

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PARMA

Dottorato di ricerca in Gastroendocrinologia Pediatrica

Ciclo XXI

***ACCRESIMENTO ED ETA' DEL MENARCA NELLE
MALATTIE CRONICHE GASTROINTESTINALI***

Coordinatore

Chiar.mo Prof. Giulio Bevilacqua

Tutor

Chiar.mo Prof. Filippo De Luca

Dottorando

Dott.ssa Giuseppina Zirilli

Anno accademico 2007-2008

CAPITOLO I

Malattie croniche e pubertà:

generalità

La pubertà è quel periodo dell'età evolutiva caratterizzato da complesse mutazioni somatiche e psicologiche che portano progressivamente l'individuo al completamento della crescita staturale-ponderale ed al raggiungimento della piena maturità sessuale e delle capacità riproduttive. Il primum movens è la riattivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi ed esattamente la ripresa della secrezione pulsatile del GnRH (fattore ipotalamico di rilascio delle gonadotropine), cui fa seguito un'augmentata secrezione di gonadotropine (FSH ed LH) da parte della ghiandola ipofisaria; in particolare si osserva un aumento di ampiezza e frequenza dei picchi secretori di LH i cui valori superano quelli di FSH. Questi cambiamenti ormonali a loro volta inducono una stimolazione delle gonadi (testicoli ed ovaie) e quindi tutte le modificazioni somatiche tipiche della pubertà.

L'asse ipotalamo-ipofisi gonadi va incontro ad importanti cambiamenti durante la vita fetale, l'infanzia e adolescenza. Tale asse neuroendocrino è attivo nel feto e nel neonato e ciò è dimostrato dal fatto che già a 6 settimane dal concepimento neuroni GnRH sono stati trovati nei bulbi olfattori. Da qui grazie all'anosmina, prodotta dal gene Kall, migrano all'ipotalamo nella 9 settimana. L'ipofisi inizia a secernere LH ed FSH nella circolazione fetale alla 12 settimana di gestazione. L'attività dell'asse continua ad aumentare, LH e FSH raggiungono il picco a metà gestazione a circa 20-24 settimane. Nelle settimane successive, la produzione placentare di estrogeni determina un feedback negativo sull'asse cosicchè LH ed FSH diminuiscono. Alla nascita i livelli di LH ed FSH sono bassi, ma iniziano ad aumentare ancora su spinta degli estrogeni placentari. LH e FSH

aumentano nei primi mesi di vita. Dal 2 anno però iniziano a scendere a livelli quasi indosabi⁽¹⁾.

L'età di inizio della pubertà è influenzata da fattori ambientali, genetici ed etnici. Nei paesi industrializzati si è osservato, nel corso dell'ultimo secolo, un progressivo abbassamento dell'età media di comparsa dei caratteri sessuali secondari e conseguentemente del menarca nelle ragazze. Il menarca è il più importante segnale biologico nella vita di una donna ed il suo realizzarsi e' espressione della raggiunta maturazione dell'asse ipotalamo ipofisi gonadi. Oltre che da fattori genetici e socio-ambientali l'esordio della pubertà è condizionato in misura significativa dallo stato nutrizionale, che può influenzare l'attivazione puberale dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi sia positivamente (in caso di obesità) che negativamente (in caso di malnutrizione)⁽²⁾. I rapporti tra stato nutrizionale e pubertà e

quindi stato nutrizionale ed epoca di avvio del menarca, tuttavia, non sono ancora del tutto definiti e necessitano pertanto di una messa a punto.

Segni indiretti dell'influenza dello stato nutrizionale sulla pubertà sono rappresentati da un anormale controllo della temperatura e da cambiamenti nel metabolismo energetico che accompagnano, per esempio, una eccessiva magrezza. L'intero sistema ormonale (specialmente l'insulina, gli ormoni tiroidei, il cortisolo, l'asse ipotalamo ipofisi-gonadi) subisce in corso di malnutrizione delle modificazioni che sono finalizzate all'avvio di processi di adattamento⁽³⁾ (schema1). L'ipoinsulinemia costituisce probabilmente il segnale che testimonia che tali processi stanno cominciando.

Un'altra alterazione è il riscontro di livelli bassi di T3, un aumento della secrezione di GH, che accelera la lipolisi e favorisce l'utilizzazione di acidi grassi liberi e glicerolo come fonte di energia. L'aumentata secrezione del GH è il frutto sia di una modificazione della secrezione ipotalamica di GHRH e/o somatostatina sia di una alterazione dei meccanismi di feedback sull'IGF1. Il meccanismo che comporta una ridotta produzione ed azione dell'IGF1 non è totalmente chiaro. La leptina è un altro ormone che si riduce in corso di malnutrizione. Sebbene sia implicito che la riduzione dei livelli sierici di leptina debba attribuirsi al ridotto quantitativo di massa grassa, la correlazione tra i livelli di leptina e quelli di GHBP suggerisce che la leptina possa rappresentare un mediatore tra l'asse del GH e lo stato nutrizionale⁽¹⁾.

Ma sicuramente anche tra lo stato nutrizionale e l'asse ipotalamo ipofisi gonadi esiste una relazione. La malnutrizione inibisce la secrezione di gonadotropine probabilmente attraverso un effetto sui neuroni LHRH: infatti un deficit ponderale superiore al 20% del peso ideale per altezza può tradursi in una deficienza di gonadotropine ed in bassi livelli di leptina. Le ballerine e le ginnaste, nella vita delle quali magrezza ed attività fisica sono presenti fin dalla prima infanzia, frequentemente presentano un ritardo di menarca e pubarca, a dimostrazione del fatto che la perdita di peso comporta una riduzione dei livelli di gonadotropine ed una secrezione di FSH ed LH simile a quella del periodo prepuberale (Schema 1). Secondo l'ipotesi di Frisch e MacArthur⁽⁴⁻⁵⁾ un minimo di tessuto adiposo (17%) sarebbe necessario per la comparsa del menarca e per il mantenimento dei

cicli mestruali (22%). Sebbene questa ipotesi sia stata criticata è ormai accettato universalmente che esiste una relazione tra stato nutrizionale e attività sessuale. L'alta percentuale di grasso corporeo (26%-28%) può influenzare direttamente la capacità riproduttiva attraverso i seguenti meccanismi⁽⁵⁾ :

- a) il tessuto adiposo è in grado di convertire gli androgeni in estrogeni mediante aromatizzazione (produzione extragonadica di estrogeni);
- b) il peso corporeo e la massa grassa indirizzano il metabolismo degli estrogeni verso la produzione di forme più potenti (conseguentemente le donne magre metabolizzano gli estrogeni in forme meno potenti);
- c) le donne obese e le ragazze grasse presentano una diminuita capacità per gli estrogeni di legare la globulina legante gli ormoni sessuali;

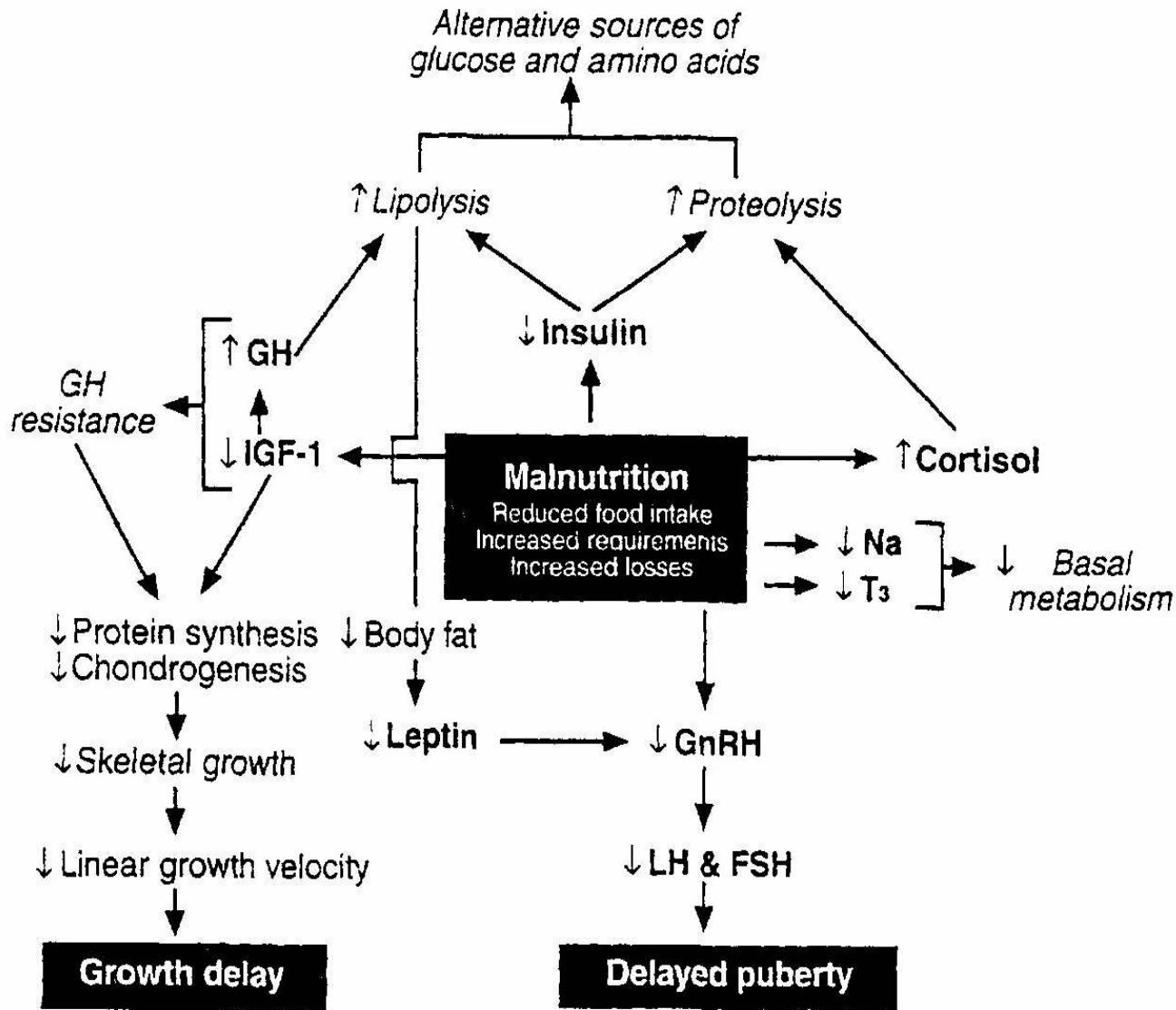
d) il tessuto adiposo funge da deposito per gli ormoni steroidei.

