



Dalle..... LINEE GUIDA REGIONALI 2012 SULLA BASSA STATURA... al PDTA 2013

Patrizia Matarazzo

pmatarazzo@cittadellasalute.to.it

*Novità su GH, Tiroide e Diabete Mellito in età pediatrica:
dalla Regione Piemonte alla realtà di Cuneo - Sabato, 30 Novembre 2013*



PDTA: che cosa sono?



Sin dal 2007 la Regione Piemonte, attraverso l'ARESS, ha fornito le "Raccomandazioni per la costruzione dei Percorsi Diagnostico-Terapeutici-Assistenziali (PDTA) e per i Profili Integrati di Cura (PIC).

- La **linea guida** è un **insieme di raccomandazioni** sviluppate sistematicamente, sulla base di conoscenze continuamente aggiornate e valide, redatto allo scopo di rendere appropriato, e con un elevato standard di qualità, un comportamento desiderato.

Sono una **base di partenza per l'impostazione di comportamenti e modus operandi condivisi** in organizzazioni di ogni genere (sia private, sia pubbliche) nel campo sociale, politico, economico, aziendale, medico ecc. Prevalentemente non si tratta di procedure obbligatorie

- I **PDTA** rappresentano la **contestualizzazione di Linee Guida**, relative ad una patologia o problematica clinica, **nella specifica realtà organizzativa** di un'azienda sanitaria, tenute presenti le risorse ivi disponibili....I PDTA sono, in pratica, strumenti che **permettono all'azienda sanitaria di delineare**, rispetto ad una patologia o un problema clinico, **il miglior percorso praticabile all'interno della propria organizzazione**

- Quando un PDTA descrive il processo relativo a un problema di salute nella sua gestione sia territoriale sia ospedaliera è possibile parlare di **Profilo Integrato di Cura (PIC)**, **percorso orientato alla continuità, all'integrazione e alla completezza della presa in carico**.

PDТА: Perché si utilizzano?

- Modello assistenziale
 - basato su linee guida internazionali,
 - normative nazionali (Nota 39*) e
 - regionali (Registro e Commissione GH),
 - calato nella realtà locale
- Condivisione scelte diagnostiche e terapeutiche tra figure professionali diverse: endocrinologi, pediatri (di libera scelta, ospedalieri, universitari), farmacisti, statistici, medici di sanità pubblica, infermiere, associazioni
- Uniformità di scelte diagnostico-terapeutiche declinate sul paziente: **Cura della malattia (PDT)** e **Care (A)**
- Razionalizzazione delle risorse



*Determinazione 29 luglio 2010 (GU 18 novembre 2010, n. 270): modifica alla nota AIFA 39 di cui alla determinazione del 26 novembre 2009; Determina Regione Piemonte n. 97 del 13 febbraio 2012

PDТА: chi li utilizza?

- Regione:
 - programmazione sanitaria, farmacia territoriale
- Aziende Sanitarie
- Specialisti, Centri Prescrittori
- Pediatri di Libera Scelta
- Pazienti
 - PDТА è una guida per l'utente!

PDTA come Strumenti di Governo

Sviluppati per

identificare, misurare, analizzare
e migliorare i processi di cura
e gli esiti desiderati

Necessari per

definire gli standard assistenziali
e per verificare l'appropriatezza
dell'assistenza erogata.



Perché un PDTA della Bassa Statura?

Ragione clinica....

- La bassa statura può essere...
 - condizione parafisiologica non indicativa di patologia
 - epifenomeno di patologie importanti
 - (tumori ipofisari, sindromi congenite, malattie croniche)
 - indicatore di situazioni sociali di privazione psico-affettiva e nutrizionale
- La spesa sanitaria che ruota intorno a un bambino di bassa statura è rilevante

Bassa statura non è una diagnosi! E' un SEGNO CLINICO di:

BS idiopatica?

Malattie endocrine	Mal. genetiche sindromiche	Mal. croniche sistemiche/ loro esito	Cause nutrizionali /Sport	Cause psico-affettive-sociali	BS costituzionale familiare
GHD/Cushing /SAG/Pubertà precoce-tarda	Turner/Noonan/ PWS/displasie scheletriche...	DM/Celiachia/ Tumori/IRC	SGA/Anoressia /Agonismo		



Perché un PDTA della Bassa Statura?



Ragione economica....

- La bassa statura può essere...
 - condizione para-fisiologica non indicativa di patologia
 - epifenomeno di patologie importanti
 - (tumori ipofisari, sindromi congenite, malattie croniche)
 - indicatore di situazioni sociali di privazione psico-affettiva e nutrizionale
- La spesa sanitaria che ruota intorno a un bambino di bassa statura è rilevante:
 - Costi correlati con la diagnosi
 - Costi correlati con la terapia
 - Costi correlati con il follow-up

Stima dei Costi nella bassa statura

• Costi correlati con la diagnosi...

