

Pazienti pediatrici in trattamento con ormone somatotropo in Piemonte: primi dati del Registro piemontese

Giuseppe Migliaretti¹, Aldo Ravaglia², Alberto Borraccino¹, Alberto Angeli³, Lodovico Benso⁴, Gianni Bona⁵, Franco Camanni⁶, Emilia Chio², Carlo De Sanctis⁷, Silvia Vannelli⁴, Franco Cavallo¹

¹Università di Torino, Dipartimento di Sanità Pubblica e Microbiologia; ²Regione Piemonte, Settore Farmaceutico; ³AO "S. Luigi Gonzaga", Orbassano (TO); ⁴AO Regina Margherita, Università di Torino, Struttura Complessa a Direzione Universitaria di Auxologia; ⁵AO Ospedale "Maggiore della Carità", Clinica Pediatrica, Novara; ⁶Ospedale "S. Giovanni Battista", Struttura Complessa a Direzione Universitaria di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, Torino; ⁷AO "Regina Margherita", Struttura Complessa di Endocrinologia, Torino

Abstract

Growth Hormone treatment in Piedmont: data from the GH Register

Background Growth Hormone deficit is a rare disease. Epidemiologic studies are lacking in literature, the reason for this is the absence at a local or even national level of structured reference basis from which reliable data can be obtained.

Objective Aim of the present paper is to briefly introduce the organization of the Piedmont Registry, concerning the evaluation and monitoring of the treatment with Growth Hormone. A description of the Piedmont casuistry for paediatric age divided by the type of Growth Hormone deficit is presented.

Methods The paper describes patients in treatment with Growth Hormone (GH) from December 31, 2004, in terms of numbers of cases contained in the Register, age and diagnosis. Prevalence rates estimated for the period 1998-2004 refer to the Piedmont population from 1998-2003 under 18 years of age. The population value for the year 2004 has been estimated considering the resident population in 2003. The Registry included 994 patients of paediatric age, mainly of male sex; 642 still in treatment at December 31st, 2004. The Registry has been structured considering the AIFA normative (Note 39) concerning the diagnosis and treatment modalities of patients with different types of Growth Hormone deficit. It is so possible to collect information for all patients in treatment in Piedmont, selected by the AIFA standards. Data are collected and put "on line" by the Regional centres authorized to the GH treatment. A coordinating Centre (the Public Health and Microbiology Department of the University of Turin) administers all data. The Centre's task is also to verify quality and diagnosis through a descriptive semestral report.

Results Prevalence rates show a slight but constant increase: from 3.74‰ in 1998 to 6.71‰ in 2000 up to a value of 10.14‰ in 2004. A similar situation is observed if only the patients with GH deficit are considered.

Conclusions The GH Piedmont Registry supplies the first descriptive data on the situation in this region. It gives also a first estimate of the annual prevalence rate. Results obtained are comparable with the ones described by international literature.

Quaderni acp 2006; 13(3): 95-98

Key words Growth Hormone (GH). GH Deficit. GH Register. Prevalence. Piedmont (Italy)

Il deficit di ormone della crescita è una patologia rara e ancora poco studiata in letteratura da un punto di vista epidemiologico. La principale causa di questa lacuna va ricercata nella scarsa disponibilità, sia a livello regionale che nazionale, di basi dati strutturate a cui fare riferimento e dalle quali ottenere dati attendibili.

Obiettivi Obiettivo del presente lavoro è presentare sinteticamente l'organizzazione del Registro piemontese per il controllo e monitoraggio del trattamento con ormone della crescita (GH) e fornire una prima descrizione della casistica piemontese in età pediatrica, suddivisa per tipo di deficit.

Metodi La casistica in studio viene presentata da un punto di vista descrittivo, in termini di numero di casi contenuti nel Registro, età e tipo di diagnosi dei pazienti in trattamento al 31 dicembre 2004. I tassi di prevalenza, calcolati per il periodo 1998-2004, sono riferiti alla popolazione piemontese degli anni 1998-2003 con età inferiore ai 18 anni. La popolazione del 2003 è stata utilizzata come stima della popolazione 2004, dato non ancora disponibile al momento della stesura del lavoro. La casistica contenuta nel Registro è composta da 994 pazienti in età pediatrica, prevalentemente di sesso maschile, dei quali 642 ancora in terapia al 31 dicembre 2004. Il Registro GH è strutturato in accordo con quanto previsto dalle note AIFA (Nota 39) relativamente alle modalità di diagnosi e cura dei pazienti affetti da deficit di GH, considerato in tutte le sue varie tipologie diagnostiche. Esso permette di archiviare le informazioni relative ai pazienti in trattamento in Piemonte, selezionati sulla base dei criteri previsti dalla Nota 39. I dati sono raccolti e inseriti "on line" dai Centri della Regione Piemonte autorizzati al trattamento con GH. I dati sono gestiti dal Centro coordinatore (Dipartimento di Sanità Pubblica e Microbiologia dell'Università di Torino) che si occupa del controllo delle diagnosi e della qualità, presentando a scadenze semestrali un report descrittivo della casistica piemontese.