La correlazione tra sviluppo puberale e stato ponderale è stata valutata da altri studi successivi che hanno evidenziato come le ragazze con eccesso ponderale presentino uno sviluppo puberale più precoce e quindi l'avvio anticipato del menarca rispetto alle ragazze magre. Garn et al.⁽⁶⁾, in particolare hanno studiato una popolazione di 16000 ragazze, riportando come quelle che presentavano una pubertà precoce erano il 30% più grasse rispetto a coloro le quali presentavano una pubertà tarda. D'altra parte negli USA si è notata una tendenza verso l'aumento dell'obesità come testimonia uno studio condotto tra il 1963 ed il 1991 in cui emerge che la prevalenza dell'eccesso ponderale, calcolato mediante la valutazione del BMI (Peso Kg /altezza²), è maggiore negli anni che vanno dal 1988 al 1991 rispetto agli anni 1963-65.

Essa è risultata pari al 10.9% se si considera il BMI al 95° centile, 22% se si considera il BMI all'85° centile⁽⁷⁾.

Si è pertanto ipotizzato che l'inizio precoce della pubertà possa essere attribuito all'aumentata prevalenza di obesità nelle giovani ragazze. In uno studio di Bogalusa sono state paragonate due coorti di ragazze; gli autori hanno notato come le ragazze appartenenti alla coorte più recente (1992-94) erano in sovrappeso e conseguentemente presentavano il menarca più precocemente rispetto alle coetanee della coorte precedente (1978-79) sia che fossero di colore (età del menarca 11.4 ± 1.3 vs 12.3 ± 1.4 anni) che di razza bianca (11.5 ± 1.3 vs 12.3 ± 1.3 anni)⁽⁸⁾. Un lavoro di Dunger et al.⁽⁹⁾ conclude che l'infanzia rappresenta l'epoca più importante della vita durante la quale il guadagno di peso condizionerà il timing della crescita e dell'avvio dello sviluppo puberale. E' evidente pertanto come tutte le patologie croniche

che alterano lo stato nutrizionale, ed in particolare la fibrosi cistica, il morbo di Crohn e la celiachia, possano comportare un ritardo dell'epoca di avvio del menarca.



Schema 1. da Pozo J. Research Clinical Endocrinology and Metabolism 16:73-90, 2002

CAPITOLO II

La pubertà nella fibrosi cistica

La fibrosi cistica è una malattia trasmessa con carattere autosomico recessivo causata da una mutazione del gene che codifica per il Cystic Fibrosis conductance Transmembrane Regulator (CFTR) localizzato sul braccio lungo del cromosoma 7, nella banda q31. Il CFTR ha funzione di canale ionico e di regolazione che sono alterate in misura diversa dalle diverse mutazioni. La mutazione più frequente è la delezione di un residuo di fenilalanina a carico dell'aminoacido 508 ($\Delta F508$) L'incidenza è di circa 1:2500 nati. Non è una malattia tipica dell'infanzia o adolescenza. In passato chi era affetto da FC non sopravviveva oltre i 10 anni, oggi invece i soggetti possono raggiungere l'età adulta. La letteratura negli ultimi decenni si è occupata dello sviluppo sessuale e delle capacità riproduttive di questi pazienti.

Dai dati della letteratura emerge che i pazienti con FC presentano un ritardo della crescita e della pubertà. Mentre i dati relativi ai soggetti di sesso maschile sono molto scarsi, quelli concernenti soggetti di sesso femminile sono più abbondanti. In linea di massima il menarca appare ritardato rispetto alla popolazione generale. In due lavori ormai datati (1976), rispettivamente di Stern e collaboratori e Mitchell-Higgs et al.⁽¹⁰⁻¹¹⁾, era stato già riportato che il menarca avvenisse ad una età media di 14.2 e 14.4 anni; studi più recenti hanno riportato che il menarca nella FC si verifica ad una età media di 14.9 ± 1.4 vs 13.5 ± 1.6 nelle loro madri⁽¹²⁾.

L'MA è inoltre, secondo gli stessi autori, significativamente più avanzata nelle pazienti FC con OGTT patologico rispetto alle pazienti FC con OGTT normale (15.8 ± 1.7 vs 14.3 ± 0.9 anni)⁽¹²⁾.

Sono stati effettuati anche studi sul genotipo e sull'influenza del

genotipo sul fenotipo ed è stato dimostrato che le pazienti omozigoti per la mutazione delta F 508 erano significativamente più grandi all'epoca del menarca rispetto alle pazienti che non avevano tale mutazione (15.2 ± 1.9 vs 14.7 ± 0.9 anni). Non sono state invece trovate correlazioni significative tra Schwachman score e MA⁽¹²⁾

I fattori etiologici del ritardo puberale e quindi del ritardato esordio del menarca nella FC sono rappresentati da: a) malnutrizione; b) livelli inadeguati degli acidi grassi essenziali; c) alterata secrezione insulinica; d) inadeguate concentrazioni sieriche di IGF-1 e IGFBP3; e) sovertimento dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi; f) effetti del CFTR.

Esaminiamo pertanto i vari meccanismi patogenetici che condizionano l'MA.

La malnutrizione della FC e' conseguente al malassorbimento secondario all'insufficienza pancreatica, all'inadeguato intake calorico ed al notevole dispendio energetico secondario alle infezioni ricorrenti. E' chiaro pertanto come la malnutrizione possa condizionare l'MA a conferma dell'ipotesi di Frisch secondo la quale è indispensabile un peso di 47,8 Kg per l'avvio ed il successivo mantenimento dei cicli mestruali⁽¹³⁾. Inadeguati livelli di acidi grassi essenziali sono ritenuti responsabili del ritardo puberale nei pazienti FC dal momento che tali elementi sono importanti per la sintesi di metaboliti bioattivi implicati nella maturazione sessuale⁽¹⁴⁾; questa affermazione appare in contraddizione con i dati di Johannesson et al. che sottolineano come i pazienti con deficit di acidi grassi essenziali non mostrano un menarca più ritardato rispetto ai pazienti con normali livelli di acidi grassi essenziali⁽¹²⁾. L'insulina e' nota avere un effetto

importante sugli enzimi della steroidogenesi, sulla modulazione del numero di recettori per FSH ed LH⁽¹⁵⁾; dal momento che la secrezione insulinica è deteriorata nel tempo nei soggetti FC ciò potrebbe spiegare perché in questi pazienti la pubertà avviene in ritardo⁽¹⁶⁾, specialmente in quelli con OGTT patologico⁽¹²⁾. Bassi livelli di IGF-1 e di IGFBP3 secondari allo stato nutrizionale deficitario nei soggetti con FC sono responsabili del ritardo puberale. Anche l'asse ipotalamo ipofisi gonadi mostra un ritardo maturativo nelle pazienti FC come dimostrato dagli studi di Reiter et al⁽¹⁷⁾. Tali autori hanno trovato nei pazienti FC livelli di gonadotropine più bassi dopo stimolo con LHRH rispetto ai controlli.

I livelli di mRNA per il CTFR sono importanti per lo sviluppo del cervello ed esattamente dell'ipotalamo, dell'amigdala del talamo, nonché delle tube di Falloppio e dell'utero. Per tale motivo i

pazienti con FC e mutazioni del gene che codifica per tale proteina sono chiaramente a rischio di ritardo puberale⁽¹⁸⁾.

ETA' DEL MENARCA NELLA FIBROSI CISTICA:

L'ESPERIENZA DEL CENTRO DI MESSINA

In questo nostro studio abbiamo valutato l'età del menarca in una popolazione di ragazze affette da FC e l'abbiamo comparato a quella delle loro madri, allo scopo di verificare quali fattori potessero influenzare l'età del menarca⁽¹⁹⁾.