- Costi correlati con la terapia
- Costi correlati con il follow-up

.....(a carico del SSN e del paziente)

- visita: 14,65 € → (minimo 2 visite pre-diagnosi) ticket
- esami di screening della bassa statura → ~100€ ticket
- Day Hospital test da stimolo → 250 € (almeno 2 DH) al SSN
- RNM → 70 € ticket
- eventuali indagini di 3° livello ?....

Su una stima di circa4000 soggetti/anno → 800 mila€/aa ticket

Stima dei Costi nella bassa statura

- Costi correlati con la diagnosi
- Costi correlati con la terapia
- Costi correlati con il follow-up

Spesa per la somministrazione di rhGH
dati Servizi Farmaceutico Regione Piemonte 2000-2011
Andamento del costo medio/annuo per "un trattamento"



Stima dei Costi nella bassa statura

- Costi correlati con la diagnosi
- Costi correlati con la terapia
- **Costi correlati con il follow-up**

Follow-up dei pazienti in terapia

- 2 visite/anno → ~30 €
- esami ematochimici routinari ... → ~50€ ticket
- eventuali Day Hospital retesting → 250 €

Su una stima di circa700 soggetti/anno → 260 mila €/aa
(attualmente pz. Pediatrici in trattamento: 637 di cui 109 approvati dalla Commissione GH)

Perché un PDTA della Bassa Statura?

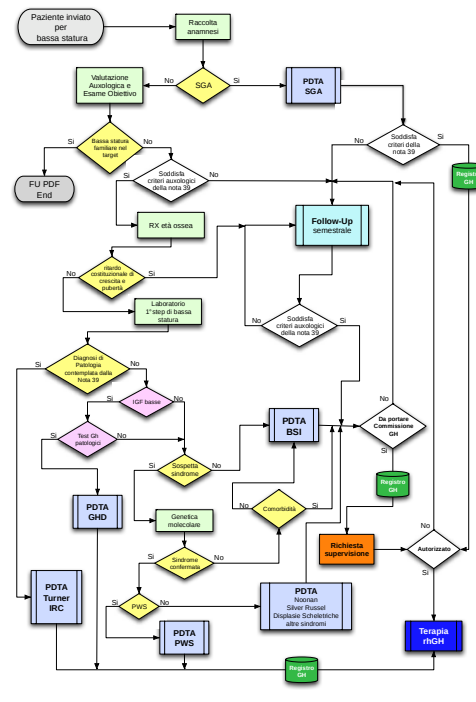
Ragione etica....

- La regione e la commissione regionale GH si occupano di allocazione ed appropriatezza.
- L'appropriatezza ha valore morale in sé (bene del singolo) ... indipendentemente dal costo (bene del singolo e della comunità)

PDТА
Bassa Statura
0-14 anni

Documento ampio

- identifica un paziente *tipo*
- affronta complessità e scelte del percorso di diagnosi, terapia e cura (assistenza)



PDТА
Bassa Statura
0-14 anni

Raccolta anamnesi

Periodo perinatale (gravidanza, parto, prima settimana di vita)

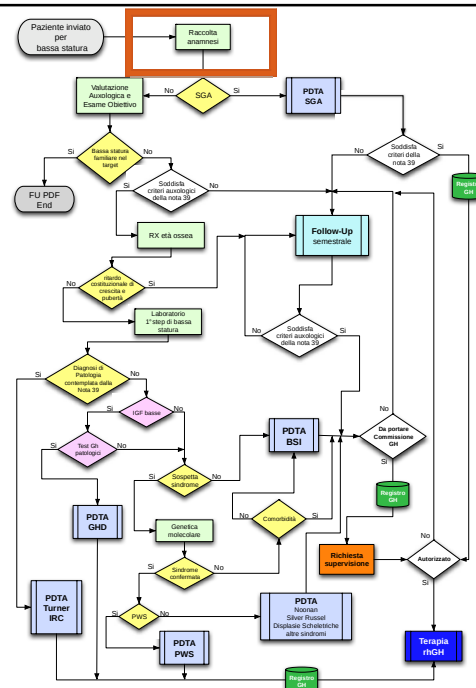
- data nascita
- sesso
- unico-genito o gemello
- tipo di gravidanza
 - (assunzione di farmaci a scopo terapeutico o di sostanze voluttuarie [fumo, alcol, droghe], malattie materne, FIVET)
- **settimane di gravidanza** → rif tabelle INES
- tipo di parto
- Indice di Apgar
- **Peso Neonatale**, → rif tabelle INES
- **Lunghezza Neonatale**, → rif tabelle INES
- Circonferenza Cranica
- Eventuali Problemi perinatali (terapie, incubatrice, malformazioni, eventi acuti, interventi chirurgici) • Cariotipo in gravidanza (se effettuato) → Turner

Periodo Postnatale (dalla II settimana di vita in poi)

- Alimentazione (tipologia allattamento, svezzamento, intolleranze, dieta, comportamento alimentare)
- Malattie croniche e/o genetiche note (patologie d'organo apparato)
- Deprivazione psico-affettiva (contesto sociale, etc)
- Bambino in adozione

Anamnesi familiare:

