



RBPCA pubblicata il 5 marzo 2026



et al.

**RBPCA PER L'IDENTIFICAZIONE E LA PRESA IN CARICO
DEI SOGGETTI IN ETÀ PEDIATRICA
CON FRATTURE OSSEE DA FRAGILITÀ**

**Raccomandazioni di Buone Pratiche Clinico-Assistenziale (RBPCA)
per l'identificazione e la presa in carico dei soggetti in età pediatrica con
fratture ossee da fragilità**



GRUPPO DI SVILUPPO DELLA RACCOMANDAZIONE DI BUONA PRATICA CLINICO-ASSISTENZIALE

Coordinatore (Chair)

Luisa de Sanctis, Medico-Chirurgo, Specialista in Pediatria, Professore Associato presso l'Università degli Studi di Torino e Direttore della SC di Pediatria Specialistica Universitaria dell'Ospedale Infantile Regina Margherita, Torino - Dipartimento di Scienze di Sanità Pubblica e Pediatriche, Università degli Studi di Torino

Co-coordinatore (Co-Chair)

Giampiero Igli Baroncelli, Medico-Chirurgo, Specialista in Pediatria, ex dipendente Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Responsabile Ambulatorio Metabolismo Minerale e Osseo, in pensione, Ospedale S. Chiara, Pisa

Comitato Tecnico Scientifico

- Membro Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica (SIEDP): Valentino Cherubini, Medico-Chirurgo, Specialista in Endocrinologia e Malattie del Ricambio, Presidente SIEDP, Direttore di Struttura Complessa, SOD Diabetologia Pediatrica Dipartimento Materno-Infantile, Presidio "G. Salesi", Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti di Ancona
- Membro Istituto Superiore di Sanità (ISS): Flavia Pricci, Medico-Chirurgo, Research Director Dipartimento di Malattie Cardiovascolari, Endocrino-Metaboliche e Invecchiamento, Istituto Superiore di Sanità
- Membro Società Italiana di Pediatria (SIP): Rino Agostiniani, Medico-Chirurgo, Specialista in Pediatria, Presidente della SIP, Direttore dell'Area Pediatria e Neonatologia dell'Azienda Usl Toscana Centro e Direttore della Struttura Complessa di Pediatria e Neonatologia dell'Ospedale San Jacopo, Pistoia
- Membro Federazione Italiana Medici Pediatri (FIMP): Laura Concas, Medico-Chirurgo, Specialista in Pediatria, Responsabile Area Tematica di Diabetologia e Endocrinologia, Federazione Italiana Medici Pediatri
- Membro Società Italiana di Endocrinologia (SIE): Gianluca Aimaretti, Medico-Chirurgo, Specialista in Endocrinologia e Malattie del Ricambio, Past-President SIE, Professore Ordinario di Endocrinologia dell'Università degli Studi del Piemonte Orientale, Direttore Dipartimento di Medicina Traslazionale, Direttore della SCDU di Endocrinologia AOU Maggiore della Carità di Novara
- Membro Società Italiana di Traumatologia e Ortopedia Pediatrica (SITOP): Fabio Verdoni, Medico-Chirurgo, Specialista in Ortopedia e Traumatologia, Presidente SITOP, Responsabile Unità Operativa di Ortