

Diagnosi e trattamento con ormone della crescita

Compiti del pediatra di famiglia in relazione alla nota 39

Roberto Lala, Endocrinologo, Ospedale Infantile "Regina Margherita", Torino
Aldo Ravaglia, Pediatra di famiglia, Chivasso (To)

Abstract

Diagnosis and treatment with growth hormone: the paediatrician's task considering the Italian regulation

In Italy the prescription of growth hormone is limited by a note n. 39 which introduces new diagnostic criteria and measures in order to monitor the treatment's safety and efficacy. Human growth hormone is prescribed only to patients with specific growth disorders in height and with a statistically significant reduction in height increase in respect to normal population. The prescription is only for patients who show a growth hormone deficiency in two stimulation tests or in the spontaneous nocturnal secretion test.

This paper is aimed at informing family paediatricians about these new dispositions for growth hormone prescription, in order to help them in the selection of patients who need to be conveyed to referral centres. It is also a support for paediatricians aimed at helping patients and their families during the entire diagnostic path: from a diagnosis suspect up to the therapeutic follow up and to the decision to stop therapy.

Quaderni acp 2006; 14(3): 118-121

Key words Growth hormone. Appropriate prescription. Family paediatrician

In Italia la nota che regola la somministrazione di ormone della crescita introduce nuovi criteri diagnostici e misure per il monitoraggio dell'efficacia e sicurezza del trattamento.

L'ormone è prescrivibile solo a pazienti con caratteristiche auxologiche specifiche di statura e con velocità di crescita statisticamente ridotti rispetto alla popolazione normale. I pazienti sono sottoposti a test di stimolo standardizzati. Viene prescritto il trattamento a quelli che dimostrano risposte insufficienti a due test di stimolo o al test di secrezione spontanea notturna.

L'articolo si rivolge ai pediatri di famiglia perché conoscano le nuove disposizione per la selezione dei pazienti da proporre allo studio della secrezione di ormone della crescita effettuato dai centri specialistici. Cerca di indirizzarli al compito di indirizzare e supportare i pazienti e le loro famiglie durante tutto il percorso assistenziale: dal sospetto della diagnosi al follow-up terapeutico, alla decisione di sospendere il trattamento.

Parole chiave Ormone della crescita. Appropriata prescrizione. Pediatra di famiglia

Non sembra inutile ricordare ai pediatri di famiglia quali sono le norme che regolano la somministrazione di ormone somatotropo (OS) ai bambini e ragazzi in età evolutiva e quali siano le migliori modalità per aderire in pratica al senso della nota che ne regola la prescrizione. Le indicazioni sono riportate nella nota CUF 39 (note CUF/note AIFA 2004), che prevede che la prescrizione di OS a cari-

co del SSN avvenga su diagnosi e piano terapeutico di centri specializzati, universitari o delle Aziende Sanitarie, individuati dalle Regioni. La prescrizione è limitata a precise condizioni che si riassumono [1].

Età evolutiva

Per l'età evolutiva la prescrizione è limi-

tata alla bassa statura da deficit di GH definito da parametri clinico- auxologici e di laboratorio [2-5]:

1. Criteri clinico-auxologici

a. statura inferiore a -3 DS oppure statura inferiore a -2 DS e velocità di crescita/anno inferiore a -1 DS rispetto alla norma per età e sesso, misurata a distanza di almeno 6 mesi con le medesime modalità;

oppure

b. velocità di crescita/anno inferiore a -2 DS o inferiore a -1,5 DS dopo 2 anni consecutivi, anche in assenza di bassa statura. Nei primi 2 anni di vita sarà sufficiente fare riferimento alla progressiva decelerazione della velocità di crescita (la letteratura non fornisce a riguardo dati definitivi in termini di DS);

oppure

c. malformazioni/lesioni ipotalamo-ipofisarie dimostrate a livello neurologico, o difetti ipofisari multipli che comportino deficit di GH accertato in base ad una delle modalità del punto b [6].

