

Mineralizzazione scheletrica in una popolazione femminile prepubere affetta da artrite idiopatica giovanile

Relationship between delayed menarche and bone density in patients affected by juvenile

A. Lurati¹, R. Cimaz², M. Gattinara³, V. Gerloni³, B. Teruzzi³, A. Salmaso³, F. Fantini³

¹Ospedale Fornaroli, Unità di Reumatologia, Magenta, Milano;

²Clinica Pediatrica ICP Milano;

³U.O.S. di Reumatologia Infantile, Istituto Ortopedico Gaetano Pini, Milano

SUMMARY

Background: Puberty is an essential step in bone mass accrual. Growth failure and impairment of sexual maturation are frequent manifestations of chronic illnesses in the paediatric population, and chronic rheumatologic disorders such as juvenile idiopathic arthritis (JIA) are no exception to this.

Methods: The aim of our study was to prospectively evaluate bone density in adolescents females with JIA, and to correlate the results with clinical variables, in particular with age at menarche. Lumbar spine (L2-L4) areal bone mineral density (aBMD) (assessed by Dual X-ray Absorbiometry, DXA) was monitored every 6-12 months in a group of 38 girls with JIA. The evaluated bone density accrual during the peripubertal time as well as absolute and relative (Z-score) aBMD in relationship with age at menarche, JIA subset, disease activity (as evaluated by ESR and Hgb), corticosteroid and methotrexate treatment (mean pro kg daily dose, cumulative dose) was assessed. Height, body mass index (BMI), bone mass content (BMC) values were also collected. Volumetric BMD (vBMD) evaluated with a geometric correction formula has been calculated and compared to aBMD.

Results: Patients were divided into two groups:

- group I included girls with menarche age within normal limits for italian standards;
- group II included girls with delayed menarche. The BMD values and Z scores in group I were not significantly different to normal population. The BMD values and Z scores in group II were significantly decreased when compared to the normal population ($p < 0.001$). With a multivariate analysis only age at menarche seemed independently related to peripubertal mineralization ($p = 0.025$, r between -0.65 and -0.75). With a binary logistic analysis only disease activity (ESR and Hgb values) seems independently related to a menarche delay (1.24 ± 0.4 for each mm/h).

Conclusion: Our data show a critical role for disease activity in determination of a regular pubertal onset and an optimal bone density achievement.

Reumatismo, 2008; 60(3):224-229

INTRODUZIONE

In molte malattie reumatiche croniche giovanili, in particolare l'artrite idiopatica giovanile

(AIG), il mancato raggiungimento di una corretta e regolare mineralizzazione ossea e di un normale sviluppo puberale spesso rappresentano due problemi strettamente collegati tra loro. È ben noto, infatti, che i bambini con patologie reumatiche croniche rappresentano una popolazione ad alto rischio per lo sviluppo precoce di osteoporosi. In molti di questi pazienti non viene raggiunto un adeguato picco di massa ossea; inoltre è spesso riscontrabile un evidente ritardo nello sviluppo pu-

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott. Lurati Alfredomaria
Ospedale Fornaroli, Unità di Reumatologia
Via Donatore Sangue 50
20013 Magenta, Milano
Email: alfredomaria.lurati@email.it

berale (1). Questa popolazione è, infatti, esposta a numerosi fattori di rischio potenzialmente osteopenizzanti che includono la durata e l'intensità della malattia stessa, la scarsa attività fisica, la massa corporea, il trattamento farmacologico cronico con farmaci osteopenizzanti (soprattutto cortisonici) e il ritardo nello sviluppo puberale (2). Appare evidente, quindi, che soprattutto il periodo dello spurt puberale, corrispondente alla massima accelerazione dello sviluppo staturale e scheletrico, è cruciale per il raggiungimento di un buon picco di massa ossea. Eventi osteopenizzanti in questo particolare periodo determineranno bassi valori di densità minerale ossea (BMD) che con molta difficoltà potranno essere migliorati (3, 4). A tale proposito recenti indagini densitometriche svolte su pazienti affetti da AIG in periodo pre e post puberale hanno evidenziato valori di BMD significativamente più bassi in entrambi i gruppi rispetto ai controlli sani; tale differenza tendeva ad aumentare sensibilmente con l'età ed era perciò più evidente nel gruppo post-pubere (5-10).

