

Cari colleghi,

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

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:

- Surrene
- Omeostasi del sodio

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 3/2025

Surrene

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

A cura di Egidio Candela e Sara Ciccone



Sara Ciccone

Sant'Orsola

*Pediatria - Ospedale M. Bufalini – Cesena
Endocrino-Metaboliche*



Egidio Candela

IRCCS AOU di Bologna - Policlinico

U.O. Pediatria Programma di Malattie

Development of 24-Hour Rhythms in Cortisol Secretion Across Infancy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Participant Data

J Clin Endocrinol Metab. 2025 Jan 21;110(2):e515-e524. doi: 10.1210/clinem/dgae590.

<https://academic.oup.com/jcem/article/110/2/e515/7745047?login=false>

Laura Kervezee¹, Michelle Romijn^{2,3}, Kirsten N G van de Weijer², Britney S J Chen², George L Burchell⁴, Marieke S Tollenaar⁵, Marcela Tamayo-Ortiz⁶, Lauren E Philbrook^{7,8}, Carolina de Weerth⁹, Yang Cao^{10,11}, Joost Rotteveel¹¹, Rina D Eiden¹², Rima Azar¹³, Nicole R Bush¹⁴, Adina

Chis^{15 16}, Grazyna Kmita^{17 18}, Melissa W Clearfield¹⁹, Roseriet Beijers^{20 21}, Michael Gröschl²², Stefan A Wudy²³, Andries Kalsbeek^{24 25 26 27 28}, Evalotte Mörelius^{29 30}, Martijn J J Finken^{2 3}

¹Group of Circadian Medicine, Department of Cell and Chemical Biology, Leiden University Medical Center, 2333 ZC Leiden, The Netherlands.

²Department of Pediatric Endocrinology, Emma Children's Hospital, Amsterdam UMC, 1105 AZ Amsterdam, The Netherlands.

³Amsterdam Reproduction & Development Research Institute, 1105 AZ Amsterdam, The Netherlands.

⁴Medical Library, Vrije Universiteit Amsterdam, 1081 HV Amsterdam, The Netherlands.

⁵Department of Clinical Psychology, Institute of Psychology, Leiden University, 2333 AK Leiden, The Netherlands.

⁶Department of Environmental Health Sciences, Columbia Center for Children's Environmental Health, Columbia University Mailman School of Public Health, New York, NY 10032, USA.

⁷Department of Psychological and Brain Sciences, Colgate University, Hamilton, NY 13346, USA.

⁸Department of Human Development and Family Studies, The Pennsylvania State University, University Park, PA 16802, USA.

⁹Radboud University Medical Centre, Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour, 6525 EN Nijmegen, The Netherlands.

¹⁰Clinical Epidemiology and Biostatistics, Department of Medical Sciences, Faculty of Medicine and Health, Örebro University, Örebro 70185, Sweden.

¹¹Unit of Integrative Epidemiology, Institute of Environmental Medicine, Karolinska Institute, Stockholm 17177, Sweden.

¹²Department of Psychology and the Social Science Research Institute, The Pennsylvania State University, University Park, PA 16801, USA.

¹³Psychobiology of Stress & Health Lab, Psychology Department, Mount Allison University, New Brunswick, E4L 1C7, Canada.

¹⁴Departments of Psychiatry and Pediatrics, University of California, San Francisco (UCSF), San Francisco, CA 94158, USA.

¹⁵Department of Molecular Sciences, "Iuliu Hațieganu" University of Medicine and Pharmacy, 400349 Cluj-Napoca, Romania.

¹⁶Cognitive Neuroscience Laboratory, Babes-Bolyai University, 400294 Cluj-Napoca, Romania.

¹⁷Department of Clinical Psychology of Child and Family, Faculty of Psychology, University of Warsaw, 00-183 Warsaw, Poland.

¹⁸Department of Early Psychological Intervention, Institute of Mother and Child, 01-211 Warsaw, Poland.

¹⁹Department of Psychology, Whitman College, Walla Walla, WA 99362, USA.

²⁰Department of Developmental Psychology, Behavioral Science Institute, Radboud University, 6500 HB Nijmegen, The Netherlands.

²¹Department of Cognitive Neuroscience, Donders Institute for Brain, Cognition and Behavior, Radboud University Medical Center, 6500 HB Nijmegen, The Netherlands.

²²Celerion Switzerland AG, 8320 Fehraltorf, Switzerland.

²³Paediatric Endocrinology & Diabetology, Center of Child and Adolescent Medicine, Justus Liebig University, D-35392 Giessen, Germany.