2. Criteri di laboratorio

a. risposta di GH inferiore a 10 $\mu\text{g/L}$ ad almeno 2 test farmacologici eseguiti in giorni differenti;

oppure

b. risposta di GH inferiore a 20 $\mu\text{g/L}$ nel caso uno dei 2 test impiegati sia GHRH + arginina o GHRH + piridostigmina;

oppure

c. secrezione spontanea media di GH nelle 24 ore [7], o quantomeno nelle 12 ore notturne, inferiore a 3 $\mu\text{g/L}$ in presenza di normale risposta ai test farmacologici e valori di IGF1 inferiore a -2 DS; sindrome di Turner citogenetica-

Per corrispondenza:
Aldo Ravaglia
e-mail: aldoravaglia@alice.it

il punto su

mente dimostrata; deficit staturale nell'insufficienza renale cronica; sindrome di Prader-Willi in soggetti prepuberi.

3. Durata del trattamento

Il trattamento con rGH biosintetico può essere effettuato fino al raggiungimento della statura adulta definitiva (di solito definito come velocità di crescita inferiore a 2 cm/anno).

4. Esclusioni e inclusioni

Il trattamento NON va effettuato in bambini con bassa statura costituzionale o familiare in cui non siano state chiaramente documentate le alterazioni sopra specificate. Le categorie diagnostiche di bassa statura familiare (presenza in famiglia di casi di bassa statura in assenza di patologie) e costituzionale (bassa statura con età ossea significativamente ritardata in assenza di patologie) sono incluse talvolta dalla definizione di bassa statura idiopatica.

I bambini che presentano uno dei parametri clinici auxologici definiti al punto 1 ma che hanno valori di GH dopo test di stimolo che rientrano nella norma, possono, su proposta dei Centri prescrittori, essere autorizzati al trattamento con rGH SOLO dalle apposite Commissioni Regionali.

Il controllo della prescrizione

Il rispetto di tali criteri dovrebbe escludere la possibilità di un uso improprio del farmaco. Il monitoraggio dell'appropriatezza dell'uso dell'ormone deve essere effettuato da Commissioni Regionali con l'istituzione di un registro, assumendo come modello di riferimento il registro operante nella Regione Piemonte [8].

Le Autorità Sanitarie preposte alle attività di controllo devono inviare i dati dei Registri Regionali, con cadenza annuale, all'Istituto Superiore di Sanità che si fa carico della sorveglianza epidemiologica nazionale*.

Per il monitoraggio della prescrizione si deve fare riferimento alla prevalenza del trattamento nella popolazione compresa

tra 0 e 18 anni d'età, che è stimabile, in base ai dati della letteratura degli ultimi 20 anni, in 1:2000 (tasso di esposizione al trattamento).

Il compito del pediatra di famiglia

Il testo della nota può non essere facilmente comprensibile per chi non è specialista.

Senza addentrarci nella complessa diagnostica delle cause di ritardo della crescita basti ricordare che la somministrazione di OS non si applica a quei pazienti nei quali sia stata diagnosticata una patologia responsabile del ridotto accrescimento diversa da quella riportata sopra ai punti 1 e 2.

Su questi vale la pena di soffermarsi per i rilievi che deve fare il pediatra per porre il problema allo specialista.

Accertamento dei criteri clinico-auxologici

La statura va misurata con accuratezza con uno statimetro rigido (possibilmente a muro) con paziente rilassato che guarda dritto davanti a sé, durante l'inspirazione. Il bambino viene traziionato delicatamente applicando le mani all'altezza dei processi mastoidei in modo da posizionare correttamente il capo.

La condizione da accertare è che il bambino sia al di sotto della media di 3 DS per età e sesso. Per calcolare questo valore occorrono grafici appositi con i valori di riferimento in DS**.

In alternativa è accettata la statura inferiore a 2 DS (di fatto si tratta di statura inferiore al 3° percentile che equivale a -1,9 DS), accoppiata alla velocità di crescita valutata in due tempi a distanza di 6 mesi. È superfluo dire che la velocità di crescita si calcola dividendo l'incremento staturale per il numero di mesi tra le due misurazioni: si ottiene così il valore corrispondente alla velocità di crescita in un mese. Tale valore va moltiplicato per 12. Ad esempio un bambino che è cresciuto di 6,4 cm in 8 mesi ha una velocità di crescita di 9,6 cm/anno ($6,4:8=0,8$; velocità di crescita in un mese; $0,8 \times 12 = 9,6$; velocità di crescita in un anno). La

