

Cari colleghi,

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

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:

- Pubertà
- Ipogonadismi

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 letteratura n.7/2025

Pubertà

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



Andrea Esposito
AORN Santobono-Pausilipon, Napoli



Sara Ciccone
Ospedale M. Bufalini-Cesena

Height benefits after GnRHa treatment in girls aged over 6 years with central precocious puberty: a meta-analysis

Endocrine. 2025 Jun 23. doi: 10.1007/s12020-025-04332-6. Online ahead of print.

<https://link.springer.com/article/10.1007/s12020-025-04332-6>

Ming Chen ¹, Jie-Yu Sun ², Xing Ji³, Ming-Ming Ni ⁴

¹Department of Pharmacy, The Second Hospital of Nanjing, Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, China.

²Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, China.

³Department of Pharmacy, Children's Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, China.

⁴Department of Pharmacy, Children's Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, China.

Questa metanalisi ha analizzato i dati presenti in letteratura sull'impatto della terapia con GnRH analoghi sulla prognosi staturale in pazienti con pubertà precoce centrale (PPC) diagnosticata dopo i 6 anni di età. Sebbene sia noto il guadagno staturale legato alla terapia con GnRH analoghi in pazienti con PPC trattate prima dei 6 anni, i dati della letteratura sull'effetto di tale terapia sulla prognosi staturale nelle pazienti che iniziano la terapia dopo i 6 anni sono contrastanti. In questa metanalisi sono stati analizzati i dati provenienti da 15 studi che coinvolgevano in totale 855 pazienti trattate con GnRH analoghi e 415 controlli. I risultati mostrano che le pazienti trattate con GnRH analoghi presentano un maggiore guadagno staturale, con una migliore altezza finale (FAH) rispetto ai controlli, senza tuttavia differenze significative nella FAH in SD. Correlando i dati con la durata di trattamento tali differenze risultavano significative solo per le pazienti trattate per più di 2 anni. Pertanto, è possibile concludere che la terapia con analoghi GnRH migliora la prognosi staturale delle pazienti di età superiore a 6 anni con PPC, in particolare in quelle trattate per più di 2 anni.

FSH and Sertoli cell biomarkers accurately distinguish hypogonadotrophic hypogonadism from self-limited delayed puberty

J Clin Endocrinol Metab. 2025 Feb 11:dgaf062. doi: 10.1210/clinem/dgaf062. Online ahead of print.

<https://academic.oup.com/jcem/advance-article-abstract/doi/10.1210/clinem/dgaf062/8008323>

Sebastián Castro¹, Lourdes Correa Brito^{1 2}, Patricia Bedecarrás¹, María Gabriela Ballerini¹, Gabriela Sansó^{1 2}, Ana Keselman¹, Hamilton Cassinelli¹, Andrea Josefina Arcari¹, Guillermo F Alonso³, Yee-Ming Chan⁴, Wen He⁴, María Gabriela Ropelato^{1 2}, Ignacio Bergadá¹, Fernando Cassorla⁵, Rodolfo A Rey^{1 2}, Romina P Grinspon¹.

¹Centro de Investigaciones Endocrinológicas "Dr. César Bergadá" (CEDIE), CONICET - FEI - División de Endocrinología, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires, Argentina.

²Unidad de Medicina Traslacional, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires, Argentina.

³Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.

⁴Boston Children's Hospital, Boston, MA, USA.

⁵Instituto de Investigaciones Materno Infantil (IDIMI), Universidad de Chile, Santiago, Chile.

Scopo di questo studio prospettico longitudinale è valutare l'utilità del dosaggio di FSH, AMH e inibina B nella diagnostica differenziale tra ritardo costituzionale di crescita e pubertà (RCCP) e ipogonadismo ipogonadotropo congenito (IIC). Sono stati arruolati 65 adolescenti maschi con ritardo puberale (volume testicolare VT <4 ml all'età >13 anni) che sono stati seguiti fino alla diagnosi finale di RCCP o IIC. Al termine del periodo di osservazione, nei 33 pazienti che avevano presentato un VT >4 ml prima dei 18 anni e avevano raggiunto un VT di 15 ml entro i 4 anni dall'inizio della pubertà è stata posta diagnosi di RCCP, mentre nei 32 pazienti che non raggiungevano il VT di 4 ml a 18 anni o che non raggiungevano un VT 15 ml entro i 4 anni dall'inizio della pubertà veniva posta diagnosi di IIC (completo e parziale rispettivamente). Il confronto delle caratteristiche cliniche di questi due gruppi di pazienti ha mostrato, come atteso, una maggiore prevalenza di *red flags* cliniche per IIC (micropene, criptorchidismo o microrchidismo) nei pazienti con diagnosi finale di IIC. Dal punto di vista biochimico, nei pazienti con IIC si riscontravano ridotti livelli di LH, FSH, AMH e inibina B già alla prima valutazione, mentre non si riscontravano differenze significative nei livelli di testosterone che risultava nella maggior parte dei casi indosabile.