MATERIALI E METODI

Pazienti

Lo studio è stato pianificato come un'indagine longitudinale. Per essere inclusi nello studio i pazienti dovevano soddisfare i seguenti requisiti: sesso femminile, diagnosi d'AIG secondo i criteri diagnostici dell'ILAR (International League of Associations for Rheumatology), esordio della malattia in epoca prepubere, consenso informato ad essere inclusi nello studio, effettuazione di valutazioni MOC lombari con frequenza almeno annuale, effettuazione di controlli clinici con frequenza almeno semestrale, in particolare dai due anni precedenti ai due successivi l'anno di comparsa del menarca.

Per ogni soggetto reclutato sono stati raccolti: età d'esordio della malattia, subset e durata in anni della stessa, familiarità per osteoporosi. Ad ogni controllo clinico sono state prese in considerazione per ciascun soggetto le seguenti variabili: VES e Hb quali indici di attività di malattia, body mass index (BMI) quale indice antropometrico di crescita, terapia steroidea nei termini di durata in anni dall'esordio della malattia, dose media pro kilo e dose cumulativa espressa in equivalenti di prednisone, dose media settimanale pro kilo di metotressato, numero di terapie di fondo assunte, comparsa o meno del menarca.

Determinazione BMD

Il dato densitometrico è stato ottenuto ogni 6-12 mesi usando un apparecchio Hologix DXA 4500 con software QDR Hologic.

Per la determinazione della densità minerale ossea lombare (L2-L4) nel corso del periodo peripuberale sono stati calcolati i valori di Z score secondo la formula (valore misurato - valore medio nella popolazione di controllo) / deviazione standard nella popolazione di controllo. Dal momento che non esistono definizioni accettate di osteoporosi nella popolazione pediatrica, sono state utilizzate arbitrariamente le soglie di Z score -1 e -2.5 per definire una BMD 'bassa' o 'molto bassa'.

I valori di aBMD sono stati correlati con le seguenti variabili: età al momento del menarca, subset di malattia, attività di malattia (valori di VES e Hb), BMI, dose cumulativa steroidea, dose media di metotressato.

Dal momento che il valore di aBMD non riflette una reale densità, è stato calcolato il dato vBMD volumetrico secondo la formula di correzione $vBMD = aBMD / \sqrt{\text{area di proiezione}}$

Analisi statistica

La normalità delle variabili continue prese in considerazione è stata saggiata con il test di Kolmogorov-Smirnov. Per il confronto tra i gruppi delle variazioni longitudinali delle variabili prese in esame è stata utilizzata l'analisi delle varianze (ANOVA) per misure ripetute. La significatività della differenza tra i due gruppi ai differenti momenti di controllo è stata valutata tramite test t di Student per dati indipendenti.

Per le variabili discrete, la significatività tra i due gruppi è stata saggiata con il test del chi quadrato. Infine per valutare il contributo indipendente delle variabili risultate significative all'analisi univariata, è stato utilizzato il modello di regressione multipla logistica.

Le associazioni sono state considerate come significative con $p < 0,05$ (test a 2 code). Tutti i dati sono stati elaborati utilizzando il programma SPSS ver. 11.0 per Windows.

RISULTATI

Sono stati reclutati complessivamente 38 pazienti, i due gruppi in cui è stata suddivisa la popolazione in esame erano formati da 25 (gruppo I, menarca <13,9 anni) e 13 soggetti (gruppo II, menarca >14 anni).

Tabella I - Dai demografici della popolazione.

	Gruppo I (menarca regolare)	Gruppo II (menarca ritardato)
N. pazienti	25	13
Età al menarca (media ± DS)	12.7±0.78	15.5±1.3
Subset di malattia:		
esordio sistemico	5	6
esordio poliarticolare	8	2
esordio oligoarticolare	12	5
Età insorgenza di malattia (media ± DS)	5.6±3.9	6.9±4.6
Durata di malattia (media ± DS)	7.0±4.1	4.3±3.5
Età media al primo dato DEXA (± DS)	9.1±3.0	11.2±3.1
N. pazienti in steroide	14	13
N. pazienti in DMARDs	16	11

Le principali caratteristiche cliniche sono riportate nella tabella I. Il cut-off per la divisione è stato preso in base al valore del novantasettesimo percentile riscontrato nella popolazione italiana (11). Nel gruppo I l'età media al momento del menarca era 12,7 anni (±0,78 anni), mentre nel gruppo II era 15,5 anni (±1,3 anni).