- **Altezza padre e madre** (quando possibile deve essere misurata)
- Epoca sviluppo puberale padre e madre.
- Valutazione della presenza di Basse Stature Familiari nei parenti di primo grado
- Malattie familiari note/ricorrenti/trasmissibili



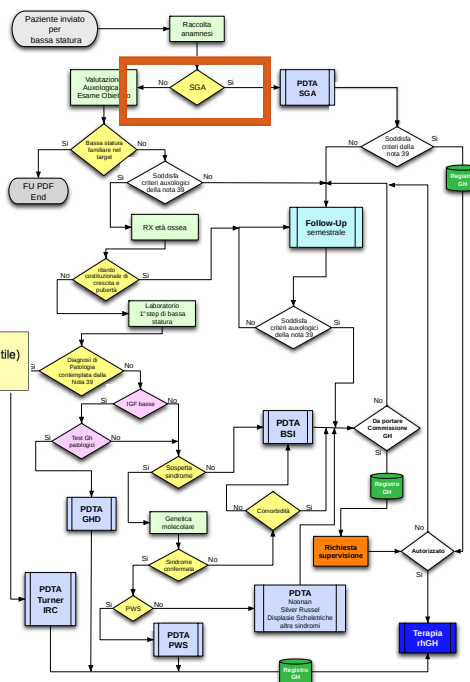


PDТА Bassa Statura 0-14 anni

Soggetto SGA

- lunghezza e/o peso alla nascita, nei nati singoli, uguale o inferiore a -2 DS (< 3° centile) per età gestazionale (→ rif. tabelle INES)

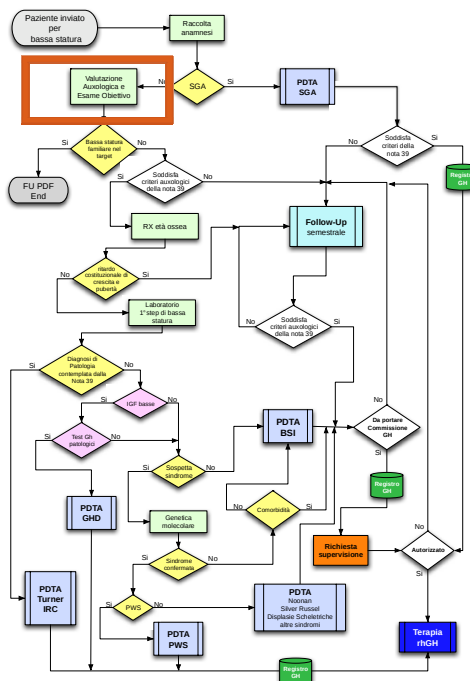
- nel caso di gemelli SGA, in assenza di tabelle specifiche, riferirsi al PDТА BSI



PDТА Bassa Statura 0-14 anni

Valutazione auxologica ed esame obiettivo

- Misura dell'altezza → rif curve di Tanner
- Misura del peso → rif curve di Tanner
 - valutazione del BMI → rif curve di Cole
- Valutazione proporzioni corporee:
 - misura statura seduta → rif curve Fredriks
 - valutazione rapporto StaturaSeduta/Altezza → rif curve Fredriks
 - misura apertura braccia → rif ...
 - misura circonferenza cranica → rif ...
- Valutazione stadi puberali → rif standard di Tanner
 - sviluppo mammario nelle femmine (B=breast)
 - volume testicolare nei maschi (G= genital, in ml) → orchidometro
- Prader
 - adrenarca (PH = pubic hair) in entrambi i sessi
- Valutazione eventuali dismorfismi somatici → rif Nicoletti Tafi "La valutazione Auxologica" (tab 7.1)
- Esame obiettivo generale completo

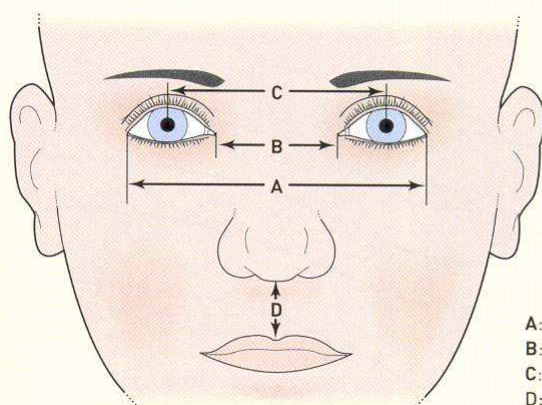




Standig height



Sitting height



- A: Outer-canthal measurement
- B: Inner-canthal measurement
- C: Interpupillary measurement
- D: Philtrum



