



X CONGRESSO NAZIONALE

**"OSTEOPOROSI ED ANTIEPILETTICI:
QUANTO C'È DI VERO?"**



Prof. G. Coppola

Dott.ssa G. Auricchio

Dott.ssa D. Fortunato

Clinica di Neuropsichiatria Infantile

Seconda Università degli Studi di Napoli

OSTEOPENIA ED OSTEOPOROSI

- Per **OSTEOPENIA** si intende una riduzione di una certa quantità di massa ossea
- Quando il processo demineralizzante diventa particolarmente intenso e prolungato, al punto da determinare fratture anche per traumi di modesta entità, si parla di **OSTEOPOROSI**.
- L'osteoporosi è quindi una malattia demineralizzante sistemica caratterizzata da un **ridotto volume di tessuto osseo**, la cui composizione minerale rimane però normale; si tratta quindi di una alterazione essenzialmente quantitativa.

TESSUTO OSSEO

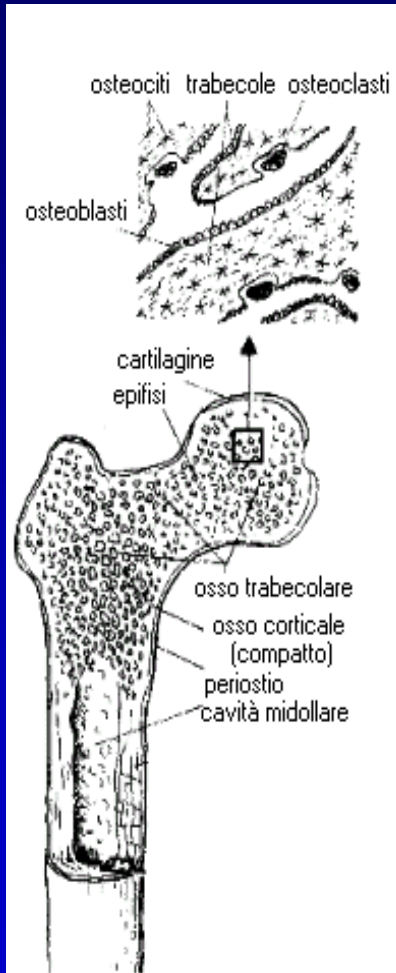


Figura 1
Composizione dell'osso

- Calcio - Fosforo - Fluoro - Magnesio
- Matrice proteica (collagene)
 - DUREZZA ED ELASTICITA'
- Contiene il 99% del calcio corporeo
- Riserva del calcio per l'organismo
- L'osso è in **continua evoluzione** avvengono infatti costantemente due processi, uno di lenta **neodeposizione** e l'altro, più rapido, di **riassorbimento**. Si ha:
 - un continuo rimodellamento della struttura
 - uno scambio con tutti i tessuti dell'organismo attraverso il sangue.

REGOLAZIONE DEL METABOLISMO FOSFOCALCICO

In condizioni normali si raggiunge un **equilibrio** dinamico tra le esigenze corporee di calcio e le necessità di sostegno del carico.

Nel mantenimento di questo equilibrio intervengono alcuni ormoni:

Paratormone (PTH)

Calcitonina

Osteocalcina

Vitamina D

EVOLUZIONE DELLA MASSA OSSEA NEL CORSO DELLA VITA

Fase di incremento:

- prime 2 decadi di vita
- massima ascesa durante adolescenza
- uguale nei 2 sessi

Periodo di consolidamento:

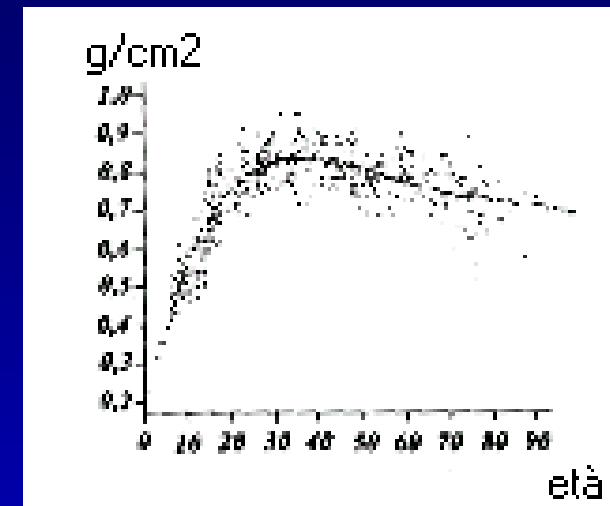
- Lenta ascesa fino ai 35-40 aa
- Picco di massa ossea
- Differenze nei 2 sessi

