Cari colleghi,

vi presentiamo il nuovo numero degli Updates dalla Letteratura 2025 per il mese di maggio.

L'appuntamento mensile è focalizzato sulla selezione commentata degli articoli di recente pubblicazione di maggiore significato clinico, diagnostico e prognostico.

Questo mese la selezione è inerente a:

- Osso/ displasie scheletriche

- Patologie ipotalamo-ipofisarie

Buona lettura!

Un cordiale saluto

Le coordinatrici degli "Updates dalla Letteratura"

Dott.ssa A Di Sessa

Dott.ssa G. Patti

La Responsabile della Commissione Giovani

Prof.ssa Maria E. Street

UPDATES DALLA LETTERATURA- n 5/2025-

Osso e displasie scheletriche

Le pubblicazioni più rilevanti o di maggiore interesse degli ultimi sei mesi

A cura di Giuseppa Patti e Anastasia Ibba

Anastasia Ibba

SSD Endocrinologia Pediatrica e Centro Screening Neonatale, ASLCagliari

Giuseppa Patti

Clinica Pediatrica ed Endocrinologia, Istituto Giannina Gaslini, Università di Genova

X-Linked Hypophosphatemia Management in Children: An International Working Group Clinical Practice Guideline

Gestione dei pazienti pediatrici con ipofosfatasemia X-linked: Linee guida

J Clin Endocrinol Metab 2025 Feb 17:dgaf093. doi: 10.1210/clinem/dgaf093

PMID: 39960858 DOI: 10.1210/clinem/dgaf093

https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39960858/

Ali DS, Carpenter TO, Imel EA, Ward LM, Appelman-Dijkstra NM, Chaussain C, de Beur SMJ, Florenzano P, Abu Alrob H, Aldabagh R, Alexander RT, Alsarraf F, Beck-Nielsen SS, Biosse-Duplan M, Crowley RK, Dandurand K, Filler G, Friedlander L, Fukumoto S, Gagnon C, Goodyer P, Grasemann C, Grimbly C, Hussein S, Javaid MK, Khan S, Khan A, Lehman A, Lems WF, Lewiecki EM, McDonnell C, Mirza RD, Morgante E, Morrison A, Portale AA, Rao C, Rhee Y, Rush ET, Siggelkow H, Tetradis S, Tosi L, Guyatt G, Brandi ML, Khan AA.

1Division of Endocrinology and Metabolism, McMaster University, Canada.
2Departments of Pediatrics (Endocrinology), and Orthopaedics and Rehabilitation, Yale University School of Medicine, New Haven, CT, USA.
3Department of Medicine and Pediatrics, Endocrinology, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indiana, USA.
4Children's Hospital of Eastern Ontario, Department of Pediatrics, University of Ottawa, Ottawa, Ontario, Canada.
5Department of Internal Medicine, Division of Endocrinology, Center for Bone Quality, Leiden University Medical Center, Leiden, the Netherlands.
6Faculty of Dentistry, Université Paris Cité and APHP, Paris, France.
7University of Virginia School of Medicine, Charlottesville, VA, USA.
8Department of Endocrinology, School of Medicine Pontificia Universidad Católica de Chile.
9Department of Health Research Methods, Evidence, and Impact at McMaster University.
10Faculty of Dentistry, University of Toronto, Toronto, Canada.
11Faculty of Medicine & Dentistry, The University of Alberta, Edmonton, AB, Canada.
12Centre for Rare Diseases, Aarhus University Hospital, Aarhus, Denmark and Department for Clinical Research, Aarhus University, Aarhus, Denmark.
13Faculty of Dentistry, Université Paris Cité, Paris, France; Institut Imagine, INSERM 1163, Paris, France; APHP, Paris, France.
14Rare Disease Clinical Trial Network, University College Dublin, Ireland.
15Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Québec, Canada.
16Department of Pediatrics, Western University, London, Ontario, Canada.
17Tamaki-Aozora Hospital, Japan.
18Department of Medicine, Université Laval, Quebec City, Canada; CHU de Québec-Université Laval Research Centre, Quebec City, Canada.
19Research Institute of the McGill University Health Centre, Montreal, Canada.
20Department of Pediatrics, Division of Rare Diseases, Katholisches Klinikum Bochum and Ruhr-University Bochum, Bochum, Germany.
21Department of Pediatrics, University of Alberta, Edmonton, AB, Canada.
22Women and Children's Health Research Institute, Edmonton, AB, Canada.
23Nuffield Department of Orthopaedics, Rheumatology and Musculoskeletal Sciences, University of Oxford, Oxford, UK.