velocità di crescita si esprime quindi in cm/anno, che possono essere trasformati mediante i grafici appositi in percentili e/o deviazioni standard. Il calcolo della velocità di crescita è assai importante perché (si veda sopra il punto 1 b) viene considerata nei criteri per la possibile prescrizione di OS. La velocità di crescita deve essere inferiore a 2 DS per un anno o a 1,5 DS per 2 anni consecutivi anche in assenza di bassa statura. Questi criteri permettono di selezionare i pazienti che hanno subito un arresto dell'accrescimento partendo da stature normali. Nei primi 2 anni di vita, in mancanza di standard di riferimento certi, è sufficiente valutare la diminuzione significativa della velocità di crescita che potrebbe essere rappresentata a livello del grafico della statura come il passaggio a valori di percentile/deviazione standard significativamente inferiori (riduzione di almeno 10 percentili o 0,5 DS in un anno).

Altre indicazioni ammesse

Viene considerata indicazione per l'avvio allo studio della secrezione dell'ormone della crescita quella dei pazienti affetti da malformazioni/tumori della regione ipotalamo-ipofisaria accertati neuroradiologicamente e i bambini/ragazzi con multipli deficit ipofisari. È prevista come indicato sopra la prescrizione a carico del SSN per la sindrome di Turner geneticamente dimostrata, il ritardo di crescita nell'insufficienza renale e la sindrome di Prader-Willi.

L'invio del paziente

I pazienti così individuati vanno inviati ai Centri specialistici che provvedono a effettuare i test per la valutazione della secrezione. In caso di normalità di questi viene effettuata la valutazione della secrezione spontanea notturna e dell'attività somatomedinica in accordo con le modalità riportate nella nota. Come si è detto sopra, la nuova nota 39 consente ai Centri che effettuano gli esami di richiedere l'autorizzazione al trattamento di-

rettamente alla Commissione Regionale di Controllo anche nei soggetti con alterazioni auxologiche compatibili con i criteri sopradetti, ma con normale secrezione di ormone della crescita.

Fino a quando continuare la terapia?

La nota afferma che il trattamento con OS biosintetico può essere effettuato fino al raggiungimento della statura definitiva e deve essere proseguito in età adulta nei pazienti in cui sia stato confermato un deficit permanente di GH, secondo i criteri applicabili in età adulta che sono indicati in altra parte della nota. Non sono precisati i criteri in base ai quali è opportuno interrompere la somministrazione, anche se viene delineato come limite il raggiungimento della statura adulta (di solito definito come velocità di crescita inferiore a 2 cm/anno) e viene indicata l'opportunità di proseguire il trattamento in età adulta nei casi di deficit severo (valore di GH, dopo test farmacologici standard, inferiore a 3 µg/L o inferiore a 9 µg/L dopo test massimali quale il test con GHRH + arginina).

La scelta di interrompere il trattamento prima del conseguimento dell'età adulta deve essere condivisa da paziente, famiglia, pediatra di famiglia e Centro prescrittore. In linea generale è opportuno porsi il problema di rivalutare le indicazioni e considerare la possibilità di interrompere il trattamento in presenza di significativi effetti collaterali o di eventi avversi o quando la velocità di crescita in trattamento sia al di sotto dei minimi standard previsti (inferiore a -1,5 DS=10° centile).

La bassa statura familiare o costituzionale

La nota ribadisce che l'OS NON deve essere somministrato nei soggetti con *bassa statura familiare* o *costituzionale* senza deficit di ormone della crescita. Si tratta di due categorie di bambini/ragazzi che costituiscono una parte importante del lavoro dei pediatri e degli endocrino-

logi. Il problema nasce quando questi bambini presentano un'altezza inferiore a 3 DS o una velocità di crescita inferiore a -2 DS anno o -1,5 DS in 2 anni consecutivi e quindi rientrano nella categoria di coloro da sottoporre a studio. Che fare in caso di normale secrezione di ormone della crescita? Gli endocrinologi hanno opinioni divergenti sulla opportunità di trattare o non trattare queste "varianti normali". Gli studi condotti su bambini trattati riportano un guadagno staturale medio complessivo di 3-5 cm, ma non sono del tutto noti i rischi e i benefici, a lungo termine, di iniezioni giornaliere di ormone sintetico [9]. Di certo è provato che questi bambini di bassa statura non presentano disturbi di adattamento sociale rispetto ai coetanei. Si deve perciò ritenere che queste persone con normale secrezione di GH, prima di essere sottoposti a trattamento, debbano essere sottoposti all'attenzione delle Commissioni Regionali per l'eventuale autorizzazione. Il problema resta aperto; la categoricità della nota sembra comunque un monito a cui fare riferimento.