L'accuratezza diagnostica di tali marcatori biochimici è stata valutata tramite curve ROC ed è risultata maggiore per FSH, AMH ed inibina B rispetto a LH e testosterone. Tale accuratezza, inoltre, risultava ancora maggiore combinando i singoli marcatori, nello specifico per le combinazioni FSH*AMH e FSH*inibina B.

In particolare le formule FSH (UI/L) x inibina B (ng/mL) <92 e FSH (UI/L) x AMH (pmol/L) <537 hanno mostrato sensibilità (>93%), specificità (\geq 92%), valori predittivi (>92%) e rapporto predittivo positivo (>12) elevati per la CHH. L'accuratezza diagnostica è risultata dell'89,7% e dell'88,2% per le formule l'FSH x inibina B e l'FSH x AMH, rispettivamente, quando analizzati in pazienti senza red flags (micropene, criptorchidismo e/o microorchidismo). Pertanto, i risultati di tale studio suggeriscono che i marcatori FSH*AMH e FSH*inibina B possono essere utilizzati nella diagnostica differenziale tra RCCP e ICC nei pazienti con ritardo puberale. Questo possibile ausilio diagnostico semplice, da validare, potrebbe aiutare ad ottenere una diagnosi precoce in particolare nei pazienti senza *redflags*. Un inquadramento diagnostico corretto e precoce risulta fondamentale per non differire l'avvio di un trattamento nei soggetti con IIC, salvaguardandone il benessere psicosociale. Tra le possibili limitazioni dello studio, si segnala la mancanza di dati sull'età ossea, altro importante strumento nella diagnosi differenziale delle due condizioni

Peripheral precocious puberty in girls with McCune-Albright syndrome: a case series

Arch Endocrinol Metab 2025 May 14;69(2):e240459. doi: 10.20945/2359-4292-2024-0459.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40366083/>

Aline Guimarães Faria¹, Luciana R Montenegro¹, Alexander Augusto Lima Jorge², Regina Matsunaga Martin¹, Maria Candida Barisson Villares Fragoso^{1,3}, Flavia R Tinano¹, Carlos E Seraphim¹, Ana Pinheiro Machado Canton¹, Larissa G Gomes¹, Gabriel A Martos-Moreno⁴, Irene Tarjuelo García⁵, Atilano Carcavilla⁶, Mireia Tirado-Capistros⁷, Nadja Cristhina Souza-Pinto⁸, Jesús Argente^{4,9}, Ana Claudia Latronico¹, Berenice Bilharinho Mendonca^{1,10}, Vinicius Nahime Brito¹

¹Unidade de Endocrinologia do Desenvolvimento, Laboratório de Hormônios e Genética Molecular LIM/42, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

²Unidade de Endocrinologia Genética, Laboratório de Endocrinologia Celular Molecular LIM/25, Disciplina de Endocrinologia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

³Unidade de Adrenal e Desenvolvimento, Laboratório de Hormônios e Genética Molecular LIM/42, Divisão de Endocrinologia e Metabologia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

⁴Departamento de Pediatría y Endocrinología Pediátrica, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Instituto de Investigación La Princesa; CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain.

⁵Servicio de Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario Sanitas La Moraleja, Madrid, Spain.

⁶Departamento de Endocrinología Pediátrica, Skeletal Dysplasia Multidisciplinary Unit (UMDE-ERN BOND), European Research Network on Rare BONE Disorders (ERN-BOND), Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain.

