Bachrach LK. Diagnosis and treatment of pediatric osteoporosis. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2014 Dec;21(6):454-60.
23. Galindo-Zavala R, Bou-Torrent R, Magallanes-López B, et al. Expert panel consensus recommendations for diagnosis and treatment of secondary osteoporosis in children. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2020 Feb 24;18(1):20.
24. Alvarez Zaragoza C, Vasquez Garibay EM, García Contreras AA, et al. Bone mineral density and nutritional status in children with quadriplegic cerebral palsy. *Arch Osteoporos*. 2018 Mar 4;13(1):17
25. Nazif H, Shatla R, Elsayed R, et al. Bone mineral density and insulin-like growth factor-1 in children with spastic cerebral palsy. *Childs Nerv Syst*. 2017 Apr;33(4):625-630.
26. Trinh A, Wong P, Fahey MC, et al. Longitudinal changes in bone density in adolescents and young adults with cerebral palsy: A case for early intervention. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019 Oct;91(4):517-524.
27. Cheng SW, Ko CH, Lee CY. The effect of anticonvulsant use on bone mineral density in non-ambulatory children with cerebral palsy. *Hong Kong Med J*. 2016 Jun;22(3):242-8.
28. Bisson EJ, Finlayson ML, Ekuma O, Leslie WD, Marrie RA. Multiple sclerosis is associated with low bone mineral density and osteoporosis. *Neurol Clin Pract*. 2019 Oct;9(5):391-399.
29. Huang Z, Qi Y, Du S, Chen G, Yan W. BMI levels with MS Bone mineral density levels in adults with multiple sclerosis: a meta-analysis. *Int J Neurosci*. 2015a;125(12):904-12
30. Huang Z, Qi Y, Du S, Chen G, Yan W. BMI levels with MS Bone mineral density levels in adults with multiple sclerosis: a meta-analysis. *Int J Neurosci*. 2015b;125(12):904-12
31. Olsson A, Oturai AB, Søndergaard HB, Sellebjerg F, Oturai PS. Bone microarchitecture and bone mineral density in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 2018 Mar;137(3):363-369.
32. Kasper LH, Shoemaker J. Multiple sclerosis immunology: The healthy immune system vs the MS immune system. *Neurology*. 2010 Jan 5;74 Suppl 1:S2-8.
33. Neumeyer AM, Cano Sokoloff N, McDonnell E, Macklin EA, McDougall CJ, Misra M. Bone microarchitecture in adolescent boys with autism spectrum disorder. *Bone*. 2017 Apr;97:139-146
34. Neumeyer AM, Gates A, Ferrone C, Lee H, Misra M. Bone density in peripubertal boys with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*. 2013 Jul;43(7):1623-9.
35. Neumeyer AM, O'Rourke JA, Massa A, et al. Brief report: bone fractures in children and adults with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*. 2015 Mar;45(3):881-7
36. Roke Y, van Harten PN, Buitelaar JK, et al. Bone mineral density in male adolescents with autism spectrum disorders and disruptive behavior disorder with or without antipsychotic treatment. *Eur J Endocrinol*. 2012 Dec;167(6):855-63.
37. Amini A, Namvarpour Z, Namvarpour M, Raoofi A. Risperidone accelerates bone loss in rats with autistic-like deficits induced by maternal lipopolysaccharides exposure. *Life Sci*. 2020 Oct 1;258:118197.
38. Diemar SS, Sejling AS, Eiken P, Suetta C, Jørgensen NR, Andersen NB. Hyponatremia and metabolic bone disease in patients with epilepsy: A cross-sectional study. *Bone*. 2019 Jun;123:67-75.
39. Zhang Y, Zheng YX, Zhu JM, Zhang JM, Zheng Z. Effects of antiepileptic drugs on bone mineral density and bone metabolism in children: a meta-analysis. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2015 Jul;16(7):611-21.
40. Simm PJ, Seah S, Gorelik A, et al. Impaired bone and muscle development in young people treated with antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 2017 Nov;58(11):1931-1938.

41. Shiek Ahmad B, Petty SJ, Gorelik A, et al. Bone loss with antiepileptic drug therapy: a twin and sibling study. *Osteoporos Int.* 2017 Sep;28(9):2591-2600.
42. Suljic EM, Mehicevic A, Mahmutbegovic N. Effect of Long-term Carbamazepine Therapy on Bone Health. *Med Arch.* 2018 Oct;72(4):262-266
43. Garip Ustaoglu S, Evis Z, Ilbay G, Boskey AL, Severcan F. Side-Effects of Convulsive Seizures and Anti-Seizure Therapy on Bone in a Rat Model of Epilepsy. *Appl Spectrosc.* 2018 May;72(5):689-705
44. Fan HC, Lee HS, Chang KP, et al. The Impact of Anti-Epileptic Drugs on Growth and Bone Metabolism. *Int J Mol Sci.* 2016 Aug 1;17(8):1242.
45. Veilleux LN, Rauch F. Muscle-Bone Interactions in Pediatric Bone Diseases. *Curr Osteoporos Rep.* 2017 Oct;15(5):425-432.
46. Joseph S, Wang C, Di Marco M, et al. Fractures and bone health monitoring in boys with Duchenne muscular dystrophy managed within the Scottish Muscle Network. *Neuromuscul Disord.* 2019 Jan;29(1):59-66.
47. Annexstad EJ, Bollerslev J, Westvik J, et al. The role of delayed bone age in the evaluation of stature and bone health in glucocorticoid treated patients with Duchenne muscular dystrophy. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2019;2019:4.
48. Nasomyont N, Keefe C, Tian C, et al. Safety and efficacy of teriparatide treatment for severe osteoporosis in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Osteoporos Int.* 2020 Dec;31(12):2449-2459.
49. Vai S, Bianchi ML, Moroni I, et al. Bone and Spinal Muscular Atrophy. *Bone.* 2015 Oct;79:116-20.
50. Shanmugarajan S, Swoboda KJ, Iannaccone ST, Ries WL, Maria BL, Reddy SV. Congenital bone fractures in spinal muscular atrophy: functional role for SMN protein in bone remodeling. *J Child Neurol.* 2007 Aug;22(8):967-73.
51. Homann CN, Ivanic G, Homann B, Purkart TU. Vitamin D and Hyperkinetic Movement Disorders: A Systematic Review. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y).* 2020 Aug 25;10:32.