Alcune raccomandazioni finali

La decisione di effettuare il trattamento può essere talvolta difficile per i problemi tecnici che spesso i Centri incontrano nell'accertare la diagnosi (i risultati dei test sono talvolta variabili e poco riproducibili). In questi casi il pediatra di famiglia non può essere estraneo alla scelta di iniziare il trattamento e neppure a quella di sospenderlo come a tutto il percorso terapeutico. Deve proporsi di partecipare a tutte le scelte che riguardano il bambino. Alla famiglia deve fornire informazioni in sintonia con quelle dal Centro per non creare confusione. Deve raccogliere le aspettative del paziente e della famiglia sui risultati attesi, di fronte al notevole impegno che il trattamento richiede. Deve conoscere i possibili effetti collaterali (*tabella 1*), segnalarli al Centro di riferimento per gli eventuali provvedimenti e perché l'evento sia annotato nel Registro. Gli effetti collaterali a breve termine sono

TABELLA 1: EFFETTI INDESIDERATI

- ▶ Artralgie
- ▶ Ipertensione endocranica benigna
- ▶ Cefalea
- ▶ Iperipertiroidismo
- ▶ Reazioni locali in sede di iniezione
- ▶ Lieve iperglicemia
- ▶ Mialgia
- ▶ Rash
- ▶ Epifisiolisi dell'anca
- ▶ Peggioramento della scoliosi

TABELLA 2: PAZIENTI IN TRATTAMENTO (REGISTRO REGIONE PIEMONTE 30.04.06)

Età: anni	Numero
0-2	17
2-4	38
4-6	68
6-8	75
8-10	130
10-12	146
12-14	112
14-16	35
16-18	10
>18	2
Totale	633

scarsi; quelli a lungo termine sono stati ipotizzati, ma non ancora pienamente documentati. Dovrebbe inoltre tener presente due dati, ancora non pubblicati, che derivano dal Registro Regionale Piemontese (*tabella 2*), relativi al numero dei casi diagnosticati e alle età in cui le diagnosi vengono fatte.

▶ I tassi di esposizione al trattamento risultano essere in Piemonte (ma probabilmente anche nel resto d'Italia) di circa 1:1000 nelle età fra 0 e 18 anni. Il numero di casi diagnosticati è quindi quasi doppio rispetto a quanto atteso dalla nota 39 (1:2000). Si pone il problema di una attenta riflessione sull'accuratezza diagnostica e sul dato epidemiologico, problema che a nostro parere coinvolge anche il PdF.

► Circa la metà dei soggetti in trattamento è stata diagnosticata in età compresa tra i 10 e i 13 anni e cioè probabilmente troppo tardi.

È perciò fondamentale il ruolo del pediatra che deve seguire attentamente la crescita del bambino fin dai primi anni di vita e sottoporre a indagini tutti quelli che presentano le alterazioni auxologiche riportate sopra. Per soddisfare questi compiti si dovrebbe:

- misurare gli assistiti con strumenti adeguati almeno una volta all'anno (ogni 6 mesi nei casi sospetti di bassa statura) al fine di ridurre il ritardo diagnostico nei casi bisognosi rGH;
- possedere e usare le nuove tabelle di crescita (statura e velocità di crescita per i due sessi) che riportano, oltre ai percentili, anche le deviazioni standard necessarie per interpretare il linguaggio espresso nella nota 39;
- accertare eventuali patologie croniche responsabili delle condizioni cliniche di ipostaturalità;
- inviare gli assistiti presso i Centri autorizzati alla prescrizione di OS, identificando chi presenta le caratteristiche clinico-auxologiche definite della nota 39;
- partecipare e collaborare con i Centri alla decisione di prescrivere il trattamento e supportare la famiglia durante il percorso terapeutico;
- riconoscere e segnalare gli effetti collaterali che possono verificarsi durante il trattamento;
- partecipare alla decisione di sospendere o continuare la terapia. ♦

* Si coglie l'occasione per segnalare che buona parte delle Regioni fino ad ora hanno disatteso la richiesta che viene esplicitamente riportata sulla G.U del 2004 Note AIFA sull'obbligo di attivazione del Registro Regionale e delle relative Commissioni. Questo ritardo impedisce di fatto l'applicazione, il rispetto delle corrette modalità applicative ed erogative di rGH.