Materiali e metodi

La nostra popolazione di studio consisteva di 25 ragazze adolescenti affette da FC (età media 21.5 ± 5.5 anni, range 13.1-34.4), selezionate su un totale di 74 pazienti seguiti dal momento della diagnosi presso il nostro centro di FC. La diagnosi di FC era stata posta nella prima infanzia, età media 2.7 ± 2.9 anni (range 0.1-9 anni), sulla base della sintomatologia clinica, dell'anamnesi familiare positiva e della positività al test del sudore

(concentrazione del cloro > 60 mmol/l). Lo studio è retrospettivo e sono stati arruolati solo le pazienti che ricordavano chiaramente l'età del menarca e le cui madri riferivano correttamente l'età della loro prima mestruazione.

In conclusione i criteri di inclusione nello studio sono stati :

- caratterizzazione del genotipo
- valutazione dello stato clinico e nutrizionale delle pazienti qualche mese prima del menarca (periodo non superiore a sei mesi)
- Valutazione della tolleranza glucidica (OGTT) prima del menarca.

Analisi genetica

Sul DNA estratto sono state studiate le 9 differenti mutazioni riguardanti CFTR presenti nell'80% dei pazienti affetti da FC. $\Delta F508$, N1303K, W1282X, R553X, G542X, 455AD, 1717-1(GA) e $\Delta 1507$.

Stato nutrizionale al momento del menarca

Lo stato nutrizionale è stato valutato tenendo conto del body mass index (BMI) calcolato come peso(Kg)/altezza(m²) ed espresso in percentile (BMP).

Esame obiettivo

La severità della malattia è stata valutata basandosi sullo Shwachman score, il test di funzionalità respiratoria, la radiografia del torace e l'intake giornaliero degli enzimi

pancreatici. La funzionalità respiratoria è stata valutata tenendo conto della misurazione della capacità vitale (FVC) e dalla forza del volume espiratorio in 1 sec (FVE1).

La radiografia del torace valutata secondo il Chrispin-Normann score.

Stato glicometabolico e funzionalità delle cellule β pancreatiche al menarca

Lo stato glicometabolico è stato valutato sulla base della risposta alla curva da carico orale di glucosio, eseguita somministrando al paziente 1.75 g/kg (max 75gr) di glucosio. A distanza di 30-60-90-120 e 180 minuti sono stati eseguiti prelievi per glicemia ed insulina. La tolleranza glucidica è stata classificata secondo i criteri della World Health Organization (WHO) in: normale (a

distanza di 2 ore glicemia < 7.8mmol/l), ridotta (glicemia a 2 ore tra 7.8-11.1 mmol/l) o diabete (a 2 ore > 11.1mmol/l).

Analisi statistica

Per l'analisi statistica è stato utilizzato il test student's t. Il test di Pearson è stato usato per calcolare le correlazioni. I dati sono stati espressi come media \pm SD, mediana e range. Le differenze sono state considerate statisticamente significative se $p < 0.05$.

Lo studio è stato approvato dal nostro comitato etico e i pazienti e le loro rispettive madri arruolate solo dopo consenso informato.

RISULTATI

L'età del menarca delle pazienti (13.3 ± 1.1 aa) si è confermata in media significativamente ritardata ($p < 0.0005$) rispetto alle madri (12.2 ± 1 aa) e positivamente relativa ad essa (< 0.005). 6 pazienti (24%) hanno presentato il menarca dopo i 14.2 aa, mentre i rimanenti 19 pazienti hanno avuto il menarca prima dei 14 anni (range 11-13.6). Il solo parametro differente tra le 6 pazienti e le altre 19 è stato il BMP. Il BMP infatti si è rilevato significativamente più basso nelle 6 pazienti. Tab 2

Caratteristiche cliniche delle 6 pazienti con ritardo del menarca (dopo i 14.2 anni), paragonati alle caratteristiche cliniche delle 19 pazienti con età del menarca < 14 anni.

Pazienti	MA	BMP	Peso	Shwachman score	Chripsin Norman	FEV1(%)	FVC
1	16.0	5	42.0	81.0	13	85	94
2	14.6	80	53.0	85.9	13	99	99
3	15.0	50	44.1	75.9	13	110	112
4	14.6	5	38.1	65.8	16	83	82
5	14.3	45	48.5	90.0	7	89	107
6	15.5	50	48.8	80.0	10	82	89
x±SD	14.9±0.69	39.2±29.2	45.7±4.9	79.7±8.4	12±3.0	91.3±11	98.9±14.1
Gruppo B	12.8±0.7	62.3±24.5	44.2±4.9	80.7±11.9	9.6±3.8	81.8±23.4	85.0±23.4
p	<0.05	NS	NS	NS	NS	NS	NS

Genotipo dei pazienti

Sei pazienti sono risultate omozigoti, dodici eterozigoti per $\Delta F508$ e sette eterozigoti per le altre mutazioni conosciute. I 3 sottogruppi di pazienti con differente genotipo hanno presentato il menarca pressocchè alla stessa età. Inoltre la prevalenza dell'omozigosi $\Delta F508$ nei 6 pazienti con severo ritardo puberale è stata solo leggermente più alta rispetto a quella trovata nei rimanenti 19 casi (3/6 vs 3/19), non assumendo così nessuna rilevanza statistica ($p > 0.05$).

Genotipo	Età media menarca	Range
$\Delta F508/\Delta F508$	13.8 \pm 1.6	11.8-16.0
$\Delta F508/Altri$	12.8 \pm 0.7	11.6-14.0
Altri/Altri	14.1 \pm 0.6	12.8-15.0

Età del menarca delle pazienti e differente genotipo

Clinica dei pazienti e stato radiologico

Lo Shwachman score nella coorte di pazienti oscillava tra 45.4 e 92.9; la media dello score di Chrispin Normann tra 10.2 ± 3.7 . Il range della FEV1 e FVC variava da 40 a 110% e da 41 a 122% rispettivamente. Nessuno di questi parametri correlava significativamente con l'età del menarca.

Stato nutrizionale e menarca

Il BMI al momento del menarca era $19.3 \pm 1.8 \text{ Kg/m}^2$ (range 17-22.3). Quando espresso come BMP la media globale era 56.7 ± 26.5 (range 5-92). Solo 2 ragazze presentavano un BMP corrispondente al 5th centile. Entrambe le ragazze presentavano un menarca ritardato (14.6 e 16 anni).

Nell'intera popolazione di studio è stata trovata una correlazione negativa tra età del menarca e BMP. Le ragazze al momento del

menarca presentavano un peso di 44.5 ± 5.1 Kg. Solo 8/25 ragazze (32%) avevano raggiunto il peso di 47.8 kg prima del menarca avvalorando così l'ipotesi di Frisch-Revelle.

Stato glicometabolico e funzionalità delle cellule β pancreatiche al menarca

In accordo con i criteri WHO, la tolleranza glucidica durante OGGT è risultata normale in 13/25 ragazze (52%), ridotta in 3/25 (12%) e diabetica in 9/25 (36%). Non c'è stata differenza nei 3 sottogruppi di pazienti. Inoltre è emerso che le 12 ragazze con tolleranza glucidica patologica non erano più vecchie al momento del menarca rispetto a quelle con normale tolleranza (13.5 ± 1.3 vs 13.2 ± 1 anno).

Età del menarca in pazienti con differente tolleranza glucidica

Tolleranza glucidica	Età media menarca	Range
Normale (13)	13.2±1.0	11.6-15.0
Ridotta (3)	13.5±2.2	11.8-16.0
Diabete mellito (9)	13.6±1.0	11.8-15.5

DISCUSSIONE

Anomalie della pubertà sono comuni nei pazienti che soffrono di malattie croniche. Le più comuni manifestazioni osservata in questi pazienti sono il ritardo della pubertà, una lenta progressione della pubertà ed un ritardo del menarca nelle ragazze^(20.21). Queste anomalie sono generalmente espresse sulla base di un ritardo di maturazione ossea che generalmente correla con la severità e la durata della malattia cronica. Nella FC questo ritardo di maturazione sembra essere mediato da una disfunzione dell'asse ipotalamo ipofisi gonadi⁽²²⁾. I fattori etiologici di questa disfunzione sono tuttavia controversi. La malnutrizione⁽²³⁾, le infezioni croniche, l'ipossia cronica, l'omozigosi $\Delta F508$ ⁽¹²⁾ ed i disordini glicometabolici⁽¹²⁾ sono stati considerati fattori responsabili delle anomalie della pubertà nella FC. In questo studio noi abbiamo dimostrato che esiste un ritardo del menarca

di circa 1 anno nelle pazienti con FC rispetto alle loro madri. Inoltre nel nostro studio abbiamo investigato lo stato clinico delle pazienti con FC ed i nostri dati non supportano la tesi di Moshang e Holscrew⁽²⁴⁾ secondo la quale la severità della malattia correla con il ritardo del menarca. Al contrario i nostri dati indicano che il menarca può essere ritardato in pazienti con FC con un buon stato nutrizionale. I nostri dati non hanno confermato inoltre che i pazienti con OGTT patologica durante l'adolescenza e quelli omozigoti per $\Delta F508$ presentano un menarca più tardivo in contrasto a quanto riportato da altri autori⁽¹²⁾.

I dati della letteratura rilevano come il genotipo influenzi l'inizio la evoluzione della pubertà in pazienti con FC, in particolare i soggetti omozigoti per $\Delta F508$ sono significativamente più vecchi al momento del menarca rispetto ad altri che presentano altre mutazioni⁽¹²⁾. Nel nostro lavoro questa differenza non emerge.