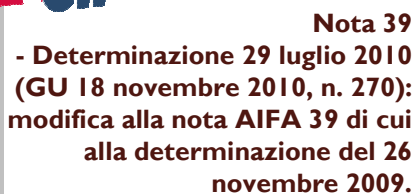
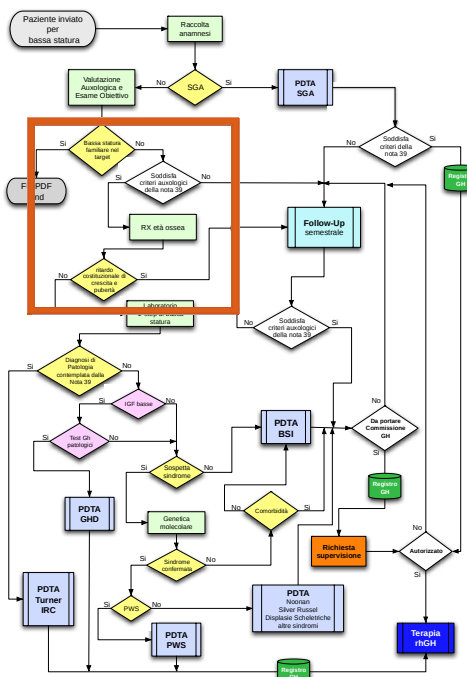
Soggetto di bassa statura (altezza < 2 DS $\rightarrow$ [rif Tanner](#)) ma con crescita compatibile con il proprio target genetico (medio-target genitoriale ± 2 DS $\rightarrow$ [rif Tanner](#))

H < -3 sds
H < -2 sds + HV < -1 sds / anno
HV < -2 sds / anno
HV < -1.5 sds / 2 anni

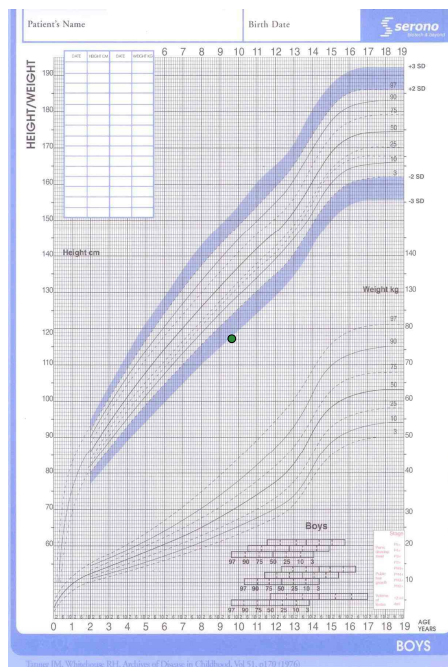
- Rx mano e polso sinistri -> valutazione età ossea (Greulich-Pyle o TW2 a seconda dell'esperienza del Centro)

- aggiungere Rx avambraccio bilaterale → rilevazione deformità di Madelung (rif Orphanet)

- Età Ossea ritardata di almeno 2 anni rispetto all'età cronologica,
- Storia familiare per ritardo puberale in almeno 1 dei genitori
- Ritardo puberale : nei maschi G1 a 13.5 anni; nelle femmine B1 a 13 anni → rif Tanner



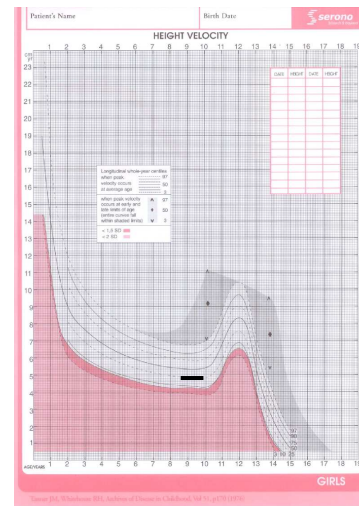
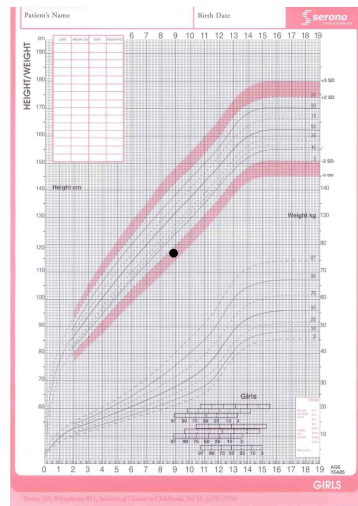
a) $statura < -3DS$



Età evolutiva

Parametri clinico – auxologici:

a) $\text{statura} < -2\text{DS}$ e $\text{velocità di crescita/anno} < -1\text{DS}$



PDТА
Bassa Statura
0-14 anni

Esami di laboratorio 1° step bassa statura:

SCREENING LABORATORISTICO GENERALE

- Ig A, Ab antiTransglutaminasi (TTGA), Ab antiEndomisio (EMA) → positivi per celiachia
- Creatinina, EGA, esame urine → positivi per tubulopatie o insufficienza renale
- Glicemia → positivo per ipoglicemie o altre malattie metaboliche
- Transaminasi → positivo per epatopatie
- Emocromo → positivo per anemie o altre malattie ematiche
- nelle femmine: cariotipo standard → positivo per Turner