Risultati I tassi di prevalenza presentano una leggera ma costante crescita: da un tasso del 3,74‰ nel 1998 a un tasso del 6,71‰ nel 2000 fino a un tasso del 10,14‰ nel 2004; una situazione analoga si presenta analizzando i soli pazienti con diagnosi di deficit di GH.

Conclusioni Sulla base dei dati del Registro GH della Regione Piemonte vengono forniti i primi dati descrittivi della situazione piemontese e una prima stima del tasso di prevalenza annuo. Si evidenziano risultati confrontabili con quanto reso disponibile dalla letteratura internazionale.

Parole chiave Ormone somatotropo (GH). Deficit di GH. Registro GH. Prevalenza. Piemonte

Per corrispondenza:
Giuseppe Migliaretti
e-mail: giuseppe.migliaretti@unito.it

TABELLA 1: CENTRI CONVENZIONATI PER LA DIAGNOSI DI DEFICIT ORMONALE E TRATTAMENTO CON GH

Strutture	Centri	Provincia
AO Maggiore della Carità	1) Clinica Pediatrica	NO
AO Regina Margherita	2) Struttura Complessa di Endocrinologia Pediatrica 3) Struttura Complessa a Direzione Universitaria di Auxologia	TO
AO S. Croce e Carle	4) Divisione di Endocrinologia Sez Agg Diabetologia 5) Divisione di Pediatria	CN
AO S. Giovanni Battista-Molinette	6) Struttura Complessa a Direzione Universitaria di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo 7) Endocrinologia Oncologica	TO
AO S. Luigi Gonzaga	8) Divisione Universitaria di Clinica Medica Generale	TO
Istituto Auxologico Italiano	9) Divisione di Auxologia IRCCS O.S. Giuseppe	VB
Ospedale SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo e Polo Ospedale Civile di Tortona	10) Divisione di Pediatria e Patologia Neonatale e Strutt. Compl. di Pediatria-Endocrinologia Pediatrica	AL
Ospedale Mauriziano Umberto I	11) Divisione di Endocrinologia 12) Divisione di Pediatria e Neonatologia	TO

TABELLA 2: NUMERO DI PAZIENTI CONTENUTI NEL REGISTRO GH DIAGNOSTICATI IN E FUORI REGIONE

	Sesso		TOTALE
	Femmine	Maschi	
Terapia sospesa	127	225	352
In trattamento (diagnosi in Regione)	210	410	620
In trattamento (diagnosi fuori Regione)	5	17	22
TOTALE	342	652	994

Aggiornamento dicembre 2004

TABELLA 3: NUMERO DI PAZIENTI IN ETÀ PEDIATRICA IN TERAPIA PER DIAGNOSI

		Sesso		TOTALE
		Femmine	Maschi	
Deficit di GH	N	181	417	598
	% Colonna	(84,2%)	(97,7%)	(93,1%)
Sindrome di Turner	N	33	0	33
	% Colonna	(15,3%)	(0%)	(5,1%)
Sindrome da insufficienza renale cronica	N	1	10	11
	% Colonna	(0,5%)	(2,3%)	(1,7%)
TOTALE	N	215	427	642
	% Colonna	(100,0%)	(100,0%)	(100,0%)

Aggiornamento dicembre 2004. Solo pazienti in terapia al giorno 31 dicembre 2004 entro e fuori Regione

Introduzione

Il deficit di GH classificabile tra le patologie rare (1-2) non è ancora sufficientemente descritto in letteratura da un punto di vista epidemiologico (3). La principale causa di questa lacuna va ricercata nella scarsa disponibilità, sia a livello regionale che nazionale, di basi-dati

strutturate a cui fare riferimento per trarre informazioni attendibili.

A questo proposito deve essere ricordato il Registro nazionale francese dei pazienti in trattamento con GH, che ha permesso di descrivere i pazienti in terapia e valutare i principali fattori prognostici (demografici, clinici, ecc.) che condizio-

nano la statura raggiunta alla fine del trattamento (4).

