

Cari colleghi,

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

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
- Bambini nati piccoli per età gestazionale

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 9/2025-**

**Surrene**

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

**A cura di Sara Ciccone e Giuseppa Patti**



Sara Ciccone  
Ospedale M. Bufalini-Cesena



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

## Diagnostic cut-offs of 17-hydroxyprogesterone by LC-MS/MS in children with non-classical congenital adrenal hyperplasia

J Endocrinol Invest. 2025;48(7):1623-1633.doi: 10.1007/s40618-025-02581-w. Epub 2025 Apr 15.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40232622/>

Carla Bizzarri <sup>1 2</sup>, Laura Chioma <sup>3</sup>, Giorgia Bottaro <sup>3</sup>, Laura Paone <sup>3</sup>, Tommaso Todisco <sup>3 4</sup>, Mariangela Chiarito <sup>3</sup>, Cecilia Surace <sup>5</sup>, Ottavia Porzio <sup>6 7</sup>, Annamaria D'Alessandro <sup>6</sup>, Lucilla Ravà <sup>8</sup>, Marco Cappa <sup>9</sup>

<sup>1</sup> Endocrinology and Diabetes Unit, Bambino Gesù Children's Hospital, IRCCS, Rome, Italy. carla.bizzarri@opbg.net.

<sup>2</sup> Bambino Gesù Children's Hospital, IRCCS, L.go Sant'Onofrio 4, 00165, Rome, Italy. carla.bizzarri@opbg.net.

<sup>3</sup> Endocrinology and Diabetes Unit, Bambino Gesù Children's Hospital, IRCCS, Rome, Italy.

<sup>4</sup> Service of Endocrinology, Diabetology and Metabolism, Lausanne University Hospital, Lausanne, Switzerland.

<sup>5</sup> Cytogenomics Research Unit, Bambino Gesù Children's Hospital, IRCCS, Rome, Italy.

<sup>6</sup> Clinical Laboratory Unit, Bambino Gesù Children's Hospital, IRCCS, Rome, Italy.

<sup>7</sup> Department of Experimental Medicine, University of Rome Tor Vergata, Rome, Italy.

<sup>8</sup> Epidemiology, Clinical Pathways and Clinical Risk Unit, Bambino Gesù Children's Hospital, IRCCS, Rome, Italy.

<sup>9</sup> Research Unit for Innovative Therapies in Endocrinopathies, Bambino Gesù Children's Hospital, IRCCS, Rome, Italy.

La diagnosi di sindrome adrenogenitale non classica (NC-CAH) prevede la misurazione del 17-OHP del mattino (<2 ng/ml esclude CAH, >10 diagnostico per CAH, 2-10 raccomandato test da stimolo; picco >10-15 suggestivo di CAH, da confermare con analisi genetica). Tali cut-off sono basati su metodi immunologici non standardizzati, mentre le ultime linee guida della Endocrine Society hanno raccomandato l'utilizzo della tandem mass (LC-MS/MS) per il dosaggio del 17-OHP. Questo interessante studio del Gruppo del Bambino Gesù di Roma ha cercato di identificare i cut-off ottimali di 17-OHP basali e sotto stimolo, misurati in tandem mass, per distinguere bambini con forma non classica di iperplasia surrenalica congenita (NC-CAH) e portatori eterozigoti (HC) dai controlli (WT). L'analisi retrospettiva dei dati di 198 bambini con sospetta NC-CAH, tutti sottoposti a test genetico (9% NC-CAH, 27% HC, 64% WT), ha confermato che i cut-off di 17-OHP sotto stimolo per distinguere NC-CAH e HC dai controlli erano significativamente più bassi usando la tandem mass (valore basale per distinguere NC-CAH da WT: 0.94 ng/ml, picco 7.81; valore basale per distinguere HC da WT: 0.81, picco 3.79). Le nuove soglie mostrano sensibilità e specificità elevate, rendendole efficaci nel distinguere i soggetti con sospetta NC-CAH da sottoporre a test genetico. In virtù di questi dati, nello screening della NC-CAH, andrebbe infine considerato di ridurre il cutoff del 17OHP basale da 2 a 1 ng/ml.

