

Cari colleghi,

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

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:

- Bassa statura/ deficit di ormone della crescita e novità sulla terapia con GH
- Tiroide

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 1/2025-

Bassa statura/ deficit di ormone della crescita e novità sulla terapia con GH

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

A cura di Valentina Talarico e Raffaele Buganza



Valentina Talarico

UOC Pediatria

AOU "R. Dulbecco", Catanzaro



Raffaele Buganza

SSD Endocrinologia Pediatrica

Ospedale Infantile Regina Margherita di Torino

A novel Y-shaped pegylated recombinant human growth hormone for children with growth hormone deficiency: a phase 3 study

J Clin Endocrinol Metab. 2024 Nov 28:dgae816. doi: 10.1210/clinem/dgae816

<https://academic.oup.com/jcem/advance-article/doi/10.1210/clinem/dgae816/7912016>

Yan Liang¹, Haiyan Wei², Fan Yang³, Hua Zhang⁴, Linqi Chen⁵, Hui Yao⁶, Xiaoming Luo⁷, Xinran Cheng⁸, Yu Yang⁹, Qun Lian¹⁰, Hongwei Du¹¹, Tang Li¹², Pin Li¹³, Gaixiu Zhang¹⁴, Fuying Song¹⁵, Liyang Liang¹⁶, Deyun Liu¹⁷, Shunye Zhu¹⁸, Haihong Gong¹⁹, Chunxiu Gong²⁰, Xiangao Cheng^{21 22}, Zhuangjian Xu²³, Yaping Ma²³, Zhe Su²⁴, Weidong Zhou²⁵, Ruoyi He²⁵, Yalin Yin²⁶, Li Sun²⁵, Xiaoping Luo¹

¹Department of Pediatrics, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, China.

²Department of Endocrinology, Genetics and Metabolism, Children's Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Henan Children's Hospital, Zhengzhou Children's Hospital, Zhengzhou, China.

³Department of Pediatrics, Key Laboratory of Birth Defects and Related Diseases of Women and Children (Sichuan University), Ministry of Education, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu, China.

- ⁴Department of Pediatrics, Sanya Central Hospital, Sanya, China.
- ⁵Department of Endocrinology, Metabolism and Genetic Disorders, Children's Hospital of Soochow University, Suzhou, China.
- ⁶Department of Genetic Metabolism and Endocrinology, Wuhan Children's Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, China.
- ⁷Department of Pediatrics, Zhejiang Provincial People's Hospital, Hangzhou, China.
- ⁸Department of Pediatric Endocrinology, Genetics, and Metabolism, The Affiliated Women's and Children's Hospital, School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu Women's and Children's Central Hospital, Chengdu, China.
- ⁹Department of Endocrinology, Genetics and Metabolism, Jiangxi Provincial Children's Hospital, Nanchang, China.
- ¹⁰Department of Pediatrics, The First Affiliated Hospital of Xiamen University, Xiamen, China.
- ¹¹Department of Pediatrics, The First Affiliated Hospital, Jilin University, Changchun, China.
- ¹²Department of Pediatric Endocrinology and Metabolism, Women and Children's Hospital, Qingdao University, Qingdao, China.
- ¹³Department of Endocrinology, Children's Hospital of Shanghai, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai, China.
- ¹⁴Department of Pediatric Endocrinology, Shanxi Provincial Children's Hospital, Taiyuan, China.
- ¹⁵Department of Endocrinology, Children's Hospital, Capital Institute of Pediatrics, Beijing, China.
- ¹⁶Department of Pediatric Endocrinology, Sun Yat-Sen Memorial Hospital, Sun Yat-Sen University, Guangzhou, China.
- ¹⁷Department of Pediatrics, The Second Hospital of Anhui Medical University, Hefei, China.
- ¹⁸Department of Pediatrics, The Third Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou, China.
- ¹⁹Department of Pediatrics, The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, China.
- ²⁰Department of Endocrinology, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, Beijing, China.
- ²¹Department of Pediatrics, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, China.
- ²²Department of Pediatrics, Anhui Public Health Clinical Center, Hefei, China.
- ²³Department of Pediatrics, Wuxi Fourth People's Hospital, Wuxi, China.
- ²⁴Department of Endocrinology, Shenzhen Children's Hospital, Shenzhen, China.
- ²⁵Office of General Manager, Xiamen Amoytop Biotech Co., Ltd, Xiamen, China.
- ²⁶Department of translational medicine, Xiamen Amoytop Biotech Co., Ltd, Xiamen, China.