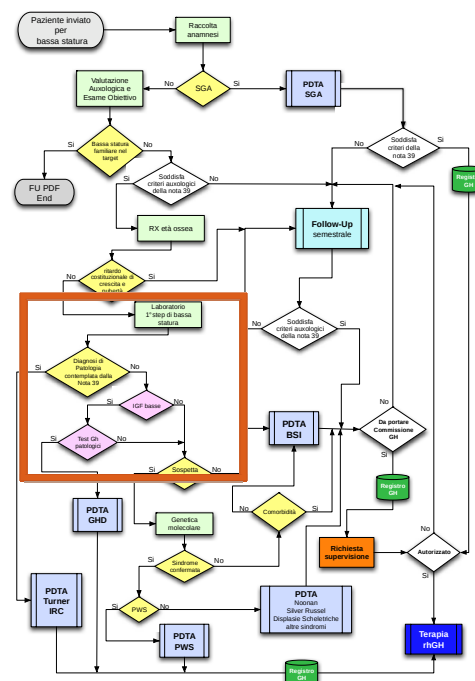
SCREENING ENDOCRINOLOGICO:

- in tutti i soggetti: FT4, TSH → positivo per ipotiroidismo
- solo nei soggetti bassi obesi: Cortisolo ore 8 + cortisolo libero urinario su urine 24 ore (BMI > 91° centile Cole) o con stigmate cushingoidi

Diagnosi di patologia

Condizioni:

- nessuna patologia
- Patologia cronica non endocrina (malattia celiaca, fibrosi cistica, etc)
- Patologia endocrina non correlata al GH (ipotiroidismo, sindrome di Cushing, etc)
- presenza di patologia correlata con la nota 39 → PDTA Turner, IRC



PDТА
Bassa Statura
0-14 anni

SCREENING LABORATORISTICO GENERALE

SCREENING LABORATORISTICO GENERALE

- Ig A, Ab antiTransglutaminasi (TTGA). Ab antiEndomisio (EMA) -> positivi per celiachia
- Creatinina, EGA, esame urine -> positivi per tubulopatie o insufficienza renale
- Glicemia -> positivo per ipoglicemie o altre malattie metaboliche
- Transaminasi -> positivo per epatopatie
- Emocromo -> positivo per anemie o altre malattie ematiche
- nelle femmine: cariotipo standard -> positivo per Turner

SCREENING ENDOCRINOLOGICO:

- in tutti i soggetti: FT4, TSH → positivo per ipotiroidismo
- solo nei soggetti bassi obesi: Cortisolo ore 8 + cortisolo libero urinario su urine 24 ore (BMI > 91° centile Cole) o con stimate cushingoidi

- in tutti i soggetti IGF

Diagnosi di patologia

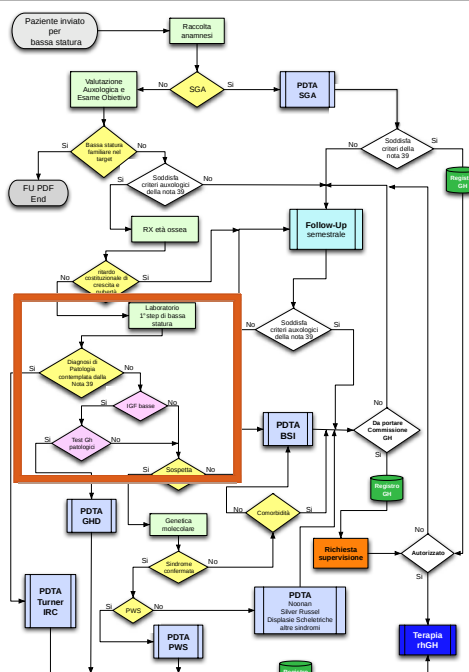
Diagnosi e Condizioni:

- nessuna patologia
- Patologia cronica non endocrina (malattia celiaca, fibrosi cistica, etc)
- Patologia endocrina non correlata al GH (ipotiroidismo, sindrome di Cushing, etc)

IGE Basse

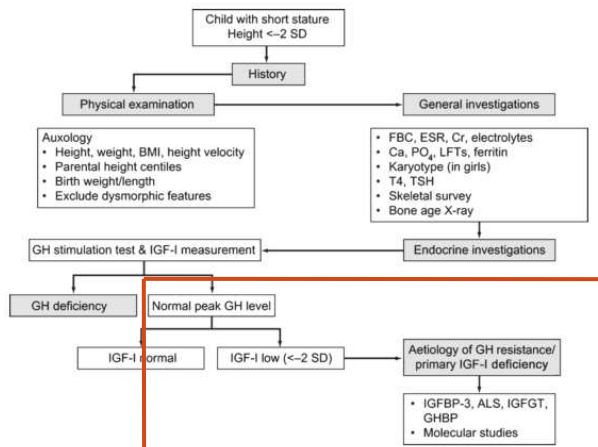
in assenza di valori ufficiali internazionali e date le diverse metodiche di laboratorio utilizzate, i valori di normalità si riferiscono a quelli del proprio Laboratorio di riferimento

Se IGF ridotte (comprese tra -2 sds e 0 sds) si procede con esecuzione del test da stimolo per il GH



PDТА
Bassa Statura
0-14 anni

??????