I soli 2 fattori che possono influenzare l'età del menarca sono: età del menarca materno e lo stato nutrizionale.

Una forte influenza genetica sull'età del menarca nei soggetti normali è generalmente accettata ed è mantenuta anche in condizioni patologiche. Una vera correlazione tra sorelle e madri delle pazienti è stata trovata anche nel presente studio. Tenendo conto che le nostre pazienti erano significativamente più vecchie al momento del menarca rispetto alle loro madri, abbiamo concluso che la sola variabile in grado di determinare un ritardo puberale era la malnutrizione. Il menarca infatti era severamente ritardato nelle ragazze con un BMP più basso. La malnutrizione è molto comune nella pazienti che soffrono di patologie croniche, a causa di uno sbilancio tra fabbisogno calorico e ridotte introduzioni caloriche⁽²³⁾. La malnutrizione nella FC può essere dovuta a diversi fattori etiologici: aumentato dispendio

energetico, diminuito apporto calorico, malassorbimento e cronica infiammazione⁽²⁵⁾. La malnutrizione inoltre può causare uno stato ipogonadotropico probabilmente dovuto ad una diminuzione della massa grassa che può causare un decremento della sintesi della leptina e della sua secrezione. È stato dimostrato infatti che la leptina può attivare un segnale necessario per l'avvio della pubertà^(26,27). È stato ipotizzato che la riduzione della secrezione della leptina gioca un ruolo importante nel ritardo puberale nella FC⁽²⁰⁾.

Infine l'ipotesi Di Frisch Revelle che un peso critico di 47.8kg è necessario affinché si verifichi il menarca, non trova conforto nel nostro studio. Solo il 32% dei nostri pazienti avevano raggiunto questo peso critico al momento del menarca.

In conclusione è stato dimostrato che:

- a) l'MA delle pazienti affette da FC è ritardata di circa un anno rispetto alle madri;
- b) il ritardo del menarca non è influenzato né dal genotipo né dalla severità della patologia polmonare, né tanto meno dallo stato glicometabolico;
- c) i soli due fattori in grado di influenzare l'MA sono MA materno e lo stato nutrizionale .

Un altro studio del nostro Centro di endocrinologia pediatrica e gastroenterologia ha valutato l'altezza finale raggiunta dai soggetti con FC rispetto a quella target e /o dei loro coetanei sani⁽²⁸⁾.

Materiali e metodi

La popolazione controllo consisteva di 371 giovani di età compresa tra i 18-20 anni (130 M, 241 F) provenienti dalla stessa regione di origine dei pz con FC. I dati auxologici ottenuti sono stati collocati su curve di crescita italiane per altezza, peso e BMI.

L'altezza finale dei ragazzi con FC è stata confrontata sia con l'altezza dei genitori che con l'altezza dei loro coetanei.

Risultati e conclusione

Se paragonati ai loro coetanei i pz con FC risultavano più bassi, ma la loro altezza finale risultava positivamente correlata all'altezza target ($r= 0.25$, $p < 0.001$). Nel nostro studio non è stata trovata alcuna correlazione tra l'altezza finale ed il BMI dei pz con FC, intake degli enzimi pancreatici, l'età alla diagnosi, ed il genotipo. Concludendo i dati mostrano come oggi i pz con FC raggiungono un'altezza che rimane al di sotto dell'altezza dei controlli, nonostante i dimostrati miglioramenti durante gli ultimi 20 anni. L'altezza finale risulta essenzialmente condizionata dalla statura dei genitori e non da altri fattori. I nostri dati suggeriscono l'ipotesi che una anormale altezza dei genitori possa essere secondaria al gene CFTR, tuttavia il meccanismo patogenetico rimane sconosciuto.

CAPITOLO III

La pubertà nella malattia celiaca

La celiachia è la più frequente patologia cronica in età pediatrica. L'incidenza è stata stimata essere da 1:100 a 1:200 nella razza Caucasica⁽²⁹⁾, con rapporto di soggetti diagnosticati/non diagnosticati di 1:7⁽³⁰⁾. Uno studio italiano effettuato prospetticamente su una coorte di 3188 bambini in età scolare di età compresa tra 6-12 aa ha mostrato una prevalenza di celiachia nelle bambine di 1:57 (24/1370 bambine) ed in generale su tutta la popolazione analizzata di 1:106⁽³¹⁾. La malattia celiaca è un'intolleranza permanente al glutine e la presenza di glutine nella dieta causa un persistente danno mucosale: atrofia dei villi intestinali e ipertrofia delle cripte. Dal punto di vista patogenetico, la celiachia vede l'interazione di fattori ambientali, genetici e immunologici⁽³²⁻³³⁾ i quali sono alla base del diverso e variegato spettro clinico che contraddistingue la malattia celiaca.

Le manifestazioni cliniche della malattia celiaca sono estremamente varie^(34,35).

Nell'ambito degli studi concernenti disturbi ginecologici in donne affette da celiachia è stata sottolineata la relazione tra una diagnosi tardiva di celiachia e l'insorgenza di menarca posticipato, menopausa anticipata, accresciuta prevalenza di amenorrea e maggiore incidenza di aborti spontanei⁽³⁶⁻⁴⁵⁾. Una recente segnalazione della letteratura⁽⁴⁰⁾ riporta come il rischio di aborto in donne affette da celiachia sia 8.9 volte maggiore rispetto ai controlli sani e come una dieta priva di glutine riduca significativamente il rischio di aborto. Nell'uomo è stata riportata una anormale motilità e forma degli spermatozoi. Precedenti segnalazioni avevano sottolineato che l'età di comparsa del menarca fosse più elevato nelle pazienti che non praticavano dieta senza glutine (età media del menarca 16.16 aa)

rispetto alle loro madri (MA media madri 15.49 anni) e rispetto alle pazienti con dieta rigorosa (MA media 12.33 anni vs 13.82 MA media madri). I dati di questo studio⁽⁴⁶⁾ confermavano che l'MA nelle pazienti con celiachia a dieta fosse inferiore all'MA delle madri, ma fosse più tardivo nelle celiache non trattate e nelle loro madri. Ciò a conferma delle ipotesi che l'MA nelle ragazze celiache è regolata non solo dalla dieta senza glutine ma anche da fattori genetici e ambientali.

I meccanismi fisiopatologici alla base del ritardo puberale nella celiachia non sono ancora stati completamente chiariti. I dati dei soggetti di sesso maschile sono più scarsi rispetto a quelli dei soggetti di sesso femminile. Taluni autori⁽⁴³⁾ riconoscono alla base di tale ritardo una riduzione dei livelli di diidrotestosterone associati ad un aumento dell'LH, quadro bioumorale compatibile con una resistenza agli androgeni; altri autori invece⁽⁴⁷⁻⁴⁸⁾ hanno

riscontrato livelli ridotti di DHEAS nei celiaci non trattati analogamente ai pazienti affetti da morbo di Crohn e Artrite Reumatoide. Una altra ipotesi vagliata è quella dell'ipogonadismo secondario alla produzione degli autoanticorpi contro le proteine citosoliche delle cellule ipofisarie⁽⁴⁹⁾; tuttavia quest'ultima ipotesi spiegherebbe soltanto il ritardo puberale nelle donne e non la resistenza agli androgeni dei maschi celiaci.

Per tale motivo ha preso piede un'ulteriore ipotesi ed esattamente quella che riconosce il malassorbimento selettivo di micronutrienti essenziali per il metabolismo dei recettori o carrier degli ormoni sessuali⁽¹⁰⁾ come *primum movens*, ed una conseguente mancata produzione di citochine in particolare IL -6, analogamente a quanto è stato riscontrato nei soggetti affetti da MICI. La mancanza di questi micronutrienti quali ferro, ac. Folico, Vit. del gruppo B sarebbe pertanto cruciale nello sviluppo

di bambini e adolescenti celiaci ed il loro deficit della dieta o malassorbimento potrebbe causare il ritardo puberale. Tuttavia sebbene appaia evidente che la malnutrizione giochi un ruolo preponderante nell'etiologia dei disordini puberali della celiachia è anche vero che altre anomalie endocrino-metaboliche possano essere presenti in tali pazienti in fase florida: tali soggetti spesso possono infatti presentare valori alterati di GH, TSH, E2 e gonadotropine, come anche evidenziato in uno studio brasiliano del 2004⁽⁵⁰⁾

ETA' DEL MENARCA NELLA CELIACHIA:

L'ESPERIENZA DEL CENTRO DI MESSINA

Da un lavoro della nostra scuola è emerso che l'MA delle pazienti celiache non è influenzata dall'età alla diagnosi della celiachia ma rispecchia l'età del menarca delle madri a conferma dell'importante ruolo dei fattori genetici. Nello studio sono state arruolate ragazze celiache con diagnosi di celiachia prima del menarca e ragazze celiache con diagnosi dopo il menarca al fine di valutare se l'età alla diagnosi di celiachia e la dieta avessero avuto una influenza sull' MA. È stata paragonata l'età del menarca delle pazienti celiache con quello delle loro madri e di una popolazione controllo di adolescenti sane.