Fase di decremento

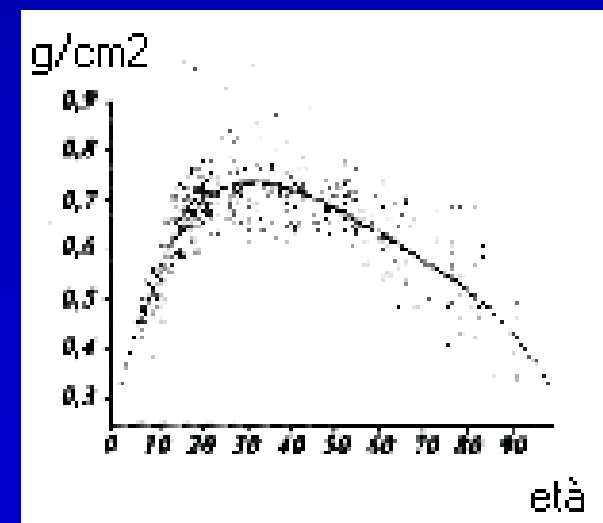
- Marcate differenza nei 2 sessi

**INFANZIA ED ADOLESCENZA
PERIODI CRITICI PER LA
MINERALIZZAZIONE OSSEA**

Maschi



Femmine



OSTEOPENIA/OSTEOPOROSI: fattori di rischio

Familiarità

- fratture osteoporotiche della madre o nei collaterali
- Sesso femminile (menopausa)**

Struttura corporea

- soggetti longilinei, magri, di esile costituzione, con cute sottile e trasparente, con masse muscolari scarse e poco esercitate

Insufficienza ovarica (amenorrea)

Stile di vita

- scarsa esposizione al sole, sedentarietà

Squilibri dietetici

- scarsa assunzione con la dieta di calcio e di proteine
- eccessiva assunzione di sostanze fosforate

Periodi prolungati d'immobilità

OSTEOPENIA/OSTEOPOROSI: fattori di rischio

Malattie osteopenizzanti

- Ipercortisolismo
- Ipertiroidismo
- Insufficienza renale
- Iperparatiroidismo

Assunzione prolungata di farmaci osteopenizzanti

- cortisonici
- eccesso di terapia sostitutiva tiroidea
- ANTIPILETTICI
- metotrexate
- terapia immunosoppressiva

Abusi voluttuari

Fumo, alcool, droghe pesanti, forse caffè?

OSTEOPOROSI ED ANTIEPILETTICI

- Il trattamento prolungato con antiepilettici può avere effetti sul metabolismo osseo.
 - 10-30% pz trattati cronicamente con AEDs → osteomalacia
 - ↑↑↑Rischio di fratture (6 volte superiore)
- A cui si aggiunge l'aumentato rischio di fratture dovuto a:
- Crisi
 - Problemi neurologici
 - Disturbi del movimento

OSTEOPOROSI ED ANTIEPILETTICI

Meccanismo patogenetico sconosciuto

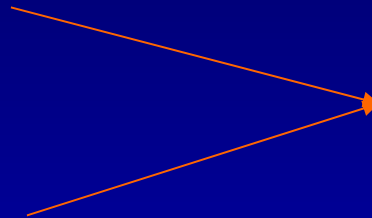
Possibile meccanismo

- Aumentato metabolismo Vitamina D
(induzione enzimatica)
- Effetto diretti sulle cellule ossee
 - Resistenza al PTH
 - Inibizione secrezione Calcitonina
 - Diminuito assorbimento del Calcio

OSTEOPOROSI ED ANTIEPILETTICI

VECCHI AEDs

FENITOINA
FENOBARBITAL
PRIMIDONE



OSTEOMALACIA
OSTEOPENIA
OSTEOPOROSI

Studi recenti confermano attività osteopenizzante di:

- CARBAMAZEPINA (Tegretol)
- ACIDO VALPROICO (Depakin, Depamag)

Non esistono dati sui NUOVI AEDs:

- TOPIRAMATO (Topamax)
- LAMOTRIGINA (Lamictal)
- LEVETIRACETAM (Keppra)

OSTEOPOROSI ED ANTIEPILETTICI

PROTOCOLLO DI STUDIO

Valutazione densitometria ossea
in bambini ed adolescenti
affetti da epilessia, con e
senza PCI e RM.