I due gruppi risultano abbastanza simili per composizione per tutte le variabili demografiche prese in considerazione (p=0,56).

Nell'intera popolazione presa in esame l'età media al menarca era di 13.6 anni, significativamente più

alta che la media nella popolazione Italiana di riferimento (13.9 anni= 95° percentile, p<0.05). I due gruppi in cui è stata suddivisa la popolazione non erano differenti in modo significativo per BMI, subset di malattia, dose cumulativa steroidea o per terapie di fondo (p>0.1).

Nel gruppo 1 le scansioni DXA sono state eseguite in media ogni 10.1 mesi, nel gruppo 2 ogni 11.5 (p>0.05).

Il 10.1% dei casi del gruppo 1 e il 51.4% dei casi del gruppo 2 aveva una BMD 'bassa' (p<0.001), mentre nessun caso del gruppo 1 e il 6% del grup-

Tabella II - Terapia steroidea/DMARD.

	Durata terapia steroidea (anni)	Dose media in eq prednisone	Dose cumulative in eq prednisone
Group I	4 (±2.67)	0.19 (±0.11)	327 (±280)
Group II	2.75 (±2.43)	0.22 (±0.26)	316 (±410)
p	>0.05	>0.1	>0.2
	# DMARDs	# patients on MTX	MTX mean weekly pro/Kg dose
Group I	1.8 (±1.2)	9	9.6 (±2.9)
Group II	2.3 (±1.7)	8	10.1 (±2.7)
p	>0.1	>0.2	>0.1

Tabella III - Valori densitometrici della popolazione al momento del menarca.

	Group I	Group II	p
Altezza media ± DS al momento del menarca	154.2±5.9	157.2±5.3	(p>0.1)
Z score dell'altezza	13	11	(p>0.1)
BMI al momento del menarca ± DS	24.4±2.9	23.2±2.99	(p>0.1)
BMI Z-score	-1.26±0.2	-1.64±1.2	(p>0.1)
BMC medio al momento del menarca ± DS	17.66±2.2	13.4±1.2	(p<0.001)
vBMD media al momento del menarca ± DS	0.29±1.7	0.24±0.4	(p<0.01)
VES/Hb media al menarca ± DS	17±7/13±0.9	53±3.4/11.5±1.2	(p<0.01)

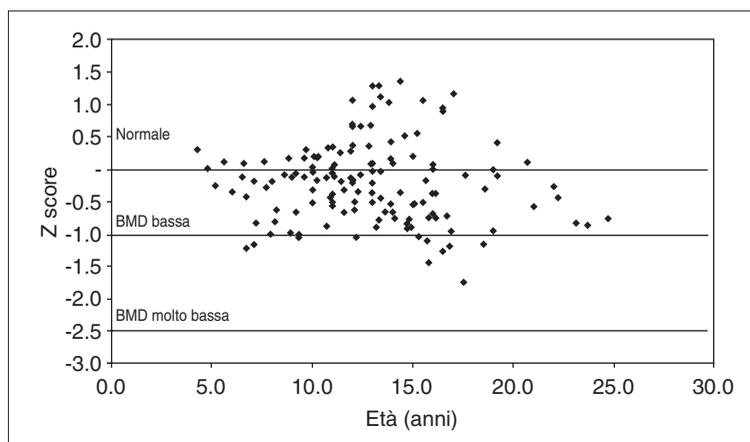


Figura 1 - Z score nel corso dello studio Gruppo 1 (menarca in età normale).

po 2 aveva una BMD 'molto bassa' ($p < 0.001$). Nel gruppo 2 i valori di VES, Hb, Z score, BMC, vBMD erano significativamente differenti che nel gruppo 1 ($p < 0.01$) (Tab. II e III).