²⁴Department of Endocrinology and Metabolism, Amsterdam UMC, University of Amsterdam, 1105 AZ Amsterdam, The Netherlands.

²⁵Netherlands Institute for Neuroscience (NIN), an Institute of the Royal Netherlands Academy of Arts and Sciences (KNAW), 1105 BA Amsterdam, The Netherlands.

²⁶Laboratory of Endocrinology, Department of Laboratory Medicine, Amsterdam UMC, University of Amsterdam, 1105 AZ Amsterdam, The Netherlands.

²⁷Amsterdam Gastroenterology Endocrinology Metabolism, Endocrinology, Metabolism and Nutrition, 1105 AZ Amsterdam, The Netherlands.

²⁸Amsterdam Neuroscience, Cellular and Molecular Mechanisms, 1105 AZ Amsterdam, The Netherlands.

²⁹Department of Health, Medicine and Caring Sciences, Linköping University, 58185 Linköping, Sweden.

³⁰School of Nursing and Midwifery, Edith Cowan University, Joondalup, WA 6027, Australia.

Si tratta di una metanalisi molto interessante sulla formazione del ritmo circadiano nel primo anno di vita a partire dalle concentrazioni spontanee di cortisolo salivare in un numero molto ampio di soggetti sani (17.079 misurazioni in 1904 bambini). I dati precedenti collocavano la formazione del ritmo circadiano tra le 2 settimane e i 9 mesi di vita. Il presente lavoro conferma le osservazioni precedenti caratterizzando in modo più preciso la traiettoria di sviluppo del ritmo circadiano e

creando dati normativi utili nella pratica clinica. Gli autori, infatti, dimostrano come il rapporto tra cortisolo mattutino (ore 6-12) e serale (ore 18-00), aumenti progressivamente dalla nascita stabilizzandosi tra i 6 e i 9 mesi (1.7 vs 3.7, $p<.0001$). La conoscenza della fisiologia può essere particolarmente utile nella gestione dei lattanti con iperplasia surrenalica congenita allo scopo di evitare un *overtreatment*. Nella pratica clinica, i neonati attualmente ricevono 3-4 dosi fisse di idrocortisone al giorno per passare tra i 6 e i 12 mesi a uno schema sostitutivo simile all'adulto. Alla luce dello studio, la dose mattutina di idrocortisone dovrebbe quindi essere gradualmente aumentata fino a rappresentare il doppio delle dosi pomeridiana e serale a partire dai 6 mesi di età.

Approach to the Child and Adolescent With Adrenal Insufficiency

J Clin Endocrinol Metab. 2025 Feb 18;110(3):863-872. doi: 10.1210/clinem/dgae564.

<https://academic.oup.com/jcem/article/110/3/863/7735410?login=false>

Giuseppa Patti^{1,2}, Alice Zucconi^{1,2}, Simona Matarese^{1,2}, Caterina Tedesco¹, Marta Panciroli^{1,2}, Flavia Napoli¹, Natascia Di Iorgi^{1,2}, Mohamad Maghnie^{1,2}

¹Department of Pediatrics, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genoa 16100, Italy.

²Department of Neuroscience, Rehabilitation, Ophthalmology, Genetics, Maternal and Child Health, University of Genova, Genoa 16100, Italy.

Partendo da 3 casi clinici esemplari (iperplasia surrenalica congenita in forma classica e non classica, panipopituitarismo), questa review italiana si configura come un utile supporto nella non sempre facile gestione dell'insufficienza surrenalica in età pediatrica. Vengono analizzati i punti critici nell'approccio diagnostico-terapeutico all'iposurrenalismo in età pediatrica e adolescenziale con messaggi chiari e suggerimenti pratici offrendo una visione aggiornata e completa su vecchi, nuovi e nuovissimi farmaci in uso e in studio, fino alla terapia genica. Tra gli altri spunti più interessanti, occorre segnalare la conferma di efficacia e sicurezza della terapia con i granuli di idrocortisone (Infacort), il suggerimento di valutare uno switch a idrocortisone a rilascio modificato (Chronocort) negli adolescenti con iperplasia surrenalica congenita e scarsa aderenza o irregolarità mestruali e i dati tuttora controversi sull'utilizzo di inibitori delle aromatasi e antiandrogeni per migliorare la statura nell'iperplasia surrenalica congenita. Ad oggi, infatti, entrambi rappresentano due promettenti opzioni terapeutiche aggiuntive, sebbene le evidenze siano limitate e il loro uso sia *off-label* e gravato dal possibile rischio di epatotossicità e teratogenicità.