REVIEW ARTICLE

The continuum of growth hormone–IGF-I axis defects causing short stature: diagnostic and therapeutic challenges

Martin O. Savage*, Christine P. Burrent† and Ron G. Rosenfeld‡



REGIONE
PIEMONTE

Direzione SANITA'

DETERMINAZIONE NUMERO: 97

DEL: 13 FEB. 2012

Codice Direzione: DB2000

Codice Settore:

Legislatura: 9

Anno: 2012

Oggetto

Costituzione della Commissione regionale per la sorveglianza epidemiologica dei soggetti affetti da deficit di ormone somatotropo (GH) o della sua attività biologica.

Il Ministero della Sanità, con provvedimenti vari, ha inteso, fin dagli anni ottanta dettare rigide condizioni per la prescrizione e la somministrazione delle specialità medicinali a base di ormone somatotropo, al fine di evitare un uso incongruo o senza sufficienti garanzie di sicurezza.

Sin dal 1999 è stata, in Regione Piemonte, operativa una Commissione con compiti di sorveglianza epidemiologica e monitoraggio di appropriatezza dei trattamenti.

Negli anni la composizione della medesima è variata a seconda delle specifiche evenienze.



ITER DIAGNOSTICO DEL PAZIENTE CON DEFICIT PRIMARIO SEVERO DI IGF 1 Growth Hormone Insensitivity Syndrome(

CLASSIFICAZIONE

Gene defect	Growth	IGF/IGFBP-3/ALS	GHBP	Other
GH receptor	Birth size: →(↓) Height: ↓↓	IGF-I: very low IGFBP-3: very low ALS: very low	Usually low May be normal	Typical facial features Hypoglycemia
IGF-I	Birth size: ↓↓ Height: ↓↓	IGF-I: very low IGFBP-3: normal ALS: normal	Normal	Reduced HC Mental retardation Deafness
Stat-5b	Birth size: →(↓) Height: ↓↓	IGF-I: very low IGFBP-3: very low ALS: very low	Normal	Typical facial features Immune dysfunction Hyperprolactinemia
Acid labile subunit	Birth size: →(↓) Height: ↓	IGF-I: very low IGFBP-3: very low ALS: undetectable	Normal	Insulin resistance Delayed puberty

from: P. Backeljauw, Ped Endocr Rev 2010, 7 (S 1): 154-71



PDTA
Bassa Statura
0-14 anni

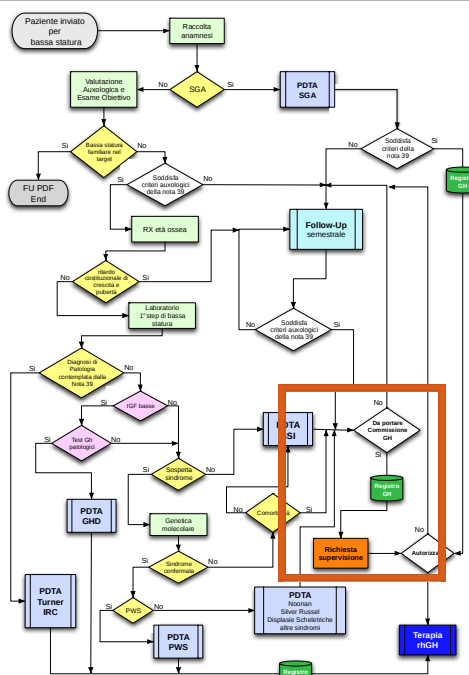
Da portare in Commissione GH

Soggetti che soddisfano i criteri auxologici della nota 39 e, alla fine del percorso diagnostico, risultano avere:

- **Bassa Statura Idiopatica**
(bassa statura armonica con esclusione di patologie note)
- **Sindromi Genetiche confermate**
- **basse statura in presenza di comorbidità**
- **SGA gemelli**

Complessivamente ...

Soggetti che non hanno controindicazioni al trattamento con rhGH • in cui la famiglia manifesta motivazione al trattamento