In particolare i valori di aBMD nel gruppo 1 sono risultati sempre significativamente superiori che nel gruppo 2 (Fig. 1 e 2).

Utilizzando un test di analisi multivariata, l'età al momento del menarca è risultata l'unica variabile che correlasse con: Z score (r di Pearson -0.68 ± 0.23 , $p < 0.01$), aBMD (r di Pearson -0.35 ± 0.77 , $p < 0.01$), BMC (r di Pearson -0.48 ± 0.19 , $p < 0.01$) e vBMD (r di Pearson -0.74 ± 0.32 , $p < 0.01$); a sua volta, l'età al momento del menarca è risultata significativamente correlata con gli indici di attività di malattia (r di Pearson 1.24 ± 0.4 al mm/h di VES).

I nostri dati suggeriscono che il 65-75% della variazione di densità ossea nel periodo peripuberale può essere attribuito all'età al momento del menarca, che è influenzato indipendentemente dall'attività di malattia nel periodo prepuberale.

DISCUSSIONE

Nel corso di AIG, molti fattori possono interferire con i processi di mineralizzazione: i corticosteroidi sono una causa riconosciuta di osteoporosi, la terapia con metotressato anche a basse dosi può comportare un rallentamento nei processi di apposizione ossea; l'uso della ciclosporina è stato associato allo sviluppo di osteopenia.

L'attività di malattia è stata associata allo sviluppo di osteoporosi sia a livello delle articolazioni interessate dal processo flogistico sia a livello generale.

Reeve ha evidenziato come in corso di AIG la mineralizzazione ossea sia inversamente correlata ai valori di PCR, Henderson in uno studio trasversale su 48 ragazze prepuberi ha evidenziato come i valori di VES, il numero di articolazioni attive e gli score di attività di malattia fossero maggiormente alterati nei soggetti con bassa BMD (2-10). I dati tratti da uno studio recente di Bianchi e Ci-

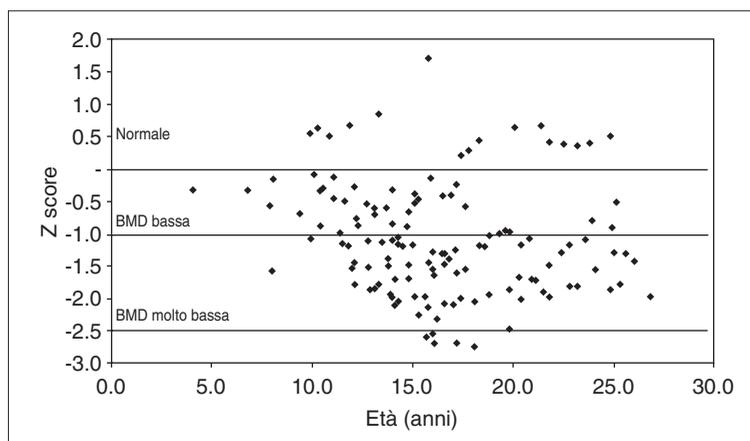


Figura 2 - Z score nel corso dello studio Gruppo 2 (menarca tardivo).

maz (12), hanno evidenziato il ruolo dello sviluppo puberale e dell'attività di malattia, valutata come alterazione degli indici di flogosi, nell'influenzare le variazioni di BMD. Il nostro studio è il primo, condotto su pazienti di sesso femminile affetti da AIG, che analizza quali fattori entrino maggiormente in gioco nel determinare un ritardo di mineralizzazione ossea nel periodo di sviluppo puberale e quale sia il loro ruolo nella catena degli eventi che determinano osteoporosi e osteopenia nei soggetti affetti da AIG.

I dati da noi raccolti portano ad affermare l'importante associazione tra uno sviluppo puberale normale o ritardato con i valori di Z score nel periodo puberale e ci consentono di stimare la possibile perdita ossea in termini di Z score in base al ritardo di comparsa del menarca rispetto all'età media della popolazione normale.