## Adult Height Following Prepubertal Treatment With Antiandrogen, Aromatase Inhibitor, and Reduced Hydrocortisone in CAH

J Clin Endocrinol Metab. 2025 Jun 17;110(7):e2171-e2182. doi: 10.1210/clinem/dgae824.

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12187330/>

Deborah P Merke <sup>1 2</sup>, AshwiniMallappa <sup>1</sup>, Megan Parker <sup>1</sup>, Charles Sukin <sup>1</sup>, Sarah E Kulkarni <sup>1</sup>, Margaret F Keil <sup>2</sup>, Carol Van Ryzin <sup>1</sup>, SuvimolChirathivat Hill <sup>1</sup>, James C Reynolds <sup>1</sup>, Gordon B Cutler Jr <sup>2</sup>, NinetSinai <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Pediatrics, National Institutes of Health Clinical Center, Bethesda, MD 20892, USA.

<sup>2</sup> Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, National Institutes of Health, Bethesda, MD 20892, USA.

La statura finale nei soggetti con sindrome adrenogenitale classica (CAH) è subottimale a causa dell'eccesso di glucocorticoidi e di androgeni. In questo studio randomizzato controllato, 65 bambini con CAH sono stati randomizzati a ricevere una combinazione di antiandrogeni (flutamide 10 mg/kg/die), inibitori degli aromatasi (testolactone 40 mg/kg/die o letrozolo 2.5 mg/die), idrocortisone (HC) a basse dosi (8 vs 15 mg/mq/die) e fludrocortisone, se indicato, fino all'inizio della pubertà (età di 13 anni nelle femmine e 14 nei maschi) versus un regime standard di HC e fludrocortisone. Quarantacinque pazienti hanno completato lo studio. La statura finale in SDS (endpoint primario) non differiva tra gruppo di studio e controlli (-0.34 vs -0.60), anche corretta per il target; in entrambi i gruppi risultava superiore rispetto alla statura predetta pretrattamento. La velocità di crescita e la maturazione scheletrica erano ridotte nel gruppo di intervento prima della pubertà. Il gruppo di intervento ha presentato una maggiore frequenza di pubertà precoce centrale (78% vs 44%) verosimilmente per la bassa dose di HC utilizzata.

Si è inoltre osservata una maggiore frequenza di adrenalrest e irregolarità mestruali nel gruppo di intervento, probabilmente per la stessa ragione. Un trattamento antiandrogenico in pubertà nelle ragazze ha consentito una minore dose di glucocorticoide in pubertà (9.5 mg/mq/die) e migliorato l'outcome staturale (statura finale-target: -0.7 vs -5.6 cm). I limiti dello studio includono l'utilizzo in entrambi i gruppi del blocco puberale con GnRHa come fattore confondente, il maggiore dropout nel gruppo di trattamento, la sospensione dell'inibitore di aromatasi alla pubertà. Gli autori concludono che non sia da raccomandare il trattamento combinato, tuttavia non è possibile escludere un beneficio dei singoli interventi.

## Clinical course of COVID-19 in children with Adrenal Insufficiency: Results from National Data

J Clin Endocrinol Metab . 2025 Feb 7:dgaf076.doi: 10.1210/clinem/dgaf076. Online ahead of print.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39919031/>

Donatella Capalbo<sup>1</sup>, Cristina Moracas<sup>2</sup>, Laura Guazzarotti<sup>3</sup>, Federico Baronio<sup>4</sup>, Marianna Rita Stancampiano<sup>5</sup>, Rita Ortolano<sup>4</sup>, Mariella Valenzise<sup>6,7</sup>, Carla Bizzarri<sup>8</sup>, Giuseppa Patti<sup>9,10</sup>, Silvia Longhi<sup>11</sup>, Claudia Giavoli<sup>12,13</sup>, Chiara Guzzetti<sup>14</sup>, Silvia Zoletto<sup>3</sup>, Crescenza Lattanzio,<sup>15</sup> Paolo Cavarzere<sup>16</sup>, Maria Elisabeth Street<sup>17,18</sup>, Maria Felicia Faienza<sup>15</sup>, Anna Grandone<sup>19</sup>, Marco Cappa<sup>20</sup>, Malgorzata Gabriela Wasniewska<sup>6,7</sup>, Gianni Russo<sup>5</sup>, Mohamad Maghnie,<sup>9,10</sup> and Mariacarolina Salerno<sup>1</sup>