OSTEOPENIA/OSTEOPOROSI: fattori di rischio

Diversi studi hanno evidenziato la presenza di Osteoporosi/Osteopenia in soggetti affetti da:

- Paralisi Cerebrali Infantili
- Ritardo Mentale Moderato/Severo
- S. di Down
- Altre Sindromi Genetiche
 - S.di Rett

OSTEOPOROSI ED ANTIEPILETTICI

PROTOCOLLO DI STUDIO

Valutazione densitometria ossea in bambini ed adolescenti affetti da epilessia, con e senza PCI e RM

SOGGETTI IN TRATTAMENTO CON FARMACI
ANTIEPILETTICI

Paralisi Cerebrali
Infantili

Ritardo Mentale

S.di Angelman

PROTOCOLLO DI STUDIO

Ogni paziente è stato sottoposto a valutazione attraverso

- MOC-DEXA (L1-L4)
- Esami ematochimici

Emocromo

Creatinina

QPE

Transaminasi

γGT

Urea

CPK

Esame urine

LDH

Sideremia

Dosaggio ematico farmaci antiepilettici assunti

Fosforemia

Calcemia

1-25 (OH) D

Paratormone

Calcitonina

Osteocalcina

Fosfatasi alcalina

Aldolasi

Calcio/Fosforo Urinario delle 24h (se possibile)

MINERALOMETRIA o DENSITOMETRIA (MOC)

- É l' esame strumentale più indicato per la corretta diagnosi di osteoporosi.
- Le apparecchiature impiegate (DPA, a doppio raggio fotonico e DXA, assorbimetrico a raggi X dual-energy) consentono di studiare più di un distretto osseo esponendo la/il paziente a

dosi di radiazioni estremamente basse

La DXA è:

- accurata (errore < 5%)
- precisa (errore < 3%)
- rapida → tempo medio di scansione per distretto di circa **8-10 minuti**.



Studio MOC nella S. di Angelman

La maggior parte dei pazienti con S.di A.hanno effettuato esame MOC con una blanda sedazione:

- 10 mg di diazepam endoretto

oppure

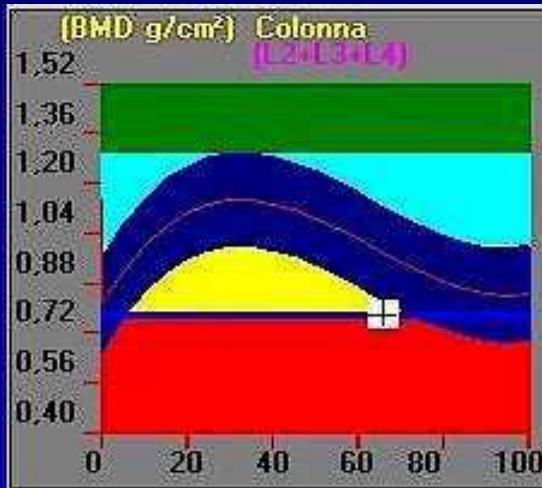
- Niaprazina per os (5-10cc)

oppure nei pz adulti

- Prometazina i.m. (1 fiala)

In 1 solo pz non è stato possibile eseguire l'esame.

MINERALOMETRIA OSSEA (MOC)



BMD (g/cm²)

- **Normale:** scostamento del BMD non superiore a 1DS (deviazione standard) dal valore medio per i giovani adulti
- **Osteopenia:** BMD tra 1 e 2,5 DS sotto la media
- **Osteoporosi:** BMD oltre le 2,5 DS sotto la media

T-Score: scostamento relativo del valore di densità riscontrata nei confronti del valore medio di picco della popolazione di riferimento

Z-score: scostamento percentuale dal valore di riferimento della medesima popolazione, **corretto per l'età**