Per quanto riguarda i fattori in gioco nel rallentare lo sviluppo puberale (e quindi ritardare la comparsa del menarca), l'analisi univariata dei nostri dati ha evidenziato una stretta associazione tra l'attività di malattia, valutata in termini di valori patologici di VES e Hb, e la comparsa del menarca in epoca tardiva. La successiva analisi logistica multivariata ha confermato l'associazione tra i valori di VES prepuberali e il menarca tardivo. Il nostro studio non ha invece confermato una relazione tra le va-

riabili cliniche prese in considerazione (BMI, forma di AIG) e i valori peripuberali di Z score o l'età di comparsa del menarca.

CONCLUSIONI

Il nostro studio ha mostrato come, in una popolazione di sesso femminile affetta da AIG, i valori di mineralizzazione ossea sono più bassi che nella popolazione sana. Il grado di deficit è risultato strettamente associato ad una comparsa tardiva del menarca (>14 anni) e fortemente correlato con l'entità del ritardo nella sua comparsa.

Altri fattori di rischio per una scarsa mineralizzazione scheletrica sono risultati l'attività di malattia nel periodo prepuberale (valori alterati di VES e Hb) e l'età tendenzialmente tardiva d'esordio della patologia.

La ricerca delle variabili maggiormente associate ad un ritardo nello sviluppo puberale e quindi nella comparsa del menarca ha evidenziato come l'attività di malattia (valutata come VES e Hb) sia il maggior fattore di rischio, mentre una anamnesi familiare positiva per menarca in età tendenzialmente tardiva rappresenta un fattore di rischio minore ma certamente importante da un punto di vista prognostico.

RIASSUNTO

Nelle pazienti prepuberi affette da artrite idiopatica giovanile si osserva una diminuzione della densità minerale ossea rispetto alla popolazione generale di controllo. Tale diminuzione sembra essere collegata ad una alterazione del processo di sviluppo puberale nei termini di ritardo di comparsa del menarca; a sua volta lo sviluppo puberale sembra essere influenzato dall'attività di malattia. Elevati livelli di indici di flogosi sono collegati ad un ritardo del processo di sviluppo puberale, con conseguente alterazione del processo di mineralizzazione scheletrica.

Parole chiave - AIG, mineralizzazione, menarca.

Key words - JIA, mineralization, menarche.

BIBLIOGRAFIA

1. Matkovic V, Jelic T, Wardlow G, et al. Timing of peak bone mass in caucasian females and its implication for the prevention of osteoporosis. *J Clin Invest* 1994; 93: 799-808.
2. Ott S. Attainment of peak bone mass. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71, 5: 1082.
3. Warady B, Lindsley C, Robinson R, et al. Effects of nutritional supplementation on bone mineral status of children with rheumatic diseases receiving corticosteroid therapy. *J Rheumatol* 1994; 21, 3: 530-5.
4. Henderson C, Lovell D. Nutritional aspects of juvenile rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1991; 17, 2: 403-13.
5. Fraser P, Hoch 5, Erlandson D, et al. The timing of menarche in juvenile rheumatoid arthritis. *J Adol Health Care* 1988; 9: 483-7.
6. Henderson C, Cawkwell G, Specker B, et al. Predictors of total body bone mineral density in non-corticosteroid treated prepubertal children with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1997; 40, 11: 1967-75.
7. Henderson C, Specker B, Sierra R, et al. Total-body

- bone mineral content in non-corticosteroid treated post-pubertal females with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 531-40.
8. Hopp R, Degan J, Gallagher J, et al. Estimation of bone mineral density in children with juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheum* 1991; 8: 1235-9.
 9. Pepmueller P, Cassidy J, Allen S, et al. Bone mineralization and bone mineral metabolism in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996; 39, 5: 746-57.
 10. Brik R, Keidar Z, Schapira D, et al. Bone mineral density and turnover in children with systemic juvenile chronic arthritis. *Journal of Rheumatology* 1998; 25: 990-2.
 11. Fantini F, Beltrametti P, Gallazzi M, et al. Evaluation by dual-photon absorptiometry of bone mineral loss in rheumatic children on long-term treatment with corticosteroids. *Cm Exp Rheumatol* 1991; 9: 21-8.
 12. Bianchi ML, Cimaz R, Galbiati E, et al. Bone mass change during methotrexate treatment in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Osteoporos mt* 1999; 10: 20-5.