24University of Toronto; Bone research and Education Centre, ON, Canada.
25M.A.G.I.C. Clinic (Metabolics and Genetics in Canada), Calgary, AB, Canada.
26University of British Columbia; Adult Metabolic Diseases Clinic, Vancouver, BC, Canada.
27Department of Rheumatology, Amsterdam UMC, the Netherlands.
28New Mexico Clinical Research & Osteoporosis Center, Albuquerque, NM, USA.
29Department of Paediatric Endocrinology & Diabetes, Children's Health Ireland, Dublin, Ireland.
30Department of Paediatrics, School of Medicine, University of Dublin, Trinity College, Ireland.
31University of Waterloo, Waterloo, ON, Canada.
32Citadel Oral and Maxillofacial Surgery, Halifax, Nova Scotia,Canada.
33Department of Pediatrics, University of California, San Francisco, San Francisco, CA 94115, USA.
34Department of Rehabilitation Services, Yale-New Haven Childrens Hospital, New Haven, CT, USA.
35Endocrine Research Institute, Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea.
36Division of Clinical Genetics, Children's Mercy Kansas City, Kansas City, MO.
37Department of Pediatrics, University of Missouri-Kansas City School of Medicine, Kansas City, MO, USA.
38Department of Trauma, Orthopedics and Reconstructive Surgery, University Medical Center Goettingen, Goettingen, Germany.
39MVZ Endokrinologikum Goettingen, Goettingen, Germany.
40Division of Diagnostic and Surgical Sciences, UCLA School of Dentistry, Los Angeles, California, USA.
41George Washington University School of Medicine and Health Sciences, Washington, District of Columbia, United States.
42Department of Medicine, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada.
43MAGIC Evidence Ecosystem Foundation [www.magicevidence.org], Lovisenberggata 17C, 0456 Oslo, Norway.
44Vita-Salute San Raffaele University, Milan, Italy.

Si tratta di linee guida stilate da un gruppo di studio internazionale costituto da 50 esperti di ipofostatasemia X linked (XLH) che hanno tenuto 18 teleconferenze tra il 2023 e il 2024. Punti cardine affrontati durante questi incontri sono stati: diagnosi, la gestione e il follow-up di questi pazienti. Inoltre sono state condotte 2 revisioni della letteratura sull'efficacia del burosumab rispetto alla terapia convenzionale. Il livello delle raccomandazioni è stato valutato tramite il sistema GRADE. Inoltre sono state svolte delle reviews indipendenti sul ruolo della genetica nell'iter diagnostico di questi pazienti. Queste linee guida forniscono un aggiornamento sulle evidenze sulla diagnosi e gestione terapeutica dei pazienti con XLH e forniscono delle raccomandazioni pratiche per i vari specialisti coinvolti nella gestione di tale condizione.

International consensus guidelines on the implementation and monitoring of vosoritide therapy in individuals with achondroplasia

Nat Rev Endocrinol 2025 May;21(5):314-324. doi: 10.1038/s41574-024-01074-9.

https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39757323/

Savarirayan R, Hoover-Fong J, Ozono K, Backeljauw P, Cormier-Daire V, DeAndrade K, Ireland P, Irving M, Llerena Junior J, Maghnie M, Menzel M, Merchant N, Mohnike K, Iruretagoyena SN, Okada K, Fredwall SO.

1Murdoch Children's Research Institute, Royal Children's Hospital, Parkville, Victoria, Australia. ravi.savarirayan@mcri.edu.au.
2Greenberg Center for Skeletal Dysplasias, McKusick-Nathans Department of Genetic Medicine, Johns Hopkins University, Baltimore, MD, USA.
3Centre for Promoting Treatment of Intractable Diseases, ISEIKAI International General Hospital, Osaka, Japan.
4Cincinnati Children's Hospital Medical Center, University of Cincinnati College of Medicine, Cincinnati, OH, USA.
5Université Paris Cité, institut Imagine, Hôpital Necker Enfants maladies, Paris, France.
6The Little Legs Big Heart Foundation, West Palm Beach, FL, USA.
7Queensland Health, Brisbane, Queensland, Australia.
8Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, London, UK.
9Centro de Genética Médica, FIOCRUZ, Rio de Janeiro, Brazil.
10Paediatric Clinic, Endocrinology, University of Genova, Genova, Italy.
11Atlantic health system, Morristown, NJ, USA.
12Columbia University, New York, NY, USA.
13UT Southwestern Medical Center, Children's Health, Dallas, TX, USA.
14Children's Hospital, Magdeburg, Germany.
15Fundación ALPE Acondroplasia, Gijón, Spain.
16University of Tokyo, Tokyo, Japan.
17Sunnaas Rehabilitation Hospital, Nesodden, Norway.