In ambito italiano, è significativa l'attività di monitoraggio svolta da alcuni anni in Piemonte mediante un progetto regionale indirizzato al controllo e al monitoraggio dei pazienti in trattamento con ormone della crescita (GH). Dal 1° gennaio 2000 è stato attivato un Registro dei soggetti residenti nella Regione in trattamento con GH (Registro GH). Il lavoro svolto permette di avere a disposizione oggi una base-dati omogenea e attendibile, in grado di effettuare le prime stime relativamente a una patologia non ancora sufficientemente descritta.

Il lavoro ha lo scopo di: **a)** presentare sinteticamente l'organizzazione del Registro GH; e **b)** fornire una prima descrizione della casistica piemontese in età pediatrica, suddivisa per tipo di deficit, secondo i criteri dettati dalla Nota 39.

Materiali e metodi

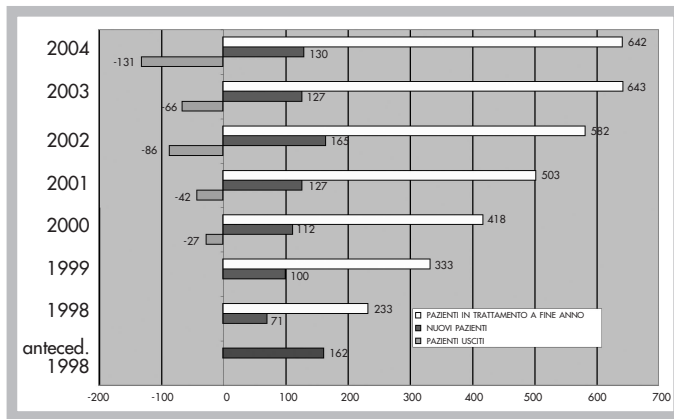
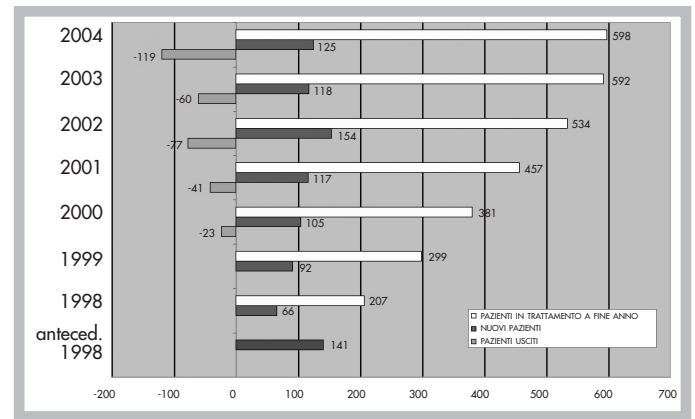
Organizzazione del Registro

Il Registro GH, attualmente disponibile on-line, è strutturato in accordo, come si è detto, con quanto previsto dalle note AIFA (Nota 39), relativamente alle modalità di diagnosi e cura del deficit di GH (5-6). Esso permette di archiviare le informazioni relative ai pazienti in trattamento in Piemonte, selezionati sulla base dei criteri previsti dalla Nota 39:

- picco di GH inferiore a 10 microg/l nel caso vengano somministrati 2 test classici; oppure: inferiore a 20 microg/l nel caso venga somministrato 1 test massimale; oppure: presenza di disfunzioni neurosecretorie; oppure: presenza di inattività biologica.

I dati sono raccolti e trasferiti su un database, disponibile on-line, dai Centri autorizzati al trattamento con GH in Piemonte e gestiti dal Centro coordinatore (Dipartimento di Sanità Pubblica e Microbiologia dell'Università di Torino). Quest'ultimo si occupa del controllo delle diagnosi e della qualità dei dati, presentando a scadenze semestrali un report descrittivo della casistica piemontese.