Questo studio clinico di fase 3 multicentrico, randomizzato controllato della durata di 52 settimane ha valutato l'efficacia terapeutica di un nuovo prodotto di ormone della crescita umano ricombinante (rhGH) Long-acting a somministrazione settimanale, il Pegpesen® rispetto al rhGH giornaliero in 391 bambini cinesi con deficit di GH.

A 52 settimane la velocità di crescita è stata di 9,910 cm/anno nel gruppo Pegpesen® e di 10,037 cm/anno nel gruppo rhGH giornaliero, confermando la non inferiorità della formulazione settimanale rispetto a quella giornaliera. Tale dato è stato altresì supportato dai risultati ottenuti negli endpoint secondari quali il delta altezza per età cronologica (ΔHt SDS CA) e per età ossea (ΔHt SDS BA), la velocità di crescita (ΔGV) dal basale a 52 settimane ed i livelli sierici di IGF-1 e IGFBP-3 a 52 settimane di trattamento. Inoltre, i profili di sicurezza e l'aderenza si sono dimostrati comparabili.

Sebbene siano necessari ulteriori studi per valutarne in maniera più ampia l'efficacia e la sicurezza, il Pegpesen® può rappresentare una nuova e promettente opzione terapeutica per i bambini con deficit di GH.

Long-term safety and effectiveness of a somatropin biosimilar (Omnitrope®) in children requiring growth hormone therapy: analysis of final data of Italian patients enrolled in the PATRO children study

Endocrine. 2024 Nov 29. doi: 10.1007/s12020-024-04090-x. Online ahead of print.

<https://link.springer.com/article/10.1007/s12020-024-04090-x>

Lorenzo Iughetti ¹, Franco Antoniazzi ², Claudia Giavoli ³, Simonetta Bellone ⁴, Tommaso Aversa ⁵, Laura Guazzarotti ⁶, Maria Elisabeth Street ⁷, Emanuele Miraglia Del Giudice ⁸, Luca Persani ^{9 10}, Gabriella Pozzobon ¹¹, Letizia Ragusa ¹²,

Stefano Stagi^{13 14}, Gianluca Tornese^{15 16}, Clara Zecchino¹⁷, Chiara Mameli¹⁸, Emiliano Zecchi¹⁹, Paolo Fedeli¹⁹, Markus Zabransky²⁰, Laura Lucaccioni²¹, Stefano Zucchini²²

¹Pediatric Unit, Department of Medical and Surgical Sciences for Mother, Children and Adults, University of Modena and Reggio Emilia, Modena, Italy. lorenzo.iughetti@unimore.it.

²Pediatric Clinic C, Department of Surgical Sciences, Dentistry, Gynecology and Pediatrics, University of Verona, Verona, Italy.

³Endocrinology Unit, Fondazione IRCCS Cà Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Milan, Italy.

⁴Division of Pediatrics, Department of Health Sciences, University of Piemonte Orientale, Novara, Italy.

⁵Pediatric Unit, Department of Human Pathology of Adulthood and Childhood "G. Barresi", University of Messina, Messina, Italy.

⁶Pediatric Endocrinology Unit, University of Padova, Padova, Italy.

⁷Department of Medicine and Surgery, Unit of Paediatrics, University Hospital of Parma, Parma, Italy.

⁸Department of General and Specialized Surgery for Women and Children, Università degli Studi Luigi Vanvitelli, Napoli, Italy.

⁹Division of Endocrine and Metabolic Diseases, IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Milan, Italy.

¹⁰Department of Medical Biotechnology and Translational Medicine, University of Milan, Milan, Italy.

¹¹Paediatric Department San Raffaele Hospital, Vita-Salute University San Raffaele, Milan, Italy.

¹²Department of Intellectual Disabilities, Pediatric and Medical Genetics Unit, Oasi Research Institute-I.R.C.C.S., Troina, Enna, Italy.

¹³Health Sciences Department, University of Florence, Florence, Italy.

¹⁴Auxoendocrinologia, Ospedale Pediatrico Meyer IRCCS, Florence, Italy.

¹⁵Institute for Maternal and Child Health IRCCS Burlo Garofolo, Trieste, Italy.

¹⁶Department of Medicine, Surgery and Health Sciences, University of Trieste, Trieste, Italy.

¹⁷Department of Biomedical Sciences and Human Oncology, AO Policlinico of Bari, Giovanni XXIII Hospital, Bari, Italy.

¹⁸Department of Pediatrics, V. Buzzi Children Hospital, University of Milan, Milan, Italy.

¹⁹Sandoz S.p.A, Milan, Italy.

²⁰Sandoz Biopharmaceutical c/o HEXAL AG, Holzkirchen, Germany.

²¹Pediatric Unit, Department of Medical and Surgical Sciences for Mother, Children and Adults, University of Modena and Reggio Emilia, Modena, Italy.

²²Pediatric Unit, IRCCS AOU of Bologna, Bologna, Italy

Si tratta di uno studio di sorveglianza post-marketing multicentrico, in aperto, longitudinale, che ha analizzato i dati finali della coorte italiana partecipante allo studio PATients TReated with Omnitrope® (PATRO) Children (n=375) tra febbraio 2010 e febbraio 2018 sull'efficacia e la sicurezza della terapia con Omnitrope® (un biosimilare della somatropina), nel trattamento i disturbi della crescita.

In totale sono stati segnalati 607 eventi avversi (EA) nel 58.4% dei pazienti, per lo più lievi (52.5%) o moderati (15.7%). Gli EA più comuni sono stati cefalea (11.7%), aumento dei livelli di IGF-1 (4.8%), dolore addominale (4.3%) e febbre (3.7%). Sono state altresì riportate 67 reazioni avverse in 52 pazienti (13.9%), tra le quali le più comuni sono state la resistenza insulinica e l'elevazione dell'IGF-1. Il diabete mellito è stato confermato in cinque pazienti (1.3%) e un'alterata tolleranza glucidica è emersa in nove pazienti (2.4%). Eventi avversi gravi di particolare interesse, tra i quali ipotiroidismo, crisi tonico-cloniche generalizzate e disturbi dell'andatura, sono stati registrati nell'1.6% dei pazienti. In aggiunta al buon profilo di sicurezza a lungo termine, i risultati in termini di guadagno staturale hanno altresì supportato l'efficacia dell'Omnitrope, confermando ed ampliando in tal modo i precedenti dati dello studio PATRO nella popolazione pediatrica italiana.

Oral Infigratinib Therapy in Children with Achondroplasia

N Engl J Med. 2024 Nov 18. doi: 10.1056/NEJMoa2411790. Online ahead of print.