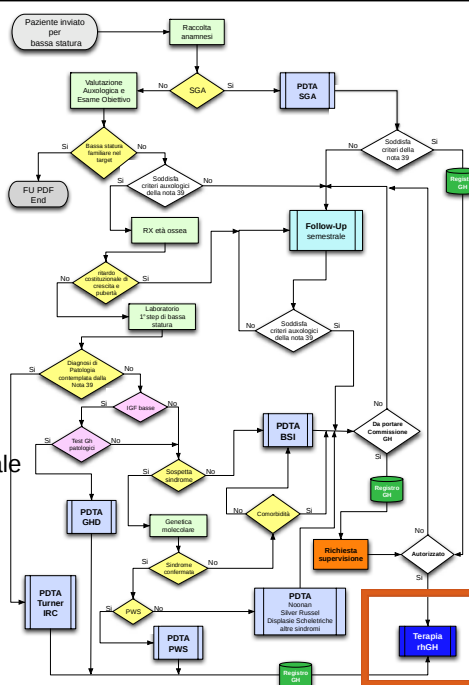


PDТА
Bassa Statura
0-14 anni

La scelta della terapia

Percorso

Diagnostico-**Terapeutico**-Assistenziale



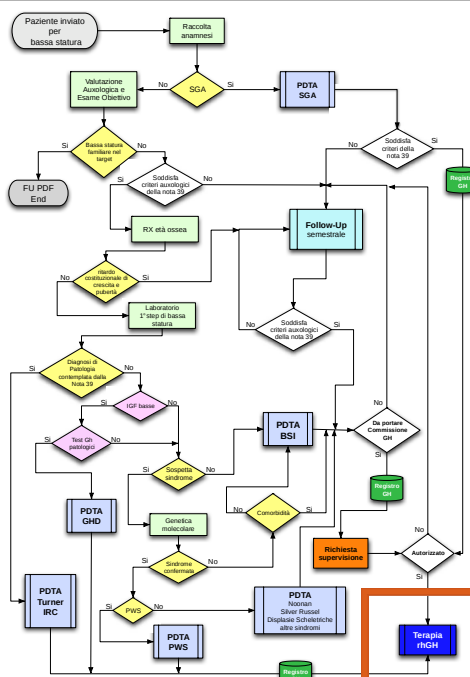


PDТА Bassa Statura 0-14 anni

La scelta della terapia con rhGH

il miglior farmaco

- per il paziente/famiglia
- per la ASL
- per la regione
- per l'azienda farmaceutica
- per il centro prescrittore



Anabolic steroids

IGF-I

In the United States, Japan, and Europe, IGF-I is approved for short stature with severe IGF deficiency associated with normal GH secretion (or GH insensitivity) (19).

In ISS children who do not respond to GH treatment, IGF-I therapy is a theoretical option; however, data are lacking regarding efficacy and safety in this population.

GnRH analogs (GnRHa)

Aromatase inhibitors

Aromatase inhibition may facilitate growth in the presence of androgens, whereas bone age advancement is slowed due to inhibition of estrogen production. An increase in predicted adult height has been shown in males with ISS (22), but adult height data are not available. There is insufficient evidence for its use in

Psychological counseling

Psychosocial interventions to support the adaptation process to short stature and to enhance personal resources for coping with stress experiences as well as social action to reduce prejudices are worthwhile to consider instead of or as an adjunct to hormone treatment (14). No data have been reported about the effect of such interventions.

The Role of GH Treatment Alternatives

Are There Specific Therapies for Various Patient Subtypes?

Consensus Statement on the Diagnosis and Treatment of Children with Idiopathic Short Stature: A Summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop

P. Cohen, A. D. Rogol, C. L. Deal, P. Saenger, E. O. Retter, J. L. Ross, S. D. Chernausek, M. O. Savage, and J. M. Wit on behalf of the 2007 ISS Consensus Workshop participants

PDTA Assistenziale...cosa significa?

Assistenza (al **P**aziente **D**urante il **T**rattamento)

1. verificare..

-**Efficacy** – dati di efficacia – Gruppo Registro (G. Migliaretti)

2. monitorare....

-**Safety** – a breve termine e a lungo termine

follow up clinico-metabolico annuale

sorveglianza rischio oncologico, cardiovascolare, di mortalità

SaGhE (S. Cianfarani)

segnalazione eventi avversi

3. Valutare e implementare...

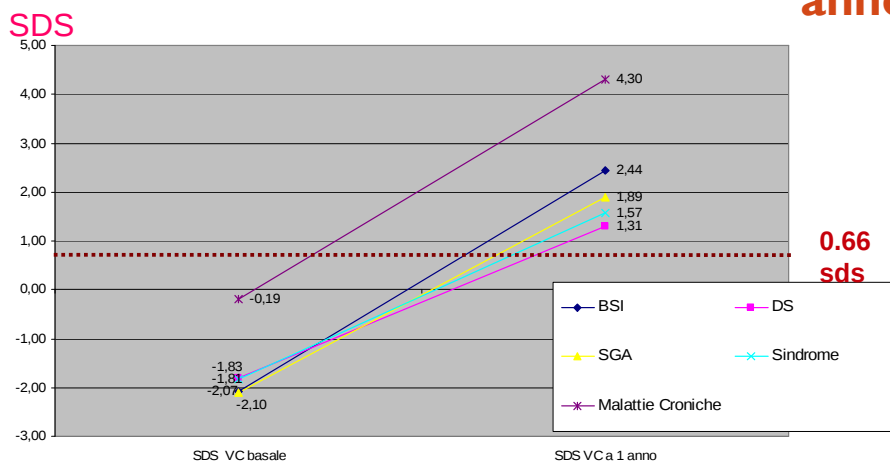
-Compliance

-Adherence

4. preparare e seguire...