On behalf of the Study Group for Adrenal Diseases of the Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetes

1 Unit of Pediatric Endocrinology, Department of Medical and Translational Sciences, University of Naples Federico II, 80131 Naples, Italy

2 Unit of Pediatrics, Department of Mother and Child, University Hospital of Naples Federico II, 80131 Naples, Italy

3 Pediatric Endocrinology Unit, Department of Woman and Child Health University of Padova, 35128 Padova, Italy

4 Department Hospital of Woman and Child, Pediatric Unit, IRCCS University Hospital of Bologna, 40138 Bologna, Italy

5 Department of Pediatrics, Endocrine Unit, IRCCS San Raffaele Scientific Institute, 20132 Milan, Italy

6 Department of Human Pathology of Adulthood and Childhood, University of Messina, 98125 Messina, Italy

7 Unit of Pediatrics, Department of Mother and Child, University Hospital, 98125 Messina, Italy

8 Unit of Pediatric Endocrinology, Bambino Gesù Children's Hospital, IRCCS, 00165 Rome, Italy

9 Department of Neuroscience, Rehabilitation, Ophthalmology, Genetics, Maternal and Child Health, University of Genoa, 16100 Genoa, Italy

10 Department of Pediatrics, Endocrine Unit, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, 16100 Genova, Italy 11 Department of Pediatrics, Hospital of Bolzano (SABES-ASDAA) Teaching Hospital of Paracelsus Medical University, 39100 Bolzano, Italy

12 Endocrinology Unit, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, 20122 Milan, Italy

13 Department of Clinical Sciences and Community Health, University of Milan, 20122 Milan, Italy 14 Unit of Pediatric

Endocrinology and Neonatal Screening Centre, Microcitemico Pediatric Hospital, 09121 Cagliari, Italy 15 Pediatric

Unit, Department of Precision and Regenerative Medicine and Ionian Area, University of Bari "Aldo Moro," 70124

Bari, Italy 16 Pediatric Clinic, Department of Surgical Sciences, Dentistry, Gynecology and Pediatrics, University of

Verona, 37100 Verona, Italy 17 Department of Medicine and Surgery, University of Parma, 43126 Parma, Italy

18 Department of Mother and Child, AUSL-IRCCS of Reggio Emilia, 42122 Reggio Emilia, Italy 19 Department of

Child, Woman, General and Specialized Surgery University of Campania Luigi Vanvitelli, 80138 Naples, Italy

20 Research Unit Innovative Therapies in Endocrinology, Bambino Gesù Children's Hospital, IRCCS, 00165 Rome, Italy

Uno studio italiano volto a valutare la suscettibilità a contrarre l'infezione da COVID nei soggetti affetti da insufficienza surrenalica (AI) e la gravità dell'infezione rispetto alla popolazione generale. Si tratta di uno studio multicentrico retrospettivo che include 1143 pazienti con AI. Di questi 148 pazienti (112 con AI primaria e 36 con AI centrale) hanno contratto l'infezione da SARS-CoV-2. La severità dell'infezione è stata confrontata con 74 controlli sani che hanno contratto l'infezione. I risultati dello studio sono tranquillizzanti sia riguardo la suscettibilità alla patologia che riguardo la severità della stessa. In particolare, la prevalenza di COVID-19 nella coorte AI è risultata pari al 12,9%, sovrapponibile alla popolazione pediatrica italiana nello stesso periodo. La severità della patologia non è risultata maggiore rispetto ai controlli ed è stata classificata come segue nei pazienti rispetto ai controlli: asintomatici nel 14,9% contro il 10,8%; paucisintomatici nel 33,8% contro il