Il vosoritide è il primo trattamento farmacologico di precisione per l'acondroplasia; è stato approvato per l'uso nel 2021, creando la necessità di linee guida per il trattamento a supporto del personale medico. Un gruppo collaborativo internazionale di esperti di spicco e rappresentanti dei pazienti è stato costituito per sviluppare questa Dichiarazione di Consenso. Il gruppo ha definito l'ambito e gli argomenti delle linee guida nel novembre 2023; le dichiarazioni delle linee guida sono state successivamente ratificate tramite la metodologia Delphi utilizzando una soglia di consenso predefinita. Questa Consensus fornisce raccomandazioni pratiche per tutto il percorso terapeutico, dall'inizio del trattamento con vosoritide, al monitoraggio, fino all'interruzione del trattamento e al monitoraggio continuo successivo allo stop terapia. Questa Dichiarazione di Consenso integra le linee guida di consenso già consolidate per la gestione e l'assistenza dei pazienti affetti da acondroplasia.

Oral Infigratinib Therapy in Children with Achondroplasia.

N Engl J Med. 2025 Feb 27;392(9):865-874. doi: 10.1056/NEJMoa2411790.

https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39555818/

Ravi Savarirayan , Josep Maria De Bergua , Paul Arundel , Jean Pierre Salles , Vrinda Saraff , Borja Delgado , Antonio Leiva-Gea , Helen McDevitt , Marc Nicolino , Massimiliano Rossi , Maria Salcedo , Valerie Cormier-Daire, Mars Skae , Peter Kannu , John Phillips, Paul Harmatz 15, Toby Candler 16, Dawn Hill 17, Elena Muslimova 17, Richard Weng 17, Yun Bai 17, Supriya Raj 1, Julie Hoover-Fong 18, Melita Irving 19, Daniela Rogoff17

1Murdoch Children's Research Institute, Melbourne, VIC, Australia.
2Hospital Vithas Vitoria, Vitoria-Gasteiz, Spain.
3Sheffield Children's NHS Foundation Trust, Sheffield, United Kingdom.
4Hôpital des Enfants-Toulouse, Toulouse, France.
5Birmingham Women's and Children's NHS Foundation Trust, Birmingham, United Kingdom.
6Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Malaga, Spain.
7NHS Greater Glasgow and Clyde, Glasgow, United Kingdom.
8Hôpital Femme Mère Enfant, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France.
9Hospital Universitario La Paz, Madrid.
10Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris.
11Manchester University NHS Foundation Trust, Manchester, United Kingdom.
12University of Alberta-Stollery Children's Hospital, Edmonton, Canada.
13Vanderbilt University Medical Center, Nashville.
14Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati.
15Benioff Children's Hospital Oakland, Oakland, CA.
16University Hospitals Bristol and Weston NHS Foundation Trust, Bristol, United Kingdom.
17BridgeBio Pharma, San Francisco.
18Johns Hopkins University, Baltimore.
19Guy's and St. Thomas' NHS Foundation Trust, London.

Importante studio di fase 2 volto a valutare l'efficacia e la sicurezza del Infigratinib in 72 bambini (3-11aa) affetti da acondroplasia. L'Infigratinib è un farmaco orale inibitore selettivo della tirosin-kinasi dei FGFR1-3. I pazienti hanno ricevuto Infigratinib una volta al giorno a dosaggi progressivi di 0.016 mg/kg (cohort 1), 0.032 mg/kg (cohort 2), 0.064 mg/kg (cohort 3), 0.128 mg/kg(cohort 4), e 0.25 mg/kg (cohort 5) per 18 mesi totali.

E' stato riportato un aumento dose-dipendente della velocità di crescita dopo i primi 6 mesi di terapia, e persistente fino ai 18 mesi. Tutti i soggetti hanno mostrato almeno un evento avverso non grave (54% lievi, 39% moderati), e nessun paziente ha necessitato la sospensione della terapia.
Per l'efficacia, la via di somministrazione orale e per il buon profilo di sicurezza è sicuramente un farmaco promettente per i piccoli pazienti affetti da acondroplasia.