-Transition – Gruppo Area Adulti (G. Aimaretti)

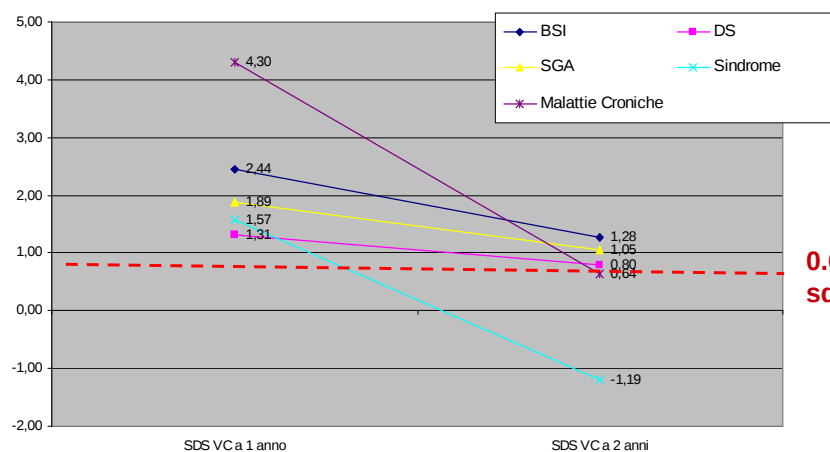
Variazione della media in SDS Velocità di crescita tra basale e 1 anno



144 soggetti

Variazione della media in SDS Velocità di crescita tra 1 e 2 anni

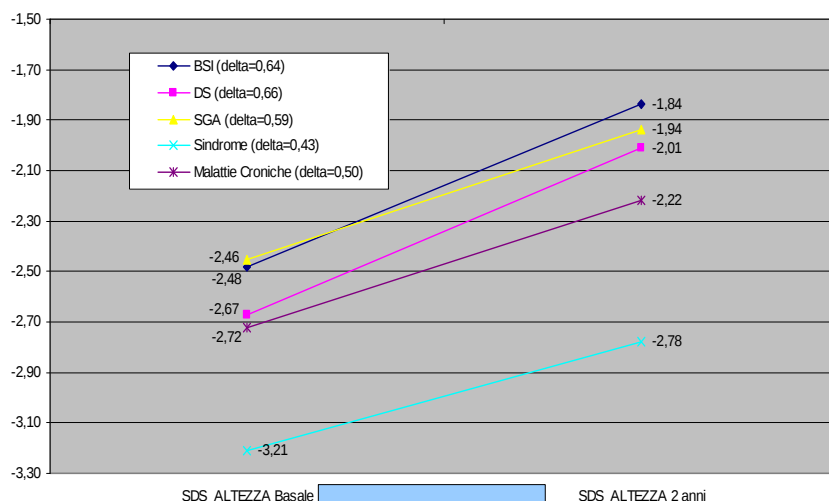
SDS



0.66
sds

116 soggetti

Variazione della media in SDS Altezza tra basale e 2 anni



116 soggetti

Assistenziale...cosa significa?

Assistenza (al **P**aziente **D**urante il **T**rattamento)

1. verificare..

-**Efficacy** – dati di efficacia – Gruppo Registro (G. Migliaretti)

2. monitorare....

-**Safety** – a breve termine e a lungo termine

follow up clinico-metabolico annuale

sorveglianza rischio oncologico, cardiovascolare, di mortalità

SaGhE (S. Cianfarani)

segnalazione eventi avversi

3. Valutare e implementare...

-**Compliance**

-**Adherence**

4. preparare e seguire...

-**Transition** – Gruppo Area Adulti (G. Aimaretti)

PDTA Vantaggi

- Vantaggi

- Centri Prescrittori: diffusione, **collaborazione** e approccio comune
- Prescrivibilità: nei **criteri di compilazione** del registro regionale, feedback tecnologico
- **Monitoraggio**/contenimento della spesa
- Monitoraggio **lavoro e impegno** della commissione

- Criticità (concettuali e tecniche)

- Evidenza Aree grigie:
 - IGF I: strumento di monitoraggio (safety/effectiveness)
 - dosaggi, valori di riferimento?
 - Test GH interpretazione test, quali valori di riferimento ?
 - interrogazione AIFA...
 - Definizione e condivisione criteri di efficacia terapeutica

- ...e aspetti in sospeso

- Rispondere a nuovi Bisogni:
 - Scelta di trattare/non trattare (con la famiglia)
 - Valutazione compliance/adherence
 - Coinvolgimento territorio PDL MMG

PDТА Conclusioni - I

- I PDТА come strumenti costruiti a partire dalla letteratura scientifica e ... sulla base delle risorse disponibili in Regione Piemonte ...attraverso riflessioni cliniche e metodologiche condivise
- I PDТА come Strumento di confronto al fine di definire una prassi condivisa e fruibile a livello nazionale

PDТА Conclusioni -2

- I PDТА sono uno strumento di lavoro di supporto al ragionamento medico e alla pratica clinica....che è molto più complessa e fatta anche di aspetti emozionali, di empatia, di esperienza, di intuito, di narrazione.....che nel PDТА non vengono contemplati.

Grazie per l'attenzione!