Anastrozole Improves Height Outcomes in Growing Children With Congenital Adrenal Hyperplasia Due to 21-hydroxylase Deficiency

J Clin Endocrinol Metab. 2024 Nov 4:dgae771. doi: 10.1210/clinem/dgae771.

<https://academic.oup.com/jcem/advance-article/doi/10.1210/clinem/dgae771/7874418?login=false>

Heba Al-Rayess,^{1,*} Rebecca Wiersma,^{2,*} Lindsey Elizabeth Turner,³ Elise Palzer,³ Yesica Mercado Munoz,¹ and Kyriakie Sarafoglou^{1,4}

¹Division of Pediatric Endocrinology, University of Minnesota Medical School, Minneapolis, MN 55454, USA

²Department of Pediatrics, University of Minnesota Medical School, Minneapolis, MN 55454, USA

³Division of Biostatistics and Health Data Science, University of Minnesota School of Public Health, Minneapolis, MN 55455, USA

⁴Department of Experimental and Clinical Pharmacology, University of Minnesota College of Pharmacy, Minneapolis, MN 55455, USA

*Shared first authorship

Questo studio retrospettivo americano ha analizzato per la prima volta i dati di 60 bambini (età media alla diagnosi 2.1 anni) con iperplasia surrenalica congenita (CAH) da deficit di 21-idrossilasi (26 femmine; 52 con forma classica, 8 non classica) trattati con 1 mg/die di anastrozolo, valutando nel corso di 8 anni lo Z-score dell'età ossea, l'altezza predetta in età adulta e l'altezza corretta per età ossea. I risultati hanno mostrato rispettivamente una riduzione progressiva dello Z-score dell'età ossea ed un miglioramento e dello Z-score dell'altezza predetta e corretta per età ossea statisticamente significativi a 4 e 6 anni. Non sono emerse variazioni significative nella dose media giornaliera di idrocortisone prima e durante il trattamento né sono stati riportati sintomi correlati all'eccesso di androgeni.

Considerata la mancanza di evidenze robuste sull'attuale uso *off-label* degli inibitori dell'aromatasi nei bambini affetti da CAH con bassa statura ed età ossea avanzata, lo studio rafforza ed amplia le conoscenze in tale campo. Infatti, i risultati suggeriscono che l'anastrozolo rallenta la maturazione ossea e migliora gli *outcomes* di crescita, prospettando un possibile ruolo come terapia aggiuntiva nei bambini con CAH ed età ossea avanzata.

Omeostasi del sodio

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

A cura di Ilaria Polenzani



Ilaria Polenzani
Università di Ferrara

Insulin-Induced Copeptin Response in Children and Adolescents to Diagnose Arginine Vasopressin Deficiency

Horm Res Paediatr. 2024 Sep 18:1-8. doi: 10.1159/000541330

<https://karger.com/hrp/article-abstract/doi/10.1159/000541330/913468/Insulin-Induced-Copeptin-Response-in-Children-and?redirectedFrom=fulltext>

Sebastian Gippert ¹, Maik Brune ², Daniela Choukair ¹, Markus Bettendorf ¹

¹Division of Paediatric Endocrinology and Diabetes, Department of Paediatrics I, Medical Faculty Heidelberg, Heidelberg University, Heidelberg, Germany.

²Division of Endocrinology, Diabetes, Metabolic Diseases and Clinical Chemistry, Central Laboratory, Medical Faculty Heidelberg, Heidelberg University, Heidelberg, Germany.

Questo studio monocentrico retrospettivo condotto su 25 pazienti con diagnosi di deficit di arginina vasopressina (AVD) (precedentemente noto come diabete insipido centrale) e 43 controlli non appaiati con poliuria-polidipsia amplia le conoscenze in tema di diagnosi di AVD in età pediatrica. I risultati, infatti, suggeriscono un possibile ruolo della copeptina quale marker diagnostico con buona sensibilità e specificità. Nonostante siano necessari ulteriori studi su casistiche più ampie ed

adeguatamente matchate per definire e validare l'uso nella pratica clinica di questo potenziale marker, tali dati offrono un interessante spunto nell'ambito della già complessa diagnosi di AVD.

Oxytocin and the Role of Fluid Restriction in MDMA-Induced Hyponatremia: A Secondary Analysis of 4 Randomized Clinical Trials.

JAMA Netw Open. 2024 Nov 4;7(11):e2445278. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.45278.

<https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2826211>

Atila C, Straumann I, Vizeli P, Beck J, Monnerat S, Holze F, Liechti ME, Christ-Crain M.