Patologie Ipotalamo-Ipofisarie

Le pubblicazioni più rilevanti degli ultimi sei mesi

A cura di

Valentina Talarico
UOC Pediatria, AOU "R. Dulbecco", Catanzaro

Giorgia Pepe
UOC Pediatria, AOU Policlinico "G. Martino", Messina

The assessment of urinary sexual hormones within minipuberty and correlations with anthropometrics in a cohort of healthy term children

J Endocrinol Invest. 2025 Mar;48(3):731-742. doi: 10.1007/s40618-024-02493-1.
https://link.springer.com/article/10.1007/s40618-024-02493-1

Viola Trevisani1,2, Lucia Palandri2,3, Beatrice Righi4, Domenico Maione5, Lisa De Pasquale3, Enrico Tagliafico6, Chiarina Grisolia6, Mara Tagliazucchi6 , Barbara Predieri1, Lorenzo Iughetti1, Elena Righi3, Laura Lucaccioni1
1 Pediatric Unit, Department of Medical and Surgical Sciences of the Mothers, Children and Adults, University of Modena and Reggio Emilia, Policlinico di Modena, Via del Pozzo 71, Modena 41124, Italy
2 PhD program in Clinical and Experimental Medicine, University of Modena and Reggio Emilia, Modena, Italy
3 Department of Biomedical, Metabolic and Neural Sciences, University of Modena and Reggio Emilia, Modena, Italy
4 Department of Mother and Child, Azienda Unità Sanitaria Locale– IRCCS di Reggio Emilia, Reggio Emilia, Italy
5 Food Hygiene and Nutrition Service, Public Health Department, AUSL-IRCCS di Reggio Emilia, Reggio Emilia, Italy
6 Department of Laboratory Medicine and Pathology, Diagnostic Hematology and Clinical Genomics Laboratory, AOU/AUSL Modena, Modena, Italy

L’attivazione postnatale dell’asse ipotalamo-ipofisi-gonadi che caratterizza la minipubertà è stata finora indagata prevalentemente mediante dosaggio sierico ormonale.
Questo ampio studio longitudinale italiano ha il merito di aver studiato la minipubertà mediante un metodo affidabile, semplice e non invasivo, ovvero il dosaggio dei livelli urinari di gonadotropine ed ormoni sessuali, che sono stati analizzati in una coorte di 165 nati a termine sani, nei primi 6 mesi di vita. L’attivazione dell’asse ipotalamo-ipofisi-gonadi è stata quindi messa in correlazione con crescita lineare, distanza anogenitale (in entrami i sessi) e lunghezza del pene (nei maschi), registrati alla nascita, a 3 mesi ed a 6 mesi.

Inhibin B and AMH for Diagnosis of Hypogonadotropic Hypogonadism in Boys Under One Year of Age: A Case-Control Study.

J Clin Endocrinol Metab. 2025 Apr 7:dgaf219. doi: 10.1210/clinem/dgaf219.

https://academic.oup.com/jcem/advance-article/doi/10.1210/clinem/dgaf219/8107794

Tifenn Gueguen, Laetitia Martinerie, Sarah Castets, Vanessa Menut, Carine Villanueva, Anne Sophie Lambert, Kevin Perge, Natacha Bouhours-Nouet, Lucie Levaillant, Tristan Avril, Dominique Simon, Marc de Kerdanet, Najiba Lahlou, Sabine Baron, Rachel Reynaud, Marc Nicolino, Claire Bouvattier, Regis Coutant

1Department of Pediatric Endocrinology, University Hospital, Angers, France and Reference Center for Rare Pituitary Diseases, Angers, France.
2Pediatric Endocrinology Department, CHU Robert Debré, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Reference Center for Rare Disease CRMR de la Croissance et du Développement, Paris, France, & Université Paris Cité, Paris, France.
3Department of Pediatric Endocrinology, Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille, France, and Reference Center for Rare Pituitary Diseases.
4Department of Pediatric Endocrinology, University Hospital, Nantes, France.
5Department of Pediatric Endocrinology, Civil Hospices of Lyon, France, and Reference Center for rare endocrine diseases of growth and development.
6Pediatric Endocrinology Department, CHU Bicetre, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris Saclay University, Reference Center for Rare Disease CRMR Dev Gen, Le Kremlin Bicêtre, Paris, France.
7Department of Pediatric Endocrinology, University Hospital, Rennes, France.
8Department of Hormonology, BPR Specialized Analyses, 45700 Pannes, France.