37,8%; lievi nel 45,3% contro il 45,9%; gravi nel 3,4% contro il 2,7%; critici nel 2,7% contro il 2,7%. Tra i pazienti con manifestazioni cliniche severe , 4 pazienti con AI (2,7%) e 3 controlli (4%) hanno sviluppato polmonite, mentre 3 pazienti con AI primaria (2%) e 2 controlli (2,7%) hanno sviluppato Sindrome Infiammatoria Multisistemica (MIS-C). Solo 5 pazienti (3,4%) con manifestazioni cliniche severe hanno manifestato una crisi surrenalica durante l'infezione. Il tasso di ospedalizzazione è risultato sovrapponibile nei pazienti rispetto ai controlli (9,5%). Tutti i soggetti sono guariti completamente e non sono stati documentati decessi correlati al COVID.

## **Bambino nato piccolo per età gestazionale**

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

**A cura di**



**Giorgia Pepe**

**UOC Pediatria, AOU Policlinico “G. Martino”, Messina**



**Andrea Esposito**

**AORN Santobono-Pausilipon, Napoli**

## Somapacitan in Children Born SGA: 52-Week Efficacy, Safety, and IGF-I Response Results From the Phase 2 REAL5 Study

J Clin Endocrinol Metab. 2025 Mar 17;110(4):1086-1095. doi: 10.1210/clinem/dgae616.

<https://academic.oup.com/jcem/article/110/4/1086/7756773?login=false>

Anders Juul<sup>1 2</sup>, Philippe Backeljauw<sup>3</sup>, Michael Højby<sup>4</sup>, JanFrystyk<sup>5 6</sup>, MasanobuKawai<sup>7</sup>, Rasmus JuulKildemoes<sup>4</sup>, Anders Krogh Lemminger<sup>4</sup>, Agnès Linglart<sup>8</sup>, Nehama Zuckerman-Levin<sup>9</sup>, ReikoHorikawa<sup>10</sup>.

<sup>1</sup>Department of Growth and Reproduction, Copenhagen University Hospital-Rigshospitalet, Copenhagen 2100, Denmark.

<sup>2</sup>Department of Clinical Medicine, University of Copenhagen, Copenhagen 2200, Denmark.

<sup>3</sup>Division of Endocrinology, Department of Pediatrics, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, University of Cincinnati College of Medicine, Cincinnati, OH 45229, USA.

<sup>4</sup>Clinical Drug Development, Novo Nordisk A/S, Søborg 2860, Denmark.

<sup>5</sup>Department of Clinical Research, University of Southern Denmark, Odense 5230, Denmark.

<sup>6</sup>Department of Endocrinology, Odense University Hospital, Odense 5000, Denmark.

<sup>7</sup>Department of Gastroenterology, Nutrition and Endocrinology, Osaka Women's and Children's Hospital, Izumi, Osaka 594-1101, Japan.

<sup>8</sup>AP-HP, Université Paris Saclay, INSERM, Service d'Endocrinologie et Diabète de l'Enfant, Hôpital Bicêtre Paris Saclay, Le Kremlin-Bicêtre 94270, France.

<sup>9</sup>Institute of Diabetes, Endocrinology and Metabolism, Rambam Health Care Center, Bruce Rappaport Faculty of Medicine, Technion, Haifa 31096, Israel.

<sup>10</sup>Division of Endocrinology and Metabolism, National Center for Child Health and Development, Tokyo 157-8535, Japan.