I 12 centri convenzionati per la diagnosi di deficit ormonale e il trattamento con GH in Piemonte sono distribuiti in 5 città (tabella 1). Dal 1° gennaio 2000 è disponibile per ciascun centro un software che permette l'informatizzazione dei dati tratti dalle schede cliniche. La procedura di raccolta e archiviazione dati ha subito negli anni una evoluzione. Inizialmente ogni Centro era fornito di un software per l'archiviazione dei soggetti trattati, che consentiva sia la conservazione dei dati sensibili che della base-dati dei trat-

FIGURA 1: ENTRATE E USCITE DAL REGISTRO NEGLI ANNI 1998-2004**FIGURA 2: ENTRATE E USCITE DAL REGISTRO NEGLI ANNI 1998-2004 RELATIVE A PAZIENTI CON DIAGNOSI DI DEFICIT DI GH**

tamenti effettuati. Ogni 6 mesi il responsabile del Centro spediva, in chiave criptata, la propria base-dati con gli aggiornamenti al Centro coordinatore. Quest'ultimo si occupava di costruire un unico archivio contenente le informazioni di tutti e 12 i Centri, e, dopo gli opportuni controlli di coerenza e qualità, effettuava le analisi dei dati. In seguito alle difficoltà legate all'aggiornamento dei sistemi informatici delle strutture coinvolte e al rischio di perdita delle informazioni registrate, il Registro GH è stato reso disponibile on-line (5). Dalla primavera 2004 ciascun Centro, dotato di una chiave di autorizzazione, può accedere alla propria base-dati in qualunque momento e da qualunque postazione connessa a internet, per inserire un nuovo caso e/o aggiornare quelli già presenti. In questo modo i controlli di qualità e di completezza della base-dati vengono effettuati sempre sulla versione più aggiornata.

Il Registro GH è protetto da un protocollo di sicurezza che prevede il riconoscimento dell'utente connesso tramite un codice identificativo e password; inoltre tutti i dati sensibili sono archiviati, sotto chiave di criptazione, e visualizzabili unicamente dal Centro che ha in carico il paziente. Al Centro coordinatore è dato libero accesso a tutti i dati archiviati, a eccezione di quelli identificativi dei pazienti in cura. Le informazioni rilevate riguardano la situazione anagrafica (sesso, data di nascita, ASL e provincia di residenza), i dati relativi alla diagnosi (data diagnosi, diagnosi e tipo di deficit), la valutazione auxologica (altezza, peso, età ossea, sviluppo sessuale, velocità di crescita), la secrezione endocrina e i test di stimolazione (Igf-1, test di stimolo e relativo picco). A ogni visita successiva alla presa in carico, per ogni paziente, viene compilata una scheda di follow-up,

nella quale vengono aggiornate le informazioni auxologiche e quelle relative alla terapia (dosaggio ed eventuali effetti avversi). In caso di sospensione del trattamento viene compilata una scheda di follow-up di chiusura della terapia, che prevede la registrazione della data di chiusura e della motivazione (sospensione per target raggiunto, fallimento terapeutico, reazione avversa).

Base-dati e metodi di analisi

I dati che vengono presentati derivano dal Registro GH aggiornato al 31 dicembre 2004. Sono relativi a 994 pazienti con età <18 anni, dei quali 642 ancora in terapia alla data di aggiornamento. Nella casistica in studio sono compresi anche 22 casi diagnosticati fuori Regione, dei quali sono state recuperate le informazioni tramite le schede di segnalazione provenienti dal Centro prescrittore fuori Regione.

La casistica viene presentata, da un punto di vista descrittivo, in termini di numero di casi contenuti nel Registro, età e tipo di diagnosi dei pazienti in trattamento al 31 dicembre 2004; con l'ausilio di una rappresentazione grafica a istogrammi per una più immediata lettura e interpretazione dei dati; viene inoltre presentato il numero di pazienti "entrati" e "usciti" dal trattamento nel periodo 1998-2004 (11). I dati resi disponibili dal Registro hanno inoltre permesso di stimare il tasso di prevalenza, calcolato per il periodo 1998-2004. Nel calcolo è stata presa come riferimento la popolazione piemontese con età inferiore ai 18 anni, degli anni 1998-2003, tratta dalla Banca Dati Demografica Evolutiva della Regione Piemonte (BDDE) (7); la popolazione piemontese del 2003 è stata anche utilizzata come stima dell'andamento demografico nell'anno 2004 (12).