Si tratta di uno studio caso controllo volto a valutare il valore predittivo dei livelli di inibina B (INHB) e di ormone antimulleriano (AMH) tra neonati maschi entro il primo anno di vita con micropene e/o criptorchidismo nella diagnosi di ipogonadismo ipogonadotropo congenito (CHH). I risultati ottenuti su 138 bambini hanno evidenziato come l'inibina B e/o l'AMH possono essere utilizzate per diagnosticare CHH nei bambini di età inferiore a 1 anno, anche al di fuori del periodo della mini-puberty. In particolate gli ormoni più discriminanti sono stati l'INHB tra 1 e 4 giorni, e l'INHB e l'AMH dopo 180 giorni. Vengono altresì definiti i cut-off con maggiore sensibilità e specificità per questi ormoni.
La puntuale ed attenta valutazione di questi parametri ha un ruolo chiave nella diagnosi e nel miglioramento della gestione del paziente

Phenotype and genotype of 23 patients with hypopituitarism and pathogenic GLI2 variants

Eur J Endocrinol. 2025 Feb 1;192(2):110-118. doi: 10.1093/ejendo/lvaf015.

https://academic.oup.com/ejendo/article-abstract/192/2/110/8010719

Karine Aouchiche1,2, Camille Charmensat1, Pertuit Morgane3, Cécile Teinturier4, Patricia Bretones5, Aude Brac de la Perriere6, Valérie Layet7, Natacha Bouhours-Nouet8, Marie-Christine Vantyghem9, Elsa Haine10, Marie-Laure Nunes-Sanchez11, Odile Camard12, Sabine Baron13, Frederic Castinetti 14, Anne Barlier14,15, Thierry Brue14, Rachel Reynaud 1,2, Alexandru Saveanu15; Genhypopit Network

1Department of Pediatrics Endocrinology, CHU Timone Enfants, Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille (APHM), 13385 Marseille, France.
2Aix Marseille University, INSERM, MMG, UMR 1251, 13385 Marseille, France.
3Laboratory of Molecular Biology GEnOPé, Assistance-Publique des Hôpitaux de Marseille (AP-HM), Hôpital de la Timone, 13385 Marseille, France.
4Department of Pediatric Endocrinology and Diabetes, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), Endocrinology and Diabetes for Children, Bicêtre Paris Sud Hospital (HUPS), 94270 Le Kremlin-Bicêtre, Val-de-Marne, France.
5Department of Pediatric Endocrinology, Hopital Mère Enfant, Hospices Civils de Lyon (HCL), 69500 Bron, France.
6Department of Endocrinology, Groupement Hospitalier Est, Hospices Civils de Lyon (HCL), 69500 Bron, France.
7Department of Genetics, Havre's Hospital, 76600 Le Havre, France.
8Department of Pediatric Endocrinology and Diabetology, University Hospital of Angers, 49933 Angers, France.
9Department of Endocrinology, Diabetology, Metabolism, University Hospital of Lille, 59037 Lille, France.
10Department of Pediatrics, University Hospital of Nice-Lenval Hospital, 06200 Nice, France.
11Department Endocrinology, University Hospital of Bordeaux, 33604 Pessac, France.
12Department of Pediatrics, Niort Hospital, 79021 Niort, France.
13Department of Pediatric Endocrinology and Diabetology, University Hospital of Nantes, 44093 Nantes, France.
14Department of Endocrinology, APHM, Aix Marseille Univ, INSERM, MMG, MarMaRa Institute, UMR 1251, La Conception University Hospital, 13385 Marseille, France.
15Laboratory of Molécular Biology GenOpé, APHM, Aix Marseille Univ, INSERM, MMG, IUMR 1251, La Timone University Hospital, 13385 Marseille, France.

L’obiettivo di questo studio è stato quello di analizzare il fenotipo e il genotipo di pazienti con ipopituitarismo congenito (CH) e varianti patogenetiche di GLI2.
In questa ampia coorte multicentrica internazionale (circa 717 casi indice), GLI2 è stata la causa genetica più frequentemente identificata di CH sindromico (68% dei casi), costantemente associato a sindrome da interruzione del peduncolo ipofisario o manifestazioni cliniche extrapituitarie, come polidattilia, disturbi neurocognitivi, anomalie cardiache e renali.
Sono necessari ulteriori studi su questi pazienti e familiari per ottenere una comprensione più dettagliata degli effetti delle varianti di GLI2, ed una più precisa correlazione genotipo-fenotipo.