Materiali e metodi

La popolazione di studio consisteva di 211 pz con malattia celiaca diagnosticati presso il nostro Centro di malattia celiaca durante un periodo di 12 anni da Gennaio 1993 e Dicembre 2004. L' 89% dei pazienti proveniva da varie province della Sicilia e solo l'11% da altre regioni italiane. I pazienti sono stati divisi in 2 gruppi a seconda se il menarca era presente al momento della diagnosi di celiachia o meno:

- 1) Gruppo A era formato da 117 pz con diagnosi di celiachia formulata ad un'età di 8 anni (range 1-16.1 aa), cioè prima del menarca.

- 2) Gruppo B era formato da 94 pz la cui diagnosi di celiachia è stata posta ad un'età di 20.7 aa (range 11.9-30 aa) cioè dopo il menarca.

Disegno dello studio

Nel presente studio è stata eseguita sia un'analisi longitudinale che retrospettiva. Le pazienti del gruppo A sono state seguite longitudinalmente presso il nostro Centro di malattia celiaca dal momento della diagnosi in avanti.

Da un ampio numero di ragazze diagnosticate prima del menarca nello stesso periodo nel nostro Centro, alcune sono state scelte tenendo conto dei seguenti criteri:

- ✚ Esclusione preliminare di malattia celiaca nelle loro madri e la loro disponibilità a fornire dati affidabili sulla loro età del menarca.

- ✚ Documentata aderenza alla dieta priva di glutine.

L'età del menarca delle pz del gruppo A è stata calcolata come la data del primo ciclo mestruale riportata alla prima visita ambulatoriale successiva all'avvio dei cicli mestruali (in anni arrotondati al decimale).

Da un ampio numero di pz con diagnosi post menarcale, diagnosticati nello stesso periodo nel nostro Centro, le pz del gruppo B sono state selezionate considerando i seguenti criteri:

- ✚ Età alla diagnosi < 30 anni

- ✚ Esclusione preliminare di malattia celiaca nelle loro madri e dati affidabili sull'età del menarca materno.

L'età del menarca nel gruppo B è stata retrospettivamente ricostruita attraverso un'intervista semistrutturata. Domande come "Ti ricordi che classe frequentavi quando hai avuto le mestruazioni?" sono state formulate per aiutare le pazienti a

ricordare la data. L'età del menarca è stata confermata dalle loro madri. La stessa intervista è stata usata per ricostruire l'età del menarca materno in entrambi i gruppi. Poichè alcune ricordavano l'anno ma non i mesi del menarca abbiamo presunto che tutte le madri avessero avuto il menarca il 1° Luglio dell'anno da loro riportato. L'età del menarca materno è stata calcolata dividendo il numero di giorni compresi tra la nascita ed il 1° Luglio dell'anno riportato per 365.2, in accordo alla procedura utilizzata anche nel "Bogalusa Heart Study.

In una prima valutazione è stata messa a confronto l'età del menarca delle pz appartenenti al gruppo A e B tra di loro, successivamente è stata confrontata con quella delle loro rispettive madri e con quella della popolazione controllo consistente di 280 pz sani in età scolare tra 16 e 18 anni che vivevano nel nostro paese.

Metodi

La diagnosi di malattia celiaca è stata formulata sulla base della positività di anticorpi antiendomio (EMA) e anticorpi anti-transglutaminasi (TGA) e sulla base della biopsia intestinale (Istologia grado III della classificazione Marsch.)

La diagnosi di celiachia delle madri è stata esclusa da ripetute valutazioni delle concentrazioni di EMA e TGA. L'aderenza alla dieta priva di glutine delle pz del gruppo A è stata valutata sulla base della negatività di EMA e TGA e della dieta.

L'età del menarca è stata definita precoce se prima di 10 anni mentre è stata considerata tardiva dopo i 14 anni.

I dati sono stati sottoposti all'analisi delle varianti (ANOVA). La correlazione di Pearson è stata usata per determinare la relazione tra l'età del menarca delle madri e delle sorelle. Il CHI square è

stato impiegato per comparare la prevalenza delle anomalie dell'età del menarca nei 2 gruppi delle pz con malattia celiaca. I dati sono stati espressi come media, \pm DS e range. Le differenze sono state considerate statisticamente significative se $p < 0.05$.

Risultati

L'età alla diagnosi di malattia celiaca è risultata significativamente precoce ($p < 0.001$) nel gruppo A rispetto al Gruppo B. L'età media del menarca delle ragazze appartenenti al gruppo A (media 12 range 9.6-17 anni) è sovrapponibile a quella delle pz del gruppo B (media 12 range 9.1-16.2) ed in entrambi i gruppi la media dell'età del menarca delle pz non differisce da quella delle rispettive madri e dai controlli.

Nella popolazione delle pz con malattia celiaca la prevalenza del menarca tardivo è significativamente più alta se paragonata a

quella del menarca precoce (17/211 vs 2/211 $\chi^2 = 12.4$, $p < 0.0005$). Questa differenza è statisticamente rilevante sia nel gruppo A (8/117 vs 1/117, $\chi^2 = 5.7$ $p < 0.025$) sia nel gruppo B (9/94 vs 1/94 $\chi^2 = 6.8$ $p < 0.01$). La proporzione di pz con menarca tardivo è molto simile nei due gruppi (rispettivamente 6.8 e 9.6% $\chi^2 = n.s.$). Una relazione positiva è stata trovata inoltre tra l'età del menarca delle pz e quella delle rispettive madri ($p < 0.001$). La stessa correlazione è statisticamente rilevante nel gruppo A ($r=0.19$, $p 0.05$) e specialmente nel gruppo B ($r= 0.29$, $p < 0.01$).

Età media (\pm SD) alla diagnosi di malattia celiaca ed al momento del menarca nei due gruppi di pazienti celiache con diagnosi premenarcale (Gruppo A) o postmenarcale (Gruppo B) di celiachia, paragonate all'età di menarca delle loro rispettive madri e della popolazione controllo

	Età alla diagnosi	Età menarca
Gruppo A (117)	7.4 \pm 4.1	12.4 \pm 1.4
Gruppo A madri (117)	-	12.1 \pm 1.3
Gruppo B (94)	20.7 \pm 5.8°	12.4 \pm 1.4
Gruppo B madri (94)	-	12.3 \pm 1.3
Controlli (280)	-	12.2 \pm 1.1

Discussione

Il quadro del presente studio è peculiare in quanto copre una popolazione di studio di adolescenti con malattia celiaca non trattata già aventi il menarca, la cui età di menarca è stata messa a confronto con quella di 3 popolazioni di controllo: la prima formata da ragazze con malattia celiaca trattata precocemente, la seconda rappresentata da madri non celiache dei pazienti, la terza formata da adolescenti sane.

Questo studio ci ha dato l'opportunità di valutare quali fattori giocano un ruolo importante nel condizionare l'età del menarca nelle pazienti con malattia celiaca tra: l'età alla diagnosi, il management della dieta e l'età del menarca familiare.

Sulla base dei nostri dati possiamo asserire che l'età del menarca non è frequentemente ritardata nella celiachia non trattata,

sebbene la probabilità di ritardo menarcale è più alta rispetto a quella della precocità menarcale. Un altro punto cardine di questo studio è che l'età alla diagnosi e la dieta priva di glutine non giocano un ruolo importante nel condizionare l'età del menarca delle ragazze celiache.

Nelle pz non trattate infatti, l'età del menarca è sovrapponibile a quella delle ragazze trattate precocemente, a quella delle rispettive madri ed a quella della popolazione di controllo.

In più la prevalenza dell'età del menarca è simile nelle pz sia con diagnosi premenarcale sia postmenarcale. Queste scoperte possono sembrare sorprendenti considerando che l'età del menarca è spesso ritardata nei pz che soffrono di malattie croniche.

Le cause del ritardo menarcale nelle ragazze con malattia cronica sono multiple e strettamente correlate e possono essere divise in 2 gruppi:

- 1) Effetti avversi dovuti alla malattia stessa
- 2) Effetti avversi dovuti alla terapia farmacologica. La malnutrizione, l'infiammazione cronica, il danno d'organo sono effetti avversi molto comuni nella malattia stessa.

Tra tutti questi possibili meccanismi responsabili di un ritardo menarcale nella malattia celiaca è la malnutrizione secondaria ad una lesione del tratto gastrointestinale la causa più probabile. Secondo un recente studio tuttavia l'età del menarca è ritardata solo in pz con malattia celiaca con una severa malnutrizione, mentre è solo leggermente ritardata in quelli senza o con lieve malnutrizione⁽⁵⁰⁾. È da sottolineare che lo spettro clinico della

malattia celiaca è cambiato rispetto alle decadi passate e questa condizione non è più caratterizzata da un severo malassorbimento. La malattia celiaca è ora spesso monosintomatica ed i bambini possono presentare singoli stati di deficit nutrizionale come anemia da carenza di ferro e deficit di acido folico⁽⁵¹⁾. Sfortunatamente non abbiamo dati concernenti lo stato nutrizionale al momento del menarca delle pz del gruppo B, che ovviamente non frequentavano il nostro Centro in quel periodo. Perciò non possiamo stabilire se lo stato nutrizionale era conservato o meno. Questo studio ci fornisce inoltre differenti scoperte rispetto ai precedenti studi degli altri Paesi e perciò è importante considerare le differenze etniche e genetiche che potrebbero spiegare questi differenti scoperte. Nella nostra casistica molti pz sono originari della Sicilia, una regione geograficamente isolata dell'Europa, dove la popolazione è un

mix di gente proveniente da ogni dove essendo stata colonizzata per secoli da popolazioni arabe, francesi tedesche e spagnole.