Risultati

I casi contenuti nel Registro fanno riferimento a 994 pazienti in età pediatrica, prevalentemente di sesso maschile; tra questi 642 sono ancora in terapia al 31 dicembre 2004. Di questi 22 pazienti sono in trattamento fuori Regione (*tabella 2*). Tra i pazienti in trattamento, 598 presentano una diagnosi di deficit di GH (*tabella 3*). La *figura 1* presenta il flusso di entrate/uscite dei pazienti dal Registro a partire dal 1998, e mette in evidenza i 165 nuovi casi diagnosticati nel 2002, compensati comunque da un consistente numero di uscite nel 2004 (131 casi); in generale si può notare che ogni anno il Registro contiene un numero maggiore di nuove diagnosi rispetto alle dimissioni. L'analisi dei soli pazienti con diagnosi di deficit di GH mette in evidenza una situazione sovrapponibile a quanto emerso sul totale della casistica in studio (*figura 2*). La situazione presentata dai flussi di entrate/uscite nel periodo in studio viene ulteriormente approfondita mediante il calcolo dei tassi di prevalenza: da un tasso di prevalenza del 3,74‰ nel 1998, si passa a un tasso del 6,71‰ nel 2000, fino ad arrivare ad un tasso del 10,14‰ nel 2004 (*tabella 4 e figura 3*). Le analisi condotte solo sui pazienti con diagnosi di deficit di GH presentano una situazione analoga (*tabella 5 e figura 4*), evidenziando anche in questo caso un aumento del tasso di prevalenza dal 2,27‰ nel 1998 al 9,44‰ nel 2004.

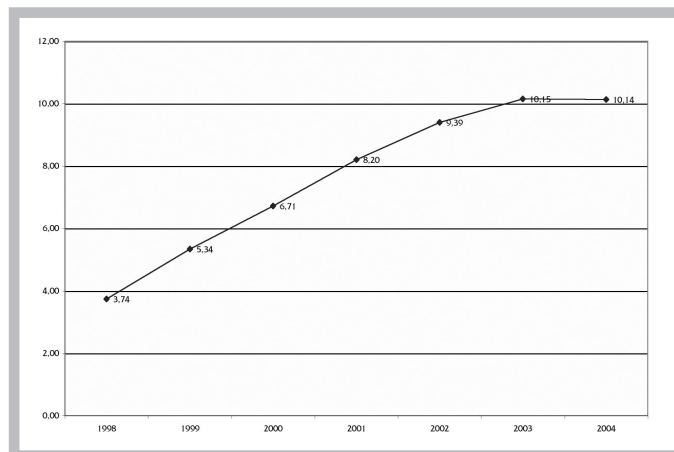
Conclusioni e discussione

Lo studio di una patologia rara come il deficit di ormone somatotropo è reso difficoltoso per la (ancora) scarsa uniformità nelle diagnosi effettuate dai vari Centri e soprattutto a causa della mancanza di basi-dati sufficientemente complete da cui trarre le informazioni necessarie (4-9).

TABELLA 4: STIMA DEL TASSO DI PREVALENZA DEI PAZIENTI IN TRATTAMENTO CON ORMONE DELLA CRESCITA IN PIEMONTE (TOTALE PAZIENTI)

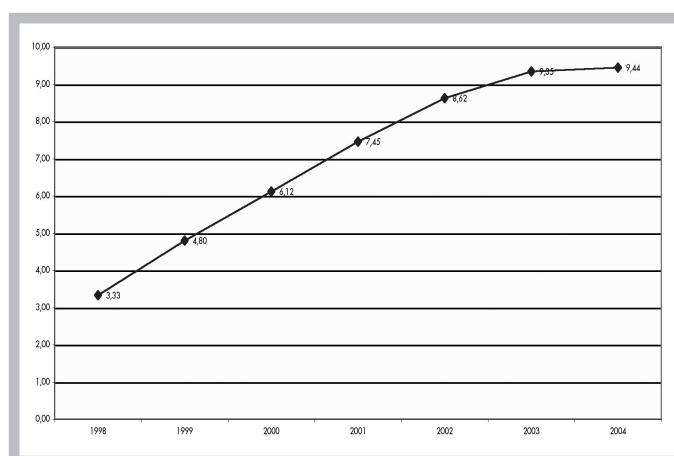
Anno	N. di casi per anno	Popolazione*	Tassi di prevalenza x 10.000
1998	233	622436	3,74
1999	333	623329	5,34
2000	418	622518	6,71
2001	503	613216	8,20
2002	582	619494	9,39
2003	643	633420	10,15
2004*	642	633420	10,14

*Per il calcolo del tasso di prevalenza relativo al 2004 è stata presa come riferimento la popolazione piemontese del 2003

FIGURA 3: TREND DEL TASSO DI PREVALENZA DI TABELLA 4**TABELLA 5: STIMA DEL TASSO DI PREVALENZA DEI PAZIENTI CON DIAGNOSI DI DEFICIT DI GH IN TRATTAMENTO CON ORMONE DELLA CRESCITA IN PIEMONTE**