⁷Servicio de Pediatría, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau; Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología y Medicina Preventiva y Salud Pública; Universitat Autònoma de Barcelona, Institut de Recerca Biomèdica Sant Pau (IIB-Sant Pau), Barcelona, Spain.

⁸Laboratório de Genética Mitocondrial, Departamento de Bioquímica, Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

⁹IMDEA, Food Institute, CEIUAM+CSI, Cantoblanco, Madrid, Spain.

¹⁰Laboratório de Sequenciamento em Larga Escala (SELA), Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Studio volto a valutare il follow-up clinico e la prognosi staturale di bambine con pubertà precoce periferica (PPP) da sindrome di McCune-Albright (MAS). Sono stati valutati i dati di 18 femmine, comprese le manifestazioni cliniche e i dati auxologici. Le manifestazioni cliniche della PPP sono state telarca isolato, telarca più sanguinamento vaginale o il sanguinamento vaginale isolato nel 44.5%, 33.3% e 22.2%, rispettivamente, in età precoce ($3,3 \pm 1,6$ anni). Alla diagnosi, i livelli basali di LH e FSH erano soppressi rispettivamente nel 100% e nel 72.2% dei casi, mentre l'estradiolo variava da livelli prepuberali a livelli elevati. Una paziente aveva anche ipertiroidismo. L'avanzamento medio dell'età ossea è stato di 2.3 ± 1.9 anni. Le pazienti hanno eseguito terapia con medrossiprogesterone acetato, tamoxifene, inibitori dell'aromatasi e ketoconazolo, singolarmente o in combinazione per $5 \pm 2,14$ anni, con un controllo parziale o completo della pubertà. La pubertà precoce centrale (PPC) secondaria è stata diagnosticata nel 57,1% dei pazienti. La displasia fibrosa è stata diagnosticata in 11 pazienti. L'altezza media da adulti era di $155.1 \pm 8,7$ cm (-1.17 SDS) in 10 pazienti. Il menarca è avvenuto a un'età media di 12.2 ± 1.04 anni, il 70% ha riferito cicli mestruali regolari. Nessuna terapia si è rivelata significativamente superiore alle altre. La diagnosi genetica è stata stabilita nel 52.9% dei pazienti. In conclusione il trattamento medico della PPP è risultato efficace nelle ragazze con MAS e ha portato ad una prognosi staturale soddisfacente

Ipogonadismi

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



Valentina Assirelli
Azienda Unità Sanitaria Locale (AUSL), Imola, Italy



Beatrice Righi
Dipartimento Materno-Infantile
Azienda USL-IRCCS di Reggio Emilia

Gonadotropin Therapy for Mini-Puberty Induction in Male Infants With Hypogonadotropic Hypogonadism

The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, Volume 110, Issue 4, April 2025, Pages e921–e931, <https://doi.org/10.1210/clinem/dgae874>

Sophie Rhys-Evans¹, Francesco d'Aniello^{1,2,3}, Emma C. Alexander⁴, Ibrahim F. Dinah¹,
Sabine Heger⁵, Anna Nordenstrom⁶, Julia Rohayem⁷, and Sasha R. Howard^{1,8}

¹Centre for Endocrinology, William Harvey Research Institute, Queen Mary University of London, EC1M 6BQ London, UK

²School of Pediatrics, University of Rome Tor Vergata, 00133 Rome, Italy

³Endocrinology and Diabetes Unit, Bambino Gesù Children's Hospital, IRCCS, 00165 Rome, Italy

⁴Department of Paediatrics, St Mary's Hospital, Imperial College Healthcare NHS Trust, London W2 1NY, UK

⁵Paediatric Endocrine Unit, Social Paediatric Centre AUF DER BULT, 30173 Hannover, Germany

⁶Department of Women's and Children's Health, Karolinska Institutet, 171 77 Stockholm, Sweden

⁷Paediatric Endocrinology, Ostschweizer Kinderspital, 9000 St Gallen, Switzerland

⁸Department of Paediatric Endocrinology, Barts Health NHS Trust, London E1 1BB, UK