Infine l'età del menarca nelle nostre pz è condizionata dall'età del menarca delle rispettive madri. Questa relazione è significativamente sia nelle pz con diagnosi pre che postmenarcale. Ciò suggerisce che la diagnosi ritardata e la prolungata esposizione al glutine delle ragazze non trattate non interferisce con la loro predisposizione genetica.

Concludiamo che la malattia celiaca non trattata 1) non può essere associata al ritardo menarcale 2) la prevalenza del ritardo del menarca è simile nelle pz sia con diagnosi pre che post menarcale. 3) l'età del menarca nella malattia celiaca è significativamente influenzata dall'età del menarca materno e può non rispettare l'età alla diagnosi o il management della dieta.

CAPITOLO IV

La pubertà nella malattia di Crohn

Il morbo di Crohn è un disturbo infiammatorio cronico dell'intestino che interessa un qualunque punto del tratto gastroenterico dalla bocca all'ano. I segni e sintomi sistemici tendono ad esser più comuni nel morbo di Crohn rispetto alla rettocolite ulcerosa. Il deficit di crescita con ritardato sviluppo osseo e sessuale può precedere di 1 o 2 anni gli altri sintomi e la probabilità che essi si accompagnino ai sintomi intestinali del Crohn è due volte superiore rispetto alla rettocolite ulcerosa. Il 10-15% dei bambini e degli adolescenti affetti da RCU e più del 30% di quelli affetti da malattia di Crohn presentano alla diagnosi un ritardo dell'accrescimento ponderale e staturale con altezza, peso e velocità di crescita staturale al di sotto del 3° percentile che può persistere anche in età adulta nel circa 10 % dei casi⁽⁵²⁻⁵³⁾. Lo scarso accrescimento spesso è attribuito ad una malnutrizione cronica^(54,55). I meccanismi che inducono la malnutrizione sono:

diminuzione dell'apporto calorico (anoressia, vomito, nausea, dolori addominali, restrizione dietetiche)^(56,57); malassorbimento, incrementata perdita dei nutrienti, l'enteropatia proteino disperdente è generalmente presente nella fase attiva della malattia di Crohn⁽⁵⁸⁾; aumento delle richieste; presenza di citochine dell'infiammazione in circolo. I bambini con malattia di Crohn hanno una massa magra scarsamente rappresentata⁽⁵⁹⁾ e questo si associa a bassi livelli di IGF1⁽⁶⁰⁾. In corso di malnutrizione si assiste ad una acquisita resistenza dei recettori del GH all'azione dell'ormone della crescita e questo si traduce in bassi livelli di IGF1 che attraverso un meccanismo di feedback negativo sono compensati da una incrementata produzione ipofisaria di GH⁽⁶⁰⁻⁶²⁾. Inoltre una diminuzione dei livelli di insulina nella malnutrizione può ridurre IGF1 ed indurre ritardo di crescita, elevati livelli di insulina al contrario possono

determinare una accelerazione della crescita. L'infiammazione così come la malnutrizione può influenzare la crescita in questi pz causando un decremento dei livelli di IGF1 ed una ridotta sua attività⁽⁶³⁻⁶⁵⁾. Un deficit di IGF1 in risposta alle citochine circolanti può avere un significativo impatto sulla crescita dei bambini con malattia di Crohn. Alcune citochine che risultano elevate nel Crohn giocano un ruolo pilota nell'indurre un ritardo di crescita attraverso diverse vie⁽⁶⁶⁻⁶⁹⁾ come dimostrato dalla figura 2. Martensson et al⁽⁷⁰⁾ hanno dimostrato su modelli animali come TNF alfa e IL1 beta hanno un diretto e sinergico effetto inibitorio sulla crescita, inducendo un decremento dei condrociti ed un incremento dell'apoptosi. Altri studi hanno evidenziato che l'Interleuchina-6 e l'Interleuchina-1 possono inibire la steroidogenesi gonadica sia nel maschio che nella femmina e inoltre possono attivare il rilascio ipotalamico di CRH e di

vasopressina determinando un'inibizione del GnRH pulse generator (GnRHPG) con un meccanismo simile allo stress cronico. Numerosi studi della Letteratura hanno valutato, inoltre l'effetto negativo della terapia corticosteroidea sulla crescita di tali pazienti e recenti studi hanno dimostrato come l'attività della malattia di per sé ha un' importante influenza sulla crescita, rispetto all'uso degli steroidi⁽⁷¹⁾. Alemzadeh et al. hanno invece dimostrato che l'uso dei corticosteroidi in pubertà hanno un effetto negativo sull'altezza finale di questi pz⁽⁷²⁾. La letteratura sembra privilegiare l'aspetto della crescita staturale che appare fortemente deficitaria al punto che sono stati avviati dei protocolli terapeutici sperimentali con ormoni della crescita finalizzati al miglioramento della prognosi staturale di tali pazienti. In questi casi l'età scheletrica risulta spesso ritardata di almeno 2 anni rispetto a quella anagrafica. La mancata maturazione sessuale può

coesistere con il mancata accrescimento staturale. Spesso si verifica un'amenorrea primaria o secondaria.

I dati inerenti la pubertà nel Crohn sono molto scarsi in letteratura. Si può ipotizzare che la ritardata MA sia da imputare allo stato nutrizionale compromesso delle pazienti che si presentano in fase acuta di malattia⁽⁷³⁾.

CASO CLINICO

Descrivo il caso di un adolescente di 16 anni giunto di recente alla nostra osservazione per ritardo accrescitivo e puberale.

Anamnesi perinatale riferita nella norma, nulla di rilevante segnalato all'anamnesi patologica remota.

All'età di 13 aa viene riferito un progressivo calo ponderale di 10 kg (in coincidenza con l'avvio di una dieta ipocalorica) associato

a sporadica diarrea con dolori addominali perievacuativi e tenesmo. Contemporaneamente viene riferito un rallentamento della crescita staturale.

All'età di 15 anni alla luce della sintomatologia clinica esegue su consiglio del curante prelievo per AGA e TGA che risultano positivi, motivo per cui avvia dieta priva glutine senza prima aver eseguito biopsia intestinale. Dopo un carico eseguito nelle more di una rivalutazione tali parametri risultano tuttavia nella norma.

Giunge all'età di 16 anni presso il nostro ambulatorio di endocrinologia pediatrica per bassa statura. I dati auxologici alla prima visita vengono di seguito riportati:

- EC 16.0 vs EO 14.6 aa
- Altezza 144 cm (-4.0 DS vs TG -1.2 DS)

- Peso 56,2 kg (-0.6 DS)
- BMI 27,1 (+1.46 DS) - p/h 157.2 %
- G1 Ph2 (testicoli 3 cc)

Alla luce del deficit staturale vengono eseguite indagini di laboratorio atte ad escludere un deficit dell'ormone della crescita che mostrano una normale secrezione del GH con bassi livelli di IGF-1. Inoltre lo studio dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi mostra un'incipiente attivazione ipofiso-gonadica, che ci permette di escludere un quadro di ipogonadismo.

Tenendo conto del riferito anamnestico e della sintomatologia clinica viene ripetuto prelievo per EMA e TGA che risultano negativi, viene inoltre eseguito dosaggio della calprotectina fecale che risulta pari a 190mg/kg, con VES 56 mm.

A questo punto richiediamo una pan colonscopia: *non sono state rilevate alterazioni patologiche in tutto il colon. La mucosa è di aspetto, colore e pattern vascolare normali. La valvola ileocecale appare rigida, substenotica, rivestita da mucosa irregolare, friabile, tendente al sanguinamento spontaneo.*

- EGDS: *...la prima e la seconda porzione duodenale presentano plurime lesioni aftoidi su mucosa iperemica...*

L'esame istologico rileva: Ileo: *alterazioni compatibili con morbo di Crohn.*

- *Colon destro, trasverso, sinistro, retto-sigma: lievi note di flogosi cronica attiva ad abito eosinofilo e focali microerosioni superficiali*
- *Duodeno: atrofia sub-totale dei villi intestinali. Iperplasia criptica. Infiltrato linfocitario intraepiteliale > 25/100*

enterociti. Tipo 3c sec. Oberhuber. Marcata flogosi attiva con infiltrazione eosinofila.

Alla luce dell'esame istologico viene posta diagnosi di malattia di Crohn.

Viene avviata nutrizione enterale totale (NET) con dieta semielementare per 8 settimane. Successivamente terapia con azatioprina e si era ipotizzato avvio di dieta priva di glutine almeno fino al raggiungimento della statura finale, ma il ragazzino si è rifiutato.

A distanza di 11 mesi dalla diagnosi il ragazzo presenta progressione della pubertà ed un'altezza pari a 150cm (-3.6 DS).

Naturalmente saranno necessari ulteriori mesi di follow-up per valutare la crescita ed il completamento della pubertà.

Discussione

I dati della letteratura dimostrano come la NET possa promuovere e ripristinare la crescita nei soggetti pediatrici con malattia di Crohn e questo avviene attraverso diverse vie: inducendo la remissione, garantendo la supplementazione di micro e macro nutrienti e provocando la riduzione delle citochine circolanti.