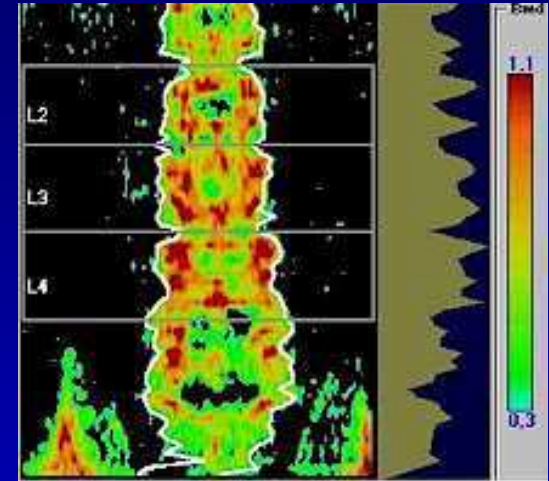
MINERALOMETRIA OSSEA (MOC)

- In età pediatrica la valutazione della densità ossea viene effettuata sulle prime 4 vertebre lombari (L1-L4).
- In questa sede le variazioni di densità sono maggiormente rilevabili
- Il valore quantitativo considerato è lo

Z-Score

perché nei bambini il picco di massa ossea non è ancora raggiunto.

MOC-DEXA (L1-L4)



Secondo l'OMS e la Fondazione Europea osteoporosi

T e Z Score < -1 → Valore normale

T e Z Score $< -2,5 > -1$ → **OSTEOPENIA**
(Rischio di fratture: medio)

T e Z Score $> -2,5$ → **OSTEOPOROSI**
(Rischio di fratture: elevato)

Studio MOC nella S. di Angelman

13 soggetti con S. di Angelman

6 maschi, 7 femmine

Età media: 8aa 8mm (min. 3,5aa - max. 22aa)

Tutti i pz sono in trattamento con antiepilettici

Durata media terapia attuale: 3aa 4mm

(min. 2mm - max. 8aa)

Durata media trattamento AEDs: 6aa 2mm

(min. 2 mm - max. 21aa)

Livelli ematici AEDs

Acido Valproico (VPA): media 60,52 (min.31-max.79,6)

Etosuccimide (ESM): media 43,0 (min. 21-max. 61)

Studio MOC nella S. di Angelman

Terapia effettuata	N.PZ	%
VPA	6	46.2
VPA+ESM	4	30.7
VPA+LEV+CZP	1	7.7
VPA+LTG	1	7.7
PB	1	7.7

Studio MOC nella S. di Angelman

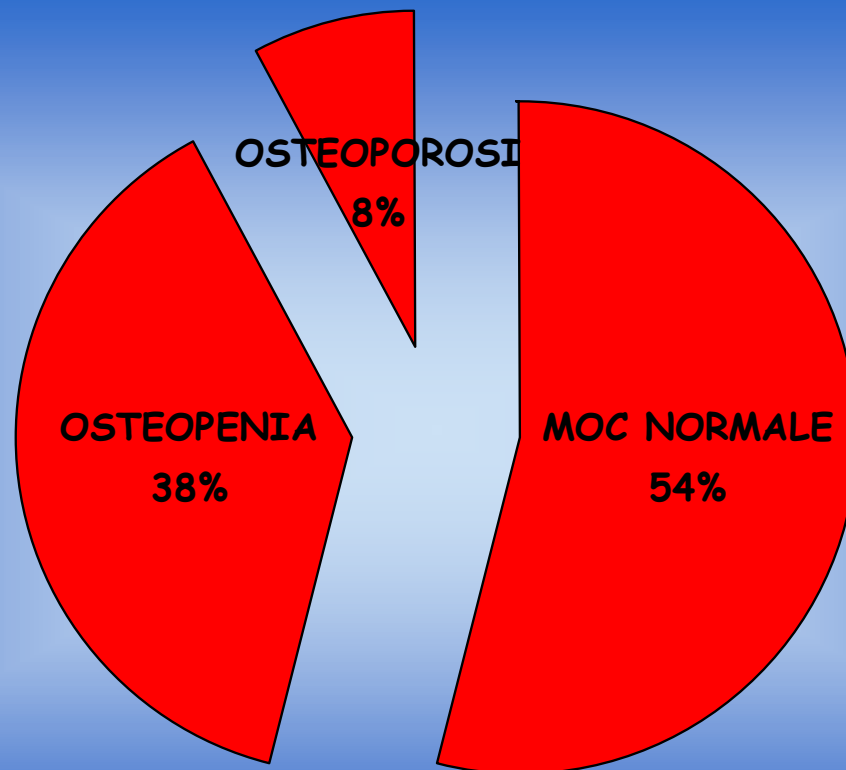
Farmaco	N.Pz	%
VPA	12	92.3
ESM	4	30.7
PB	1	7.7
LEV	1	7.7
LTG	1	7.7
CZP	1	7.7