L'attuale trattamento dei lattanti maschi con ipogonadismo ipogonadotropo congenito (CHH) prevede l'utilizzo del testosterone per il micropene. Il trattamento sostitutivo con gonadotropine sembrerebbe promuovere lo sviluppo e la discesa testicolare. Questa revisione sistematica di 11 studi ha analizzato l'efficacia della terapia con gonadotropine sullo sviluppo e sulla discesa testicolare in 71 lattanti con CHH. Tutti i lattanti presentavano micropene; il 68% presentava anche criptorchidismo bilaterale. L'età media a inizio trattamento era di 4.2 mesi (range, 0.25-57 mesi). Le gonadotropine sono state somministrate per infusione sottocutanea (n=35) o iniezione sottocutanea (n=36) con ampie differenze nelle modalità di trattamento (tipo di gonadotropine utilizzate, dosaggi, frequenza e durata). La terapia ha indotto un incremento significativo della lunghezza peniena, del volume testicolare (misurato ecograficamente), dei livelli di LH, FSH, testosterone e inibina B, e ha condotto a discesa testicolare parziale o completa nel 73% dei casi. Non sono stati osservati effetti avversi significativi. In 3 pazienti è stata osservata una risalita testicolare entro un anno dalla fine del trattamento che ha richiesto orchidopessi. In nessun caso il follow-up si è esteso fino alla pubertà.

Nonostante le conclusioni promettenti di questo studio, sono necessari ulteriori studi con maggiore numerosità, omogeneità dei regimi di trattamento e con più lungo follow-up per confermare efficacia e sicurezza della terapia con gonadotropine in questa popolazione. Una diagnosi tempestiva del CHH (dosaggio ormonale a circa 4 settimane di vita in caso di sospetto clinico) è fondamentale per stabilire un trattamento nell'ambito della finestra di opportunità della minipuberty.

Cardiometabolic outcomes of early onset hypogonadism in males

Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2025 May 14:102004. doi: 10.1016/j.beem.2025.102004. Epub ahead of print. PMID: 40399185.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521690X25000375>

Mariska Peck (Academic Foundation Programme Doctor)¹, Paul Connelly (Consultant in Endocrinology)², Angela K. Lucas-Herald (Senior Lecturer in Child Health, Honorary Consultant in Paediatric Endocrinology)¹

1 Developmental Endocrinology Research Group, School of Medicine, Dentistry and Nursing, University of Glasgow, 1345 Govan Road, Glasgow G51 4TF, UK

2 Department of Endocrinology, Queen Elizabeth University Hospital, Govan Road, 1345 Govan Road, Glasgow G51 4TF, UK

Gli autori hanno eseguito una revisione della letteratura scientifica, con l'obiettivo di analizzare le conseguenze cardiometaboliche dell'ipogonadismo ad esordio precoce nei maschi in tali pazienti.

Attraverso l'analisi critica di studi clinici e osservazionali, sia trasversali che longitudinali, gli autori mettono in evidenza come la carenza androgenica precoce possa determinare alterazioni significative della composizione corporea (aumento della massa grassa viscerale, riduzione della massa magra), insulino-resistenza, dislipidemia, infiammazione cronica di basso grado e disfunzione endoteliale, tutti fattori che concorrono all'elevata prevalenza di sindrome metabolica e rischio cardiovascolare precoce in questi pazienti.

Le evidenze disponibili indicano che nei soggetti adulti ipogonadici la terapia sostitutiva con testosterone (TRT) non sembra aumentare il rischio di eventi cardiovascolari maggiori a breve termine. Tuttavia i dati relativi all'efficacia e alla sicurezza del trattamento a lungo termine e nelle fasi precoci della vita (infanzia e adolescenza) sono ancora limitati e frammentari.

Il lavoro sottolinea inoltre che, a differenza di quanto accade negli adulti, nei giovani con ipogonadismo congenito non esistono linee guida chiare per il monitoraggio del rischio cardiometabolico.

L'articolo conclude evidenziando l'urgente necessità di studi prospettici controllati, multicentrici e con follow-up estesi, per valutare l'impatto a lungo termine della carenza androgenica precoce e dei suoi trattamenti sulla salute cardiometabolica e sulla prevenzione delle malattie croniche non trasmissibili in età adulta.

Puberty progression in girls with Turner syndrome after ovarian tissue cryopreservation

FertilSteril. 2025 Apr;123(4):583-592. doi: 10.1016/j.fertnstert.2024.10.025. Epub 2024 Oct 19.