Un importante studio di Banerjee et al⁽⁷²⁾ ha dimostrato come la NET induca un decremento della IL6 dopo solo 3 giorni ed a distanza di 7 giorni una riduzione degli indici di flogosi, mentre il miglioramento dello stato nutrizionale è evidente solo dopo 14 giorni.

Una recente Cochrane⁽⁷³⁾ stabilisce come la NET possa essere superiore all'uso dei corticosteroidi per ottenere un incremento

della velocità di crescita. La NET può inoltre indurre remissione nei pz con malattia di Crohn. Mentre negli adulti il tasso di remissione è alto con gli steroidi paragonati alla NET, nei bambini i dati sono discordanti, infatti una metanalisi del 2000⁽⁷⁴⁾ evidenzia come la NET e gli steroidi inducono un simile tasso di remissione. Altri studi evidenziano come la NET ha un effetto della crescita solo dopo che si è ottenuta la remissione.

Differenti trattamenti possono migliorare la crescita in questi pz e dovrebbero essere combinati per indurre la soppressione dell'infiammazione e garantire un miglior apporto nutrizionale

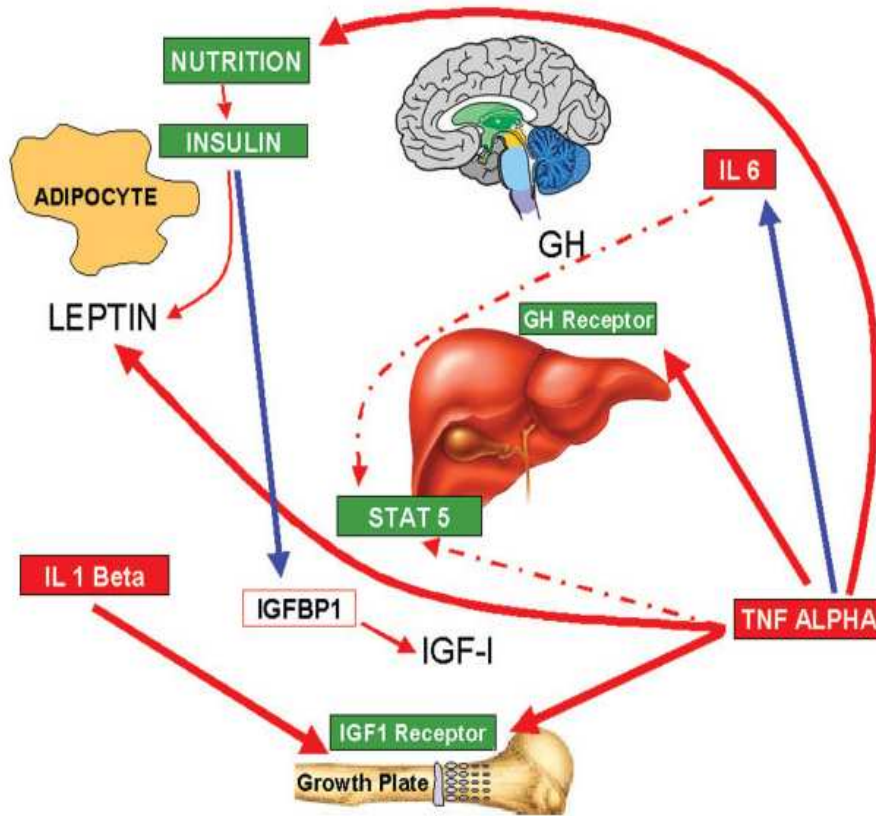


FIGURE 2. Factors leading to growth retardation in children with Crohn's disease. (Violet arrows up-regulate pathways and target, red arrows reflect pathways that inhibit growth and the specific target.) TNF α impairs growth by increasing IL-6 by a direct action on the growth plate, as well as by interfering with the growth hormone receptor and postreceptor signaling (STAT5), decreasing leptin and by producing a decline in the nutritional state. IL-6 and IGFBP-1 both decrease circulating IGF-1.

Fig.2 Growth retardation in pediatric Crohn's disease: pathogenesis and interventions. Raan Shamir,

Moshe Philip e Arie Levine Inflamm Bowel Dis Volume 13 number 5 May 2007.

BIBLIOGRAFIA

1. Sara A. DiVall, Sally Radovick *Pubertal Development and menarche*. Ann. N.Y. Acad. Sci. 1135: 19–28 (2008).
2. Kaplowitz PB, Slora EJ, Wasserman RC, Pedlow SE, Herman-Giddens ME. *Earlier onset of puberty in girls: relation to increased body mass index and race*. Pediatrics 108(2):347-353; 2001
3. Pozo J. *Delayed puberty in chronic illness*. Res Clin Endocrinol Metab 16: 73-90; 2002
4. Frisch RE. *Fatness and fertility*. Sci Am. 258(3):88-95; 1988
5. Frisch RE. *Body fat, menarche, fitness and fertility*. Hum Reprod. 2(6):521-33; 1987
6. Garn SM, La Velle M, Rosenberg KR, Hawthorne VM. *Maturation timing as a factor in female fatness and obesity*. Am J Clin Nutr 43: 879-883; 1996.
7. Troiano RP, Flegal KM, Kuczmarski RJ, Campbell SM, Johnson CL. *Overweight prevalence and trends for children and adolescents: The National Health and Nutrition Examination Surveys , 1963 to 1991*. Arch Pediatr Adolesc Med 149:1085-1091; 1995

8. Krahnsoever Davison K, Susman JE, Lipps Birch L. *Percent body fat at age 5 predicts earlier pubertal development among girls at age 9.* Pediatrics 111(4): 815-821, 2003.
9. Dunger David B. , Ahmed M. Lym, Ong Ken K. *Early and late weight gain and the timing of puberty.* Molecular and Cellular Endocrinology 254-255; 140-145 ; 2006
10. Stern RC, Boat TF, Doershuk CF, Tucker AS, Primiano FP Jr, Matthews LW. *Course of cystic in 95 patients.* J Pediatr 89: 406-411; 1976
11. Mitchell-Higgs P, Mearns J, Batten JC. *Cystic fibrosis in adolescents and adults.* Q J Med 45: 479-504; 1976
12. Johannesson M, Gottlieb C, Hjelte L. *Delayed puberty in cystic fibrosis despite good clinical status.* Pediatrics 99: 29-34; 1997
13. Frisch RE, Revelle R, Cook S. *Height, weight and age at menarche and the "critical weight" hypothesis.* Science 174: 1148-1149; 1971
14. Smith SS, Neuriger M, Ojeda SR. *Essential fatty acid deficiency delays the onset of puberty in the female rat.* Endocrinology 125: 1650-1659; 1989
15. Poretsky L, Kalin MF. *The gonadotropic function of insulin.* Endocr Rev 8: 132-141; 1987
16. Cucinotta D, De Luca F, Scoglio R, Lombardo F, Sferlazzas C, Di Benedetto A, Magazzù G, Raimondo G, Arrigo T. *Factors affecting diabetes mellitus onset in cystic fibrosis: evidence from 10-year follow-up study.* Acta Paediatr 88: 389-393; 1999

17. Reiter EO, Stern RC, Root AW. *The reproductive endocrine system in cystic fibrosis. 2. Changes in gonadotrophins and sex steroids following LHRH.* Clin Endocrinol 16: 127-137; 1982
18. Mullberg AE, Resta LP, Wiedner EB, Alltschuuler SM, Jefferson DMM, Brossard DL. *Expression and localization of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator mRNA and its protein in rat brain.* J Clin Invest 96: 646-652; 1999
19. Arrigo T, De Luca F, Lucanto C, Lombardo M, Rulli I, Salzano G, Lombardo F. *Nutritional, glycometabolic and genetic factors affecting menarcheal age in cystic fibrosis.* Diab.Nutr. Metab. 17: 114-119; 2004
20. Simon D: *Puberty in chronically diseased patients.* Horm Res 57(suppl 2)53-56,2002
21. Rosen D.S. *Pubertal growth and sexual maturation for adolescent with illness or disability.* Pediatrician 18: 105-120,1991
22. Reiter EO, Stern RC, Root AW. *The reproductive endocrine system in cystic fibrosis. Basal gonadotropin and sex steroid levels.* Am J Dis. Child. 135: 422-426, 1981
23. Blecker U, Mehta DI, Davis R, Sothern MS, Sukskind RM. *Nutritional problems in patients who have chronic disease.* Ped Rev: 21 29-32, 2000.
24. Moshang T, Holsclaw DS: *Menarchal determinants in cystic fibrosis.* Am J Dis. Child 134:1139-1142, 1980
25. Hankard R, Munck A, Navaro J: *Nutrition and growth in cystic fibrosis.* Horm Res 58 (suppl) 16-20, 2002
26. Mantzoros CS, Flier JS, Rogol AD. *Longitudinal assessment of hormonal and physical alteration during*

- normal puberty in boys.* J Clin Endocrinol. Met 82:1066-1070, 1197
27. Yu WH, Kimara M, Walczewska A, Karanth S, McCann SM. *Role of leptin in hypothalamic-pituitary function.* Proc. Natl.Acad Sci USA 94:1023-1028, 1997
 28. Teresa Arrigo, Filippo De Luca, Cocetta Sferlazzas, Cristina Lucanto, Maria Francesca Messina Mariella Valenzise, Lucia Marseglia, Malgorzata Wasniewska. *Young adults with cystic fibrosis are shorter than healthy peers because their parents are also short.* Eur J Pediatr (2005) 164: 781–782
 29. Fasano A, Catassi C. *Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum.* Gastroenterology 2001; 120:636-651.
 30. Maranello D. et al., *Celiac Disease screening:exploring the iceberg with salivary antigliadin antibodies.* J Pediatr Gastroenterol Nutr 2001;32:227-228
 31. Tommasini A, et al. *Mass screening for coeliac disease using antihuman transglutaminase antibody assay.* Arch Dis Child 2004;89:512–515
 32. Fasano A, et al. *Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study.* Arch Intern Med 2003;163:286-92.
 33. Kagnoff MF. *Celiac disease. A gastrointestinal disease with environmental, genetic, and immunologic components.* Gastroenterol Clin North Am 1992;21:405-425.