Cihan Atila^{1, 2}, Isabelle Straumann^{2, 3}, Patrick Vizeli^{2, 3}, Julia Beck^{1, 2}, Sophie Monnerat^{1, 2}, Friederike Holze^{2, 3}, Matthias E Liechti^{2, 3}, Mirjam Christ-Crain^{1, 2}

¹Department of Endocrinology, Diabetology and Metabolism, University Hospital Basel, Basel, Switzerland.

²Department of Clinical Research, University of Basel, University Hospital Basel, Basel, Switzerland.

³Division of Clinical Pharmacology and Toxicology, University Hospital Basel, Basel, Switzerland.

L'uso della 3,4-metilenediossimetanfetamina (MDMA, o ecstasy) quale potenziale opzione terapeutica per il disturbo post-traumatico da stress è in fase di studio. Tra i possibili effetti collaterali, potenzialmente fatali, viene descritta un'iponatremia acuta anche dopo singola dose.

L'ipotesi fisiopatologica attualmente accreditata rimanda al rilascio di vasopressina, responsabile di una sindrome da secrezione inappropriata di vasopressina (SIADH) con un aumento della sete che determina polidipsia e intossicazione da acqua.

Quest'analisi secondaria *ad hoc* di 4 studi clinici randomizzati ha evidenziato un'alta incidenza di iponatremia acuta (31%) in risposta ad una dose singola di MDMA che potrebbe essere positivamente modulata dalla restrizione idrica. Un aspetto interessante è rappresentato dalla dimostrazione di una correlazione negativa della sodiemia coi livelli di ossitocina ma non con quelli di copeptina. Ciò suggerisce come l'ossitocina possa mimare l'effetto della vasopressina a livello renale grazie a una somiglianza strutturale, aprendo così nuovi scenari in campo fisiopatologico che, se confermati in studi futuri, avranno importanti implicazioni nella pratica clinica.

Hypo- and Hypernatremia in Extremely Low Birth Weight Infants in the First 10 Days of Life: A Review

Children (Basel). 2025 Feb 13;12(2):231. doi: 10.3390/children12020231.

<https://www.mdpi.com/3181686>

Myrna Pace^{1,†}, Stijn van Sas^{1,†}, Thomas Salaets², Annouschka Laenen³, Anke Raaijmakers^{4,5} and Karel Allegaert^{6,7,8,*}

1.Faculty of Medicine, KU Leuven, 3000 Leuven, Belgium; myrna.pace@student.kuleuven.be (M.P.); stijn.vansas@student.kuleuven.be (S.v.S.)

2.Pediatric Cardiology, University Hospitals, 3000 Leuven, Belgium; thomas.l.salaets@uzleuven.be

3.Leuven Biostatistics and Statistical Bioinformatics Center (L-BioStat), KU Leuven, 3000 Leuven, Belgium; annouschka.laenen@kuleuven.be

4.Department of Paediatric Nephrology, Sydney Children's Hospital Randwick, Sydney Children's Hospital Network, Randwick, NSW 2031, Australia; anke.raaijmakers@health.nsw.gov.au

5.School of Women's and Children's Health, Randwick Clinical Campus, University of New South Wales, Randwick, NSW 2033, Australia

6.Department of Development and Regeneration, KU Leuven, 3000 Leuven, Belgium

7.Department of Pharmaceutical and Pharmacological Sciences, KU Leuven, 3000 Leuven, Belgium

8.Department of Hospital Pharmacy, Erasmus MC, 3000 Rotterdam, The Netherlands

[†]These authors contributed equally to this work.

Nei neonati con peso estremamente basso alla nascita (ELBW, <1000 g), il controllo del sodio nei primi 10 giorni di vita è essenziale per prevenire complicanze. Questa revisione sistematica ha evidenziato che i livelli di sodio raggiungono il picco tra il 2° e il 4° giorno di vita, influenzati da fattori assistenziali (tipo di incubatrice, umidità, fluidi) e maturativi (età gestazionale, peso); anche il taglio cesareo, l'uso di agenti inotropi, l'uso di ibuprofene sono variabili associate ai livelli di sodio. La gestione del sodio nei neonati ELBW necessita di strategie standardizzate, poiché sia iponatriemia che ipernatriemia possono peggiorare gli esiti clinici. La regolazione del sodio richiede un monitoraggio continuo e un approccio personalizzato. Studi futuri dovranno definire valori di riferimento più precisi per migliorare la gestione clinica. L'ottimizzazione dell'equilibrio idro-elettrolitico potrebbe ridurre le complicanze e migliorare la sopravvivenza.