[https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(24\)02319-7/fulltext](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(24)02319-7/fulltext)

Sanne van der Coelen¹, SaphamiNadesapillai², Ronald Peek², DidiBraat², Gianni Bocca³, MartijnFinken⁴, Sabine Hannema⁵, Sandra de Kort⁶, Theo Sas⁷, SaartjeStraetemans⁸, Vera van Tellingen⁹, Annemarie Verrijn Stuart¹⁰, Kathrin Fleischer¹¹, Janielle van der Velden¹²

¹Department of Obstetrics and Gynecology, Radboud University Medical Center, Nijmegen, the Netherlands.

²Department of Obstetrics and Gynecology, Radboud University Medical Center, Nijmegen, the Netherlands.

³Department of Pediatrics, Beatrix Children's Hospital, University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen, the Netherlands.

⁴Department of Pediatric Endocrinology, Emma Children's Hospital, Amsterdam University Medical Center, Amsterdam, the Netherlands.

⁵Department of Pediatrics, Amsterdam University Medical Center, VrijeUniversiteit Amsterdam, Amsterdam Gastroenterology Endocrinology Metabolism, Amsterdam Reproduction and Development, Amsterdam, the Netherlands.

⁶Department of Pediatrics, Haga Hospital-Juliana Children's Hospital, The Hague, the Netherlands.

⁷Diabeter, Center for Pediatric and Adult Diabetes Care and Research, Pediatric Endocrinology, Erasmus University Medical Center, Sophia Children's Hospital, Rotterdam, the Netherlands.

⁸ Department of Pediatrics, Mosa Kids Children's Hospital, Maastricht, the Netherlands.

⁹Department of Pediatrics, Catharina Hospital Eindhoven, Eindhoven, the Netherlands.

¹⁰Department of Pediatrics, Wilhelmina Children's Hospital, University Medical Center Utrecht, the Netherlands.

¹¹Department of Reproductive Medicine, NijGeertgen Center for Fertility, Elsendorp, the Netherlands.

¹²Department of Pediatrics, Radboud University Medical Center, Amalia Children's Hospital, Nijmegen, the Netherlands.

Questo studio prospettico ha valutato l'impatto dell'ovariectomia monolaterale per criopreservazione di tessuto ovarico (OTC) sulla funzione ovarica residua in 28 bambine e ragazze con sindrome di Turner, TS (età 5-19 anni, follow-up mediano 3.4 anni, 21/28 pazienti con cariotipo mosaico 45,X/46,XX). E' stato eseguito un follow-up annuale dopo OTC per valutare lo sviluppo puberale e i livelli ormonali (AMH, FSH, LH, estradiolo, inibina B). Cinque bambine di

età < 10 anni erano ancora prepuberi alla fine dello studio, 7/8 ragazze tra i 10 e i 12 anni hanno presentato telarca (in un caso indotto), 11/14 ragazze tra i 14 e 17 anni hanno presentato menarca spontaneo; le altre 3 presentano una pubertà avviata e in progressione con normali livelli di gonadotropine e AMH. Tra i 6 e i 12 mesi dopo OTC si è osservato un declino nei livelli di AMH nel 57% dei casi con successivo aumento negli anni seguenti. Durante il follow-up, 6/28 ragazze hanno avviato terapia ormonale sostitutiva per sintomi di POI; tutte presentavano livelli di AMH < 0,5 mg/l prima della OTC con un basso numero di follicoli stimato nel tessuto ovarico preservato.

In conclusione, dopo ovariectomia monolaterale nella casistica in esame è stata osservata una regolare progressione puberale nella maggior parte delle ragazze, con frequenza di telarca e menarca spontanei paragonabili a quanto atteso per le ragazze con TS mosaico 45,X/46,XX non sottoposte a ovariectomia. Nelle ragazze e nelle donne con TS è fondamentale un counseling precoce e personalizzato sulla preservazione della fertilità, che analizzi rischi e benefici delle diverse procedure fornendo prospettive realistiche. Sono necessari studi con maggiore numerosità e follow-up più lunghi per confermare tali dati e verificare se nelle donne con TS si confermi o meno un rischio solo minimo di ridurre l'età riproduttiva come riportato in donne con ovariectomia monolaterale non TS.