Il trial clinico di fase 2 REAL5 è il primo a valutare l'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità del somapacitan somministrato una volta a settimana in una coorte di pazienti prepuberi nati SGA con persistente bassa statura. Si tratta di uno studio di ricerca della dose, multinazionale, randomizzato, in aperto, con controllo attivo e gruppi paralleli, comprendente cinque bracci: tre dosi di somapacitan (0,16, 0,20 o 0,24 mg/kg/settimana) e due dosi di GH giornaliero (0,035 o 0,067 mg/kg/die). In questo lavoro sono riportati i risultati sull'efficacia e la sicurezza dopo 52 settimane di trattamento. Per quanto riguarda la velocità di crescita annuale, è stato osservato un incremento dose-dipendente in entrambi i regimi, senza differenze significative tra somapacitan e GH. Risultati analoghi sono stati osservati analizzando i cambiamenti dell'altezza in SDS e della velocità di crescita in SDS. Anche i livelli di IGF-1 sono aumentati in modo dose-dipendente per entrambi i trattamenti, con la migliore corrispondenza tra somapacitan 0,24 mg/kg/settimana e GH 0,067 mg/kg/die. Incrementi dose-dipendenti sono stati riscontrati anche nel rapporto molare IGF-I/IGFBP-3. Tutti i dosaggi di somapacitan sono stati ben tollerati; la frequenza di eventi avversi è stata bassa e la maggior parte non correlata alla terapia. Il numero di pazienti con livelli di IGF-1 > +2 SDS in più di due valutazioni consecutive è stato rispettivamente: 4/12 (33,3%), 5/13 (38,5%) e 9/12 (75%) nei gruppi somapacitan, e 3/12 (25%) e 6/13 (46%) nei gruppi GH. In conclusione, la terapia settimanale con somapacitan mostra efficacia, sicurezza e tollerabilità simili alla terapia giornaliera con GH in bambini nati SGA dopo 52 settimane di trattamento. Tra le tre dosi di somapacitan studiate, i modelli esposizione-effetto indicano una maggiore efficacia per il dosaggio di 0,24 mg/kg/settimana.

## **Cord Blood Exosomal miRNAs from Small-for-Gestational-Age Newborns: Association with Measures of Postnatal Catch-Up Growth and Insulin Resistance**

Int J Mol Sci. 2025 Jul 15;26(14):6770. doi: 10.3390/ijms26146770. PMID: 40725017; PMCID: PMC12295645.

<https://www.mdpi.com/1422-0067/26/14/6770>

Marta Diaz <sup>1,2</sup>, Tania Quesada-Lopez <sup>3,4</sup>, Francesc Villarroya <sup>4,5,6</sup>, Abel Lopez-Bermejo <sup>7</sup>, Francis de Zegher <sup>8</sup>, Lourdes Ibanez <sup>1,2</sup> and Paula Casano-Sancho <sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Endocrinology Department, Institut de Recerca Sant Joan de Déu, University of Barcelona, 08950 Barcelona, Spain; lourdes.ibanez@sjd.es

<sup>2</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), Instituto de Salud Carlos III, 28029 Madrid, Spain

<sup>3</sup> Department of Biomedicine, Institut de Recerca Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, 08041 Barcelona, Spain; qtania@gmail.com

<sup>4</sup> Network Biomedical Research Center of Physiopathology of Obesity and Nutrition (CIBEROBN), Health Institute Carlos III, 28029 Madrid, Spain; fgombau@gmail.com

<sup>5</sup> Biochemistry and Molecular Biomedicine Department, Institute of Biomedicine, University of Barcelona, 08950 Barcelona, Spain

<sup>6</sup> Institut de Recerca Sant Joan de Déu, 08950 Esplugues, Spain

<sup>7</sup> Pediatric Endocrinology Research Group, Girona Institute for Biomedical Research (IDIBGI), Faculty of Medicine, University of Girona and Dr. Josep Trueta Hospital, 17190 Girona, Spain; alopezbermejo@idibgi.org

<sup>8</sup>Leuven Research & Development, University of Leuven, 3000 Leuven, Belgium; francis.dezegher@kuleuven.be