34. Fasano A. *Clinical Presentation of Celiac Disease in the Pediatric Population*. *Gastroenterology*, 2005;128:S68–S73
35. David H. et al. *Clinical features of celiac disease*. *Gastroenterology* 2005; 128:S19-S24
36. Smecuol et al. *Gynaecological and obstetric disorders in celiac disease: frequent clinical onset during pregnancy or the puerperium*. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8(1):63-89
37. Ferguson RGK et al. *Celiac disease, fertility and pregnancy* *Scand J Gastroenterol* 1982;17:65-68
38. Ersoy B et al. *The factors affecting the relation between the menarcheal age of mother and daughter*. *Child Care Health and Develop* 2005;31(3):303-308).
39. *Infertilities and CD (editorial)*. *Lancet* 1983; 1:453
40. Gasbarrini A et al. *Recurrent spontaneous abortion and intrauterine fetal growth retardation as symptoms of celiac disease*. *Lancet* 2000; 256:399-400
41. Ciacci C et al. *Celiac disease and pregnancy outcome*. *Am J Gastroenterol* 1996; 91:718- 722
42. Bona G. et al. *Mechanism of abnormal puberty in celiac disease*. *Horm Res* 2002; 57 suppl 2:63-65
43. Farthing MJ et al. *Male gonadal function in celiac disease.2 Sex hormones*. *Gut* 1983; 24:127-136
44. Toscano et al. *Importance of gluten in the induction of endocrine autoantibodies and organ dysfunction in adolescent celiac patients*. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1742–1748

45. Seracchi et al. *Abnormal growth hormone responsiveness to stimuli in women with active celiac sprue.* Am J Gastroenterol. 1992:399-411
46. Rujner J. *Age at menarche in girl with celiac disease* Ginekol Pol 70 (5): 359-62; 1999
47. Terracina S, Spadaro A, Ricciari V: *Dehydroepianandrosterone sulphate/cortisol ratio in patients with rheumatoid arthritis.* In progress in Rheumatology, volume VI- proceedings of the VIIth International Seminar of Rheumatic Disease. Petah Tiqwa, Israel Golda Campus Pub 1996 pp 7-11.
48. Straub RH, Vogl D, Gross V: *Association of humoral markers of inflammation and dehydroepianandrosterone sulfate or cortisol serum levels in patients with chronic inflammatory bowel disease.* Am J Gastroenterol 1998; 93: 197 – 202
49. Toscano et al. *Importance of gluten in the induction of endocrine autoantibodies and organ dysfunction in adolescent celiac patients.* Am J Gastroenterol 95:1742-1748; 2000
50. L.M.S Kotze: *Gynecologic and obstretic findings related to nutritional status and adherence to a gluten free diet in brasilian patients with celiac disease.* J. Clin Gastroenterol 38(7):567-574;2004
51. Howard MR, Turnbull AJ, Morley P, Hollier P, Webb R, Clarke A. *A prospective study of the prevalence of undiagnosed coeliac disease in laboratory defined iron and folate deficiency.* J Clin Pathol 2002, 55: 754-7

52. Puntis J, McNeish, Allan RN. *Long term prognosis of Crohn's disease with onset in childhood and adolescence.* Gut 1984; 25:329-336
53. MarkowitzJ, Grancher K, Rosa J et al. *Growth failure in pediatric inflammatory bowel disease.* J Pediatric Gastroenterol nutr 1993; 16:373-380
54. Leinman Re, Baldassano RN, Caplan A et al. North American Society for pediatric gastroenterology, Hepatology and nutrition. Nutrition support for pediatric patients with inflammatory bowel disease: a clinical report of the north Americana Society for pediatric gastroenterology, hepatology and Nutrition. J Pediatric Gastroenterol nutr 2004; 39: 15-27
55. Belli DC, Deidmann, Bouthillier et al. *Chronic intermittent elemental diet improves growth failure in children with Crohn's disease.* Gastroenterology, 1988; 94:603-610
56. Shamir R, Wilschanski M, Malnutrition In: Altschuler S, Liacouras C, editors. Textbook of clinical pediatric gastroenterology. Philadelphia: Churchill Livingstone 1998: 81-88
57. Sitrin MD. *Nutrition support in inflammatory bowel disease.* NCP Bull 1992; 7: 53-60
58. Seidaman EG. *Nutritional management of inflammatory bowel disease.* Gastroenterol Clin North Am. 1989;18:129-155
59. Burnham Jm, Shults J, Semeao E. *Body composition alterations consistent with cachexia in children and young adults with Crohn disease.* Am J Clin Nutr. 2005;82:413-420

60. Sermet-Gaudeleus I, Souberbielle JC, Azhar I et al. *Insulin Like growth factor 1 correlates with lean body mass in cystic fibrosis patients.* Arch Dis Child 2003; 88:956-961
61. Smith WJ, Underwood LE, Clemmons DR. *Effects of caloric or protein restriction on insulin like growth factor I (IGFI) and IGF-binding proteins in children and adults.* J Clin Endocrinol Metab 1995; 80:443-449
62. KaaksR, Lukanova A. *Energy balance and cancer: the role of insulin and insulin like growth factor 1.* Proc. Nutr Soc 2001; 60: 91-106
63. Akobeng AI, Clayton PE, Miller V et al. *Low serum concentrations of insulin like growth factor I in children with active Crohn disease. Effect of enteral nutritional support and glutamine supplementation.* Scand J Gastroenterol.2002;37:1422-1427
64. Thomas AG, Holly JM, Taylor F et al. *Insulin like growth factor 1 insulin like growth factor binding protein and insulin in childhood Crohn's disease.* Gut 1993;34:944-947.
65. Corkins MR, Gohil AD, Fitzgerald JF. *The insulin like growth factor axis in children with inflammatory bowel disease.* J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2003;36: 228-234
66. DiFedele LM, He J, Bonkowski EL. *Tumor necrosis factor alpha blockade restores growth hormone signalling in murine colitis.* Gastroenterology 2005; 128:1278-1291
67. De Benedetti F, Alonzi T, Moretta A *Interleukin 6 causes growth impairment in transgenic mice through a decrease in insulin like growth factor 1. A model for stunted growth in children with chronic inflammation.* J Clin Invest 1997; 99:643-650

68. Denson LA, Held MA, Menon RK. *Interleukin 6 inhibits hepatic growth hormone signalling via up regulation of Cis and Socs-3.* Am J physiol 2003; 284:G646-G654
69. Ballinger AB, Azooz O, El Haj T. *Growth failure occurs through a decrease in insulin like growth factor I which is independent of undernutrition in a rat model of colitis.* Gut 2000;46:694-700
70. Martensson K, Chrysis D, Savendahl A. *Interleukina 1 beta and TNF alpha act in synergy to inhibit longitudinal growth in fetal rat metatarsal bones.* J Bone Miner Res 2004; 19:1805-1812
71. Motil KL, Grand RJ, Davis Kraft L. *Growth failure in children with inflammatory bowel disease a prospective.* Gastroenterology 1993;105: 681-91
72. Bannerjee K, Camacho-Hubner C, Babinska K, et al. *Anti-inflammatory and growth-stimulating effects precede nutritional restitution during enteral feeding in Crohn disease.* J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2004;38:270-275
73. Newby E, Sawczenko A, Thomas A, et al. *Interventions for growth failure in childhood Crohn's disease.* Cochrane Database Syst Rev.2005;3:CD003873.
74. Heuschkel RB, Menache CC, Megerian JT, et al. *Enteral nutrition and corticosteroids in the treatment of acute Crohn's disease in children.*J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2000;31:8 –15.

INDICE

CAPITOLO I

Malattie croniche e pubertà: generalità pag.1

CAPITOLO II

La pubertà nella fibrosi cistica..... pag 13

- Età del menarca nella fibrosi cistica: esperienza del Centro di Messina.....pag.20
- Introduzionepag.20
- Metodipag.20
- Risultati pag.25
- Discussione pag.31

CAPITOLO III

La pubertà nella malattia celiaca.....pag 38

- Età del menarca nella celiachia: esperienza del Centro di Messina.....pag 44
- Introduzione pag 45
- Scopo dello studio.....pag 46
- Materiali e metodi.....pag 49
- Risultatipag 50
- Discussione.....pag 53
- Conclusionepag 57

La pubertà nella malattia di Crohn.....pag 58

- Caso clinico.....pag 63
- Discussione.....pag 67

Bibliografia.....pag 71