Anno	N. di casi per anno	Popolazione*	Tassi di prevalenza x 10.000
1998	207	622436	3,33
1999	299	623329	4,80
2000	381	622518	6,12
2001	457	613216	7,45
2002	534	619494	8,62
2003	592	633420	9,35
2004*	598	633420	9,44

*Per il calcolo del tasso di prevalenza relativo al 2004 è stata presa come riferimento la popolazione piemontese del 2003

FIGURA 4: TREND DEL TASSO DI PREVALENZA DI TABELLA 5

Il Registro piemontese permette di avere a disposizione una base-dati attendibile contenente informazioni raccolte in modo omogeneo per pianificare un'analisi che descriva i metodi diagnostici e terapeutici di questa patologia.

I risultati presentati sono tratti dai dati resi disponibili dal Registro GH al 31 dicembre 2004; occorre quindi considerare che alcuni nuovi casi diagnosticati a fine 2004 potrebbero non comparire (e altri che hanno concluso la terapia potrebbero non essere ancora stati eliminati dal Registro), a causa di un ritardo nell'aggiornamento delle basi-dati da parte di alcuni Centri; questo problema potrebbe essere riscontrato in particolare per i dati provenienti dai Centri fuori Regione. È inoltre necessario valutare con cautela la stima dei tassi negli anni antecedenti al 2002; infatti i dati storici relativi agli anni 1998-2000 si riferiscono a un periodo che precede l'attivazione del Registro e quindi possono non essere completi. I dati relativi agli anni 2000-2002 si riferiscono a un periodo in cui il Registro era ancora in fase di evoluzione.

Da segnalare inoltre l'entrata in vigore dalla fine del 2004 della "nuova Nota

39" che stabilisce le nuove norme diagnostiche e terapeutiche da seguire nel trattamento con GH, norme che potrebbero influenzare le modalità diagnostiche dei nuovi casi, portando quindi a una variazione dei tassi negli anni futuri (6).

Nonostante queste limitazioni, il Registro piemontese rappresenta una esperienza unica in Italia, sulla base della quale è stato possibile calcolare una prima stima del tasso di prevalenza annuo del deficit di GH e un'analisi dei pazienti entrati/usciti dalla terapia.

Ulteriori passi avanti sono necessari in questo ambito. Si spera tuttavia che il presente lavoro stimoli esperienze analoghe all'interno di altre Regioni italiane, permettendo un utile scambio di informazioni con l'obiettivo di giungere a stime sempre più precise di questa patologia che necessita ancora di ulteriori approfondimenti. ♦

Bibliografia

(1) De Zegher F, Hokken-Koelega A. Growth hormone therapy for children born small for gestational age: height gain is less dose dependent over the

long term than over the short term. *Pediatrics* 2005;115:e458-62.

(2) Awan TM, Sattar A, Khattak EG. Frequency of growth hormone deficiency in short statured children. *J Coll Physicians Surg Pak* 2005;15:295-8.

(3) Drake WM, Howell S J, Monsoon J P, et al. Optimizing GH therapy in adults and children. *Endocrine Reviews* 2005;22:425-50.

(4) Coste J, Letrait M, Carel JC, et al. Long-term results of growth hormone treatment in France in children of short stature: population, register based study. *BMJ* 1997; 315:708-13.

(5) Registro piemontese per il controllo e monitoraggio del trattamento con ormone della crescita. <http://www.REGISTROGH.unito.it>

(6) NOTE AIFA. http://www.simg.it/news/farmacolnote/Note_Aifa_2004.pdf

(7) Banca Dati Demografica Evolutiva (BDD). www.regione.Piemonte.it/stat/bdde/index.htm

(8) Altman DG, Machin D, Bryant T, et al. *Statistics with Confidence*. Bristol: BMJ Books, 2000.

(9) Wyatt D. Lessons from the national cooperative growth study. *Eur J Endocrinol* 2004;151 Suppl 1:S55-9.

(10) Guyda HJ. Four decades of growth hormone therapy for short children: what have we achieved? *J. Clin Endocrinol Metab* 2005;84:4307-16.

(11) I dati relativi agli anni 1998-2000, presentati per completezza di informazione, si riferiscono a un periodo antecedente l'attivazione del Registro e devono quindi essere letti con le opportune cautele.

(12) Le tabelle evidenziano la diminuzione della popolazione piemontese tra il 2000 e il 2001, ma questo è interpretabile come l'effetto del censimento 2001.