I bambini nati piccoli per età gestazionale (SGA) che sperimentano una rapida e significativa crescita di recupero, soprattutto ponderale, sono notoriamente esposti ad un aumentato rischio di alterazioni metaboliche future, come insulinoresistenza, steatosi epatica, diabete mellito di tipo 2 e disturbi cardiovascolari. I meccanismi fisiopatologici alla base di questo fenomeno non sono ancora del tutto chiariti. Questo studio spagnolo (che si inserisce nel contesto di un filone di ricerca dello stesso gruppo di autori 1-2) pone l'attenzione sul ruolo dei miRNA che, rilasciati per via esosomale dalla placenta e/o da tessuti materni, possono alterare l'espressione genica fetale in organi target (pancreas, fegato, tessuto adiposo), con conseguente ripercussione non soltanto sull'accrescimento prenatale, ma anche sugli outcomes metabolici postnatali. Il presente studio, con disegno caso-controllo longitudinale, ha analizzato il pattern di espressione dei miRNAesosomali derivati da sangue cordonale in un gruppo di nati SGA, confrontandoli con un gruppo di nati adeguati per età gestazionale (AGA). Il pattern miRNA è stato correlato a parametri antropometrici, endocrino-metabolici e di composizione corporea (DXA) alla nascita, a 4 mesi e a 12 mesi di vita.

Ne è risultato che il profilo dei miRNAesosomali alla nascita differisce significativamente nei bambini SGA (esosomi più grandi, diverso contenuto proteomico) ed è associato al catch-up growth, agli indici di insulinoresistenza e di composizione corporea, almeno fino al primo anno di vita. Successivi dati di follow-up in questa popolazione potranno fornire informazioni sulla eventuale persistenza di tali associazioni anche in età successive. In questo contesto, i miRNA cordonali potrebbero svolgere il ruolo di biomarkers molto precoci e affidabili di rapido incremento ponderale e di accumulo di tessuto adiposo.

**The role of genetic testing in small for gestational age infants**

<https://www.nature.com/articles/s41372-025-02343-9>

Eric Kalimi <sup>1</sup>, Emily Zhao <sup>2</sup>, Brittany Wise-Oringer <sup>3</sup>, Ronald J Wapner <sup>4</sup>, Lorraine Dugoff <sup>5</sup>, Caitlin Baptiste <sup>4</sup>, Alex Lyford <sup>6</sup>, Thomas Hays <sup>7</sup>

<sup>1</sup>Harvard University, Cambridge, MA, USA.

<sup>2</sup>Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD, USA.

<sup>3</sup>Division of Endocrinology, Department of Pediatrics, Columbia University Irving Medical Center, New York, NY, USA.

<sup>4</sup>Division of Maternal Fetal Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Columbia University Irving Medical Center, New York, NY, USA.

<sup>5</sup>Divisions of Reproductive Genetics and Maternal Fetal Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA.

<sup>6</sup>Department of Statistics, Middlebury College, Middlebury, VT, USA.

<sup>7</sup>Division of Neonatology, Department of Pediatrics, Columbia University Irving Medical Center, New York, NY, USA. [th2712@cumc.columbia.edu](mailto:th2712@cumc.columbia.edu).

Sebbene l'insufficienza placentare e i fattori ambientali possano influire sulla nascita come piccoli per età gestazionale (SGA), i disturbi genetici svolgono un ruolo significativo. Sindromi come quella di Silver-Russell, legate ad anomalie dell'imprinting, sono spesso associate alla nascita SGA con ritardo di crescita intrauterino e postnatale. Gli autori di questa review hanno analizzato i dati disponibili sul sequenziamento genomico nell'SGA e nel ritardo di crescita intrauterina (che spesso precede l'SGA) e hanno identificato 161 disturbi monogenici. I disturbi genetici erano spesso accompagnati da anomalie congenite (spesso displasia scheletrica) e ritardi dello sviluppo psicomotorio. Tali dati supportano la necessità di considerare del sequenziamento dell'esoma o del genoma, in particolare in caso di coesistenza anomalie congenite o ritardi dello sviluppo psicomotorio. Da considerare però che in anomalie epigenetiche come la Silver Russell sono necessari studi di metilazione mirati per cui la clinica e la richiesta di esami mirati risultano fondamentali.