STUDIO MOC NELLA S. DI ANGELMAN

	MOC normale	MOC alterata
N.Pz.	7/13 (54%)	6*/13 (46%)

* 5 PZ OSTEOPENIA , 1 PZ OSTEOPOROSI !!

Studio MOC nella S. di Angelman



Studio MOC nella S. di Angelman

	MOC normale	MOC alterata
N.Pz.	7	6*
Età media	2.5	12aa 3mm
Durata media terapia	2.5aa	8aa
VPA	6	6
ESM	3	1
LTG	0	1
PB (pregressa)	0	2
Altri 2 AEDs	1	5
Cortisone	0	1

*** 5 PZ OSTEOPENIA , 1 PZ OSTEOPOROSI !!**

CONCLUSIONI

- ❑ I soggetti con Sindrome di Angelman come tutti i pazienti trattati con farmaci antiepilettici possono sviluppare un deficit della mineralizzazione ossea

Tale deficit sembra essere correlato a:

- durata della terapia
- età del soggetto
- utilizzo di Acido Valproico
- politerapia antiepilettica

- ❑ Nei soggetti con osteopenia/osteoporosi non sono state trovate rilevanti alterazioni dei parametri ematici e non sembrano essere predittive di un deficit della mineralizzazione ossea

- ❑ L'esame più utile e consigliabile per una valutazione della massa ossea appare la MOC

OCCORRE TUTTAVIA AMPLIARE IL CAMPIONE!!!

CONCLUSIONI

- ❑ Tutti i soggetti con documentata condizione di osteopenia/osteoporosi sono stati trattati con integrazione di

Sali di Calcio + Vitamina D

- ❑ Per tutti i soggetti che assumono antiepilettici è bene seguire raccomandazioni per la

PREVENZIONE

PROFILASSI

Table 3

Recommended doses of vitamin D for patients treated with anti-convulsants

Prophylaxis ^a	400–2000 IU/day
Treatment of osteopenia/ osteoporosis ^b	2000–4000 IU/day
Treatment of osteomalacia ^c	5000–15,000 IU/day for 3–4 weeks

^aDose of vitamin D should be based on the “challenge” (e.g., high anticonvulsant dose, polytherapy, limited outdoor activity).

^bDose of vitamin D is dependent on that necessary to normalize biochemical abnormalities or enhance bone density.

^cDose of vitamin D used should be sufficient to increase the serum 25-hydroxyvitamin D level to values above 30 ng/mL.

RACCOMANDAZIONI PER LA PREVENZIONE (WHO)

Influire positivamente sulla massa ossea attraverso:

- **Dieta equilibrata**

ricca in proteine e soprattutto in **calcio**
(solitamente 800-1000 mg/die, ma almeno 1200-1500 mg al giorno con l'avanzare dell'età)

- **Uso razionale di farmaci** dannosi per lo scheletro
(cortisonici, Antiepilettici, ormoni tiroidei ecc.).

- Quando sia necessario usarli deve essere accuratamente valutato lo stato di mineralizzazione ossea (MOC).

FABBISOGNO GIORNALIERO DI CALCIO

Età	Fabbisogno Calcio/die
0 - 6 mesi	400 mg
6 - 12 mesi	600 mg
1 - 5 anni	800 mg
11 - 24 anni	1200 - 1500 mg
25 - 50 anni	1000 mg
Gravidanza e allattamento	1200 - 1500 mg
Donne in post menopausa	1500 mg
Uomini e donne oltre i 65 anni	1500 mg

CALCIO E VITAMINA D

- Il calcio viene assorbito ed utilizzato grazie alla presenza di Vitamina D.

CALCIO →

- Latte
- Formaggi
- Yogurt
- acque minerali ecc.