<https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2411790>

Ravi Savarirayan¹, Josep Maria De Bergua¹, Paul Arundel¹, Jean Pierre Salles¹, Vrinda Saraff¹, Borja Delgado¹, Antonio Leiva-Gea¹, Helen McDevitt¹, Marc Nicolino¹, Massimiliano Rossi¹, Maria Salcedo¹, Valerie Cormier-Daire¹, Mars Skae¹, Peter Kannu¹, John Phillips 3rd¹, Howard Saal¹, Paul Harmatz¹, Toby Candler¹, Dawn Hill¹, Elena Muslimova¹, Richard Weng¹, Yun Bai¹, Supriya Raj¹, Julie Hoover-Fong¹, Melita Irving¹, Daniela Rogoff¹

¹From Murdoch Children's Research Institute, Melbourne, VIC, Australia (R.S., S.R.); Hospital Vithas Vitoria, Vitoria-Gasteiz (J.M.D.B.), Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Malaga (B.D., A.L.-G.), and Hospital Universitario La Paz, Madrid (M. Salcedo) - all in Spain; Sheffield Children's NHS Foundation Trust, Sheffield (P.A.), Birmingham Women's and Children's NHS Foundation Trust, Birmingham (V.S.), NHS Greater Glasgow and Clyde, Glasgow (H.M.), Manchester University NHS Foundation Trust, Manchester (M. Skae), University Hospitals Bristol and Weston NHS Foundation Trust, Bristol (T.C.), and Guy's and St. Thomas' NHS Foundation Trust, London (M.I.) - all in the United Kingdom; Hôpital des Enfants-Toulouse, Toulouse (J.P.S.), Hôpital Femme Mère Enfant, Hospices Civils de Lyon, Lyon (M.N., M.R.), and Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris (V.C.-D.) - all in France; the University of Alberta-Stollery Children's Hospital, Edmonton, Canada (P.K.); Vanderbilt University Medical Center, Nashville (J.P.); Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati (H.S.); Benioff Children's Hospital Oakland, Oakland (P.H.), and BridgeBio Pharma, San Francisco (D.H., E.M., R.W., Y.B., D.R.) - both in California; and Johns Hopkins University, Baltimore (J.H.-F.)

Questo studio di fase 2 ha valutato la sicurezza e l'efficacia dell'Infigratinib, un inibitore della tirosin chinasi FGFR1-3 somministrabile per via orale, in 72 bambini con acondroplasia di età compresa tra 3 e 11 anni. I pazienti sono stati suddivisi in 5 gruppi, ciascuno dei quali ha ricevuto un diverso dosaggio giornaliero di Infigratinib (da 0.016 a 0.25 mg/kg superficie corporea). Nella coorte trattata con 0.25 mg/kg/die è stato evidenziato un aumento della velocità di crescita di 2.5 cm/anno rispetto al basale e un miglioramento delle proporzioni corporee dopo 18 mesi di trattamento. Considerato anche il buon profilo di sicurezza osservato, tale farmaco potrebbe ampliare lo scenario terapeutico dei pazienti con acondroplasia.

Tiroide

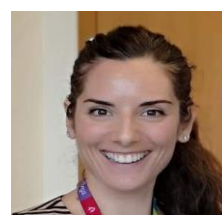
Le pubblicazioni più rilevanti o di maggiore interesse degli ultimi sei mesi

A cura di Andrea Esposito e Anastasia Ibba



Andrea Esposito

A.O.R.N. Santobono-Pausilipon, Napoli



Anastasia Ibba

SSD Endocrinologia Pediatrica

e Centro Screening Neonatale, ASLCagliari

The role of elastography in determining the risk of malignant thyroid nodules in children

Front Endocrinol (Lausanne). 2024 Nov 15;15:1461031.doi:
10.3389/fendo.2024.1461031.eCollection 2024.

<https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2024.1461031/full>

Aleksandra Kiszka-Wiłkojć ^{1 2}, Anna Taczanowska-Niemczuk ^{1 2}, Dominika Januś ^{3 4}, Marcin Maślanka ^{1 2}, Joanna Godlewska ^{1 2}, Monika Kujdowicz ^{5 6}, Michał Wiłkojć ⁷, Wojciech Górecki ^{1 2}

¹ Department of Pediatric Surgery, Institute of Pediatrics, Jagiellonian University Medical College, Krakow, Poland.

² Department of Pediatric Surgery, University Children's Hospital of Krakow, Krakow, Poland.

³ Department of Pediatric and Adolescent Endocrinology, Chair of Pediatrics, Institute of Pediatrics, Jagiellonian University Medical College, Krakow, Poland.

⁴ Department of Pediatric and Adolescent Endocrinology, University Children's Hospital in Krakow, Krakow, Poland.

⁵ Department of Pathology, University Children's Hospital of Krakow, Krakow, Poland.

⁶ Department of Pathomorphology, Jagiellonian University Medical College, Krakow, Poland.

⁷ Department of General, Oncological, Metabolic and Thoracic Surgery, Military Institute of Medicine, National Research Institute, Warsaw, Poland.

L'utilità dell'elastografia nello studio dei noduli tiroidei è ampiamente supportata nella popolazione adulta, mentre le evidenze pediatriche sono attualmente limitate. Questo studio prospettico ha valutato l'utilità dell'elastografia nello studio ecografico dei noduli tiroidei in pazienti pediatrici

(range di età 7-20 anni). Sono stati confrontati i valori di *Strain Ratio* (SR) e i reperti anatomopatologici (ottenuti tramite FNAB o istologia) in 119 noduli di 96 pazienti. I valori di SR erano significativamente superiori nei tumori maligni rispetto sia alle lesioni benigne che ai tumori a basso rischio; non c'erano invece differenze significative nello SR tra lesioni benigne e lesioni a basso rischio. Gli autori suggeriscono un valore di SR pari a 3 come fattore di rischio per lesioni maligne (VPP = 0.429, VPN = 0.952, sensibilità = 79%, specificità = 80%). Tali risultati suggeriscono un ruolo per l'elastografia quale utile strumento nella caratterizzazione dei noduli tiroidei anche nella popolazione pediatrica.

Molecular and Clinical Features of Congenital Hypothyroidism Due to Multiple DUOX2 Variants

Thyroid. 2024 Jul;34(7):827-836. doi: 10.1089/thy.2024.0046. doi: 10.1089/thy.2024.0046

<https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/thy.2024.0046>

Erika Uehara^{1,2}, Kiyomi Abe^{3,4}, Kanako Tanase-Nakao¹, Koji Muroya⁵, Atsushi Hattori^{1,6}, Keiko Matsubara^{1,6}, Maki Fukami^{1,6}, and Satoshi Narumi^{1,3}

1 Department of Molecular Endocrinology, National Research Institute for Child Health and Development, Tokyo, Japan.

2 Department of Advanced Pediatric Medicine, Tohoku University School of Medicine, Tokyo, Japan.

3 Department of Pediatrics, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan.

4 Department of Pediatrics, Tokyo Saiseikai Central Hospital, Tokyo, Japan.

5 Department of Endocrinology and Metabolism, Kanagawa Children's Medical Center, Yokohama, Japan.

6 Division of Diversity Research, National Research Institute for Child Health and Development, Tokyo, Japan.

Sono stati analizzati dal punto di vista clinico e molecolare 63 pazienti con ipotiroidismo congenito da mutazione del gene DUOX2. Vi sono 3 punti di maggiore interesse. Il primo è il riscontro di 4 nuove varianti geniche patogenetiche. Il secondo è che gli autori hanno dimostrato l'assenza di una correlazione genotipo-fenotipo, ovvero che la severità dell'ipotiroidismo congenito è indipendente dall'attività enzimatica residua, e, terzo punto, che i pazienti con varianti patogenetiche del gene DUOX2 sono a rischio di recidive di ipotiroidismo anche dopo mesi e/o anni dallo stop terapia, sottolineando la necessità di un continuo e lungo follow-up in questi pazienti.

Association of maternal thyroglobulin with gestational thyroid function and offspring IQ and brain morphology

J Clin Endocrinol Metab. 2024 Sep 27:dgae679. doi: 10.1210/clinem/dgae679.

<https://academic.oup.com/jcem/advance-article/doi/10.1210/clinem/dgae679/7779642>

Tessa A Mulder^{1 2 3}, Mònica Guxens^{3 4 5 6}, Maria Luisa Rebagliato, Mariana Dineva^{4 7 8 9 10}, Sarah C Bath, Sandra Hunziker^{11 12 13}, Jordi Sunyer^{4 5 6}, Juana Maria Delgado-Saborit^{7 8}, Amaia Irizar

Loibide ^{4 14 15}, Nerea Lertxundi ^{4 16 17}, Ryan L Muetzel ^{3 18}, Henning Tiemeier ^{3 19}, Robin P Peeters ², Tim I M Korevaar ^{2 20}

¹Generation R Study Group, Erasmus University Medical Center, Rotterdam, The Netherlands.

²Department of Internal Medicine, Academic Center for Thyroid Diseases, Erasmus University Medical Center, Rotterdam, The Netherlands.

³Department of Child and Adolescent Psychiatry, Erasmus University Medical Center, Rotterdam, The Netherlands.

⁴Spanish Consortium for Research on Epidemiology and Public Health (CIBERESP), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain.

⁵ISGlobal, Barcelona, Spain.

⁶Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, Spain.

⁷Epidemiology and Environmental Health Joint Research Unit, FISABIO-Universitat Jaume I-Universitat de València, Valencia, Spain.

⁸Department of Medicine, Faculty of Health Sciences, Universitat Jaume I, Castellón de la Plana, Spain.

⁹School of Food Science and Nutrition, Faculty of Environment, University of Leeds, Leeds, UK.

¹⁰Leeds Institute for Data Analytics (LIDA), University of Leeds, Leeds, UK.

¹¹Department of Nutrition, Food and Exercise Sciences, Faculty of Health and Medical Sciences, University of Surrey, Guildford, GU2 7XH, UK.

¹²Human Nutrition Laboratory, Institute of Food, Nutrition, and Health, ETH Zurich, Zurich, Switzerland.

¹³Institute of Social and Preventive Medicine, University of Bern, Switzerland.

¹⁴Biodonostia Health Research Institute, Group of Environmental Epidemiology and Child Development, San Sebastian, Spain.

¹⁵Department of Preventive Medicine and Public Health, University of the Basque Country (UPV/EHU), Leioa, Bizkaia, Spain.

¹⁶Environmental Epidemiology and Child Development Group, Biogipuzkoa Health Research Institute, San Sebastian, Spain.

¹⁷School of Psychology, University of the Basque Country, UPV/EHU, San Sebastián, Spain.

¹⁸Department of Radiology and Nuclear Medicine, Erasmus University Medical Centre, Rotterdam, The Netherlands.

¹⁹Department of Social and Behavioral Sciences, Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston, USA.

²⁰Division of Vascular Medicine and Pharmacology, Department of Internal Medicine, Erasmus MC, 3015 CN Rotterdam, The Netherlands.

Si tratta di un ampio studio prospettico nel quale sono stati analizzati i dati di 4576 coppie madre-figlio con lo scopo di verificare la presenza di un'associazione tra il valore della tireoglobulina materna con la funzionalità tiroidea materna e con la funzionalità tiroidea, il quoziente intellettivo e l'anatomia cerebrale del neonato. Gli autori hanno dimostrato che nella donna in gravidanza il valore della tireoglobulina era associato ad un minore valore del TSH e un maggiore valore di fT4. Nel neonato il valore della tireoglobulina materna si rifletteva in un minore QI nei primi anni di vita ma non successivamente, mentre non risultava nessuna associazione con l'anatomia cerebrale. Gli autori hanno ipotizzato infine, che il valore della tireoglobulina rifletta la funzionalità tiroidea più che la carenza di iodio come si sosteneva in passato, anche se concludono che questa ipotesi è da verificare con ulteriori studi.