** I grafici possono essere richiesti al seguente indirizzo: Dott. Roberto Lala, Endocrinologia Pediatrica, Ospedale Infantile Regina Margherita, Piazza Polonia 94, 10126, Torino; e-mail: info@malattie-rare.org

Bibliografia

- [1] Bernasconi S, Boscherini B, Cohen A, et al. Modifiche della prescrizione dell'ormone della crescita. Una proposta ACP. Quaderni acp 2004; 12:20-1.
- [2] American Association of Clinical Endocrinologist, AACE, clinical practice guidelines for growth hormone use in adults and children. Endocr Pract 1998;4:165-73.
- [3] Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: Summary statement of the GH research society. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:3990-3.
- [4] Guidelines for the use of growth hormone in children with short stature. A report by the Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. J Pediatr 1995;127:857-67.
- [5] Saggese G, et al. Diagnosis and treatment of growth hormone deficiency in children and adolescents: towards a consensus. Ten years after the availability of recombinant human Growth Hormone Workshop held in Pisa, Italy, 27-28 March 1998. Horm Res 1998;50:320-40.
- [6] Pena-Almazan S, et al. Growth characteristics of congenitally GH-deficient infants from birth to one year of age. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 5691-4.
- [7] Zadik Z, et al. The definition of a spontaneous Growth Hormone (GH) peak: studies in normally growing and GH-deficient children. J Clin Endocrinol Metab 1992;74:801-5.
- [8] Migliaretti G, Ravaglia A, Borracino A, et al. Pazienti pediatrici in trattamento con ormone somatotropo in Piemonte: primi dati del Registro Piemontese. Quaderni acp 2006;13:95-8.
- [9] Allen DB. Growth hormone therapy for short stature: is the benefit worth the burden? Pediatrics 2006;118:343-8.

LA MEDICINA BASATA SULLA NARRAZIONE: dalla riflessione all'applicazione pratica

Sala Convegni dell'Ordine dei Medici
via Caboto, 35 - Torino

Giovedì, 10 maggio 2007

Giornata seminariale aperta a medici di medicina generale, pediatri, medici ospedalieri e ambulatoriali.

La giornata, finalizzata a presentare e condividere con i partecipanti la conoscenza e l'esperienza che i relatori hanno sviluppato nell'uso della medicina narrativa, sarà dedicata nella sua prima parte alla presentazione e alla discussione delle riflessioni e proposte più recenti e significative in tale ambito.

Il pomeriggio sarà dedicato allo studio di un caso videoregistrato, e alla individuazione delle modalità di facilitazione e di uso efficace delle narrazioni del paziente in un contesto medico.

- ore 9,00 *Presentazione della giornata*
(M. Neirotti)
- ore 9,30 *Il medico e le storie: storia e sviluppi della medicina basata sulla narrazione* (G. Bert)
- ore 10,15 *Coordina G. Bert*
Dar senso alle storie: storie di pazienti ascoltate o inascoltate
Discutono: M. Gangemi, L. Aimetti, S. Biondani
- ore 11,45 *Narrare, cioè?*
Domande, provocazioni e riflessioni sulla medicina narrativa
Tavola rotonda e discussione fra i relatori e il pubblico
- ore 14,00 *La storia di... Un esempio di narrazione guidata.*
Verrà usata la ricostruzione filmata di un colloquio basato sulla narrazione
Commentano: G. Bert, M. Gangemi, S. Quadrino
- ore 15,00 *Il medico e la storia*
Lavori in gruppo sullo sviluppo di un colloquio basato sulla narrazione
- ore 16,00 *Discussione in plenaria*
Coordinano: G. Bert e S. Quadrino

**SEGRETERIA ORGANIZZATIVA
ISTITUTO CHANGE - TORINO**

Iscrizione **25 euro**

Numero massimo di partecipanti: **80**

INFO & ISCRIZIONE

change@ipsnet.it

tel. 011 6680706

fax 011 6695948