VITAMINA D →

- alimenti per es. pesce azzurro
- **ESPOSIZIONE LUCE SOLARE**

RACCOMANDAZIONI PER LA PREVENZIONE (WHO)

- ❑ L'eccesso di proteine alimentari introdotte con la dieta, nell'età adulta, favorisce una maggior perdita di calcio con le urine.
- ❑ La **vita sedentaria** favorisce una progressiva riduzione della massa ossea.

RACCOMANDAZIONI PER LA PREVENZIONE

- DIETA
- ESPOSIZIONE LUCE SOLARE
- MOVIMENTO

COMPILAZIONE

SCHEDA RACCOLTA DATI

Valutazione pazienti con S.di Angelman: compilazione scheda



MOD. 81

Seconda Università degli Studi di Napoli

AZIENDA UNIVERSITARIA POLICLINICO

SCHEMA RACCOLTA DATI

COGNOME: _____ **NOME:** _____

INDIRIZZO _____

_____ **N. TEL.** _____

DATA DI NASCITA: ____ / ____ / ____

PESO: _____ **ALTEZZA:** _____ **CIRCONFERENZA CRANICA:** _____

MEDICO DI RIFERIMENTO: _____

Recapito telefonico _____

Valutazione pazienti con S.di Angelman: compilazione scheda

DIAGNOSI GENETICA DI SINDROME DI ANGELMAN

Barrare la voce interessata:

- Delezione del cromosoma 15 di origine materna (15q11-13)**
- Disomia uniparentale (paterna) del cromosoma 15**
- Mutazioni a carico del cosiddetto " imprinting center "**
- Mutazioni a carico del gene UBE3A**
- Diagnosi clinica (esami genetici negativi)**

Valutazione pazienti con S.di Angelman: compilazione scheda

SVILUPPO MOTORIO

Indicare l'epoca di raggiungimento delle seguenti tappe:

Posizione seduta _____ Posizione eretta _____

Deambulazione con sostegno _____ Deambulazione autonoma _____

Trattamento riabilitativo in atto _____

Frequenza settimanale _____

Valutazione pazienti con S.di Angelman: compilazione scheda

Indica i **livelli di attività** di tuo figlio durante la giornata

Inattivo Parzialmente attivo Normalmente attivo Iperattivo

Si sono verificate fratture ossee? Se sì, indicare epoca, modalità e sede della frattura _____

ALIMENTAZIONE

La dieta include latte e derivati? _____

Valutazione pazienti con S.di Angelman: compilazione scheda

EPILESSIA

ETA' DI ESORDIO CRISI: _____

ETA' INIZIO TRATTAMENTO CON ANTIEPILETTICI: _____

TIPO DI FARMACI ASSUNTI E DURATA DI CIASCUN TRATTAMENTO

(INDICARE ANCHE EVENTUALI ASSOCIAZIONI)

Es: Depakin per 2 anni poi Depakin + Zarontin da 6 mesi ecc...

Terapia attuale _____

Frequenza attuale delle crisi _____

Valutazione pazienti con S.di Angelman: compilazione scheda

Ha assunto altri farmaci oltre agli antiepilettici per lunghi periodi? E per quale motivo? _____

Valutazione pazienti con S.di Angelman: esami da effettuare

ESAMI DI LABORATORIO DA EFFETTUARE:

- Emocromo
- Calcemia
- Fosforemia
- Fosfatasi alcalina
- QPE
- Transaminasi
- γ GT
- CPK
- Aldolasi
- LDH
- Sideremia
- Urea
- Creatinina
- Dosaggio ematico farmaci antiepilettici assunti
- Esame urine
- 1-25 (OH) D
- Paratormone
- Calcitonina
- Osteocalcina
- Calcio/Fosforo Urinario delle 24h (se possibile)

Effettuare MOC-DEXA al tratto lombare (L1-L4) presso centro diagnostico di fiducia.

Valutazione pazienti con S.di Angelman: invio dati

Inviare i dati preferibilmente mezzo posta prioritaria

Prof. Giannennaro Coppola

Clinica di Neuropsichiatria Infantile

Seconda Università degli Studi di Napoli

Via Pansini, 5

80131 Napoli

Tel.081/5666700-6706-6703

Medici di riferimento: Dott.ssa Fortunato - Dott.ssa Auricchio

giannennaro.coppola@unina2.it

GRAZIE

A TUTTI I PAZIENTI

ALLE FAMIGLIE

GRAZIE PER

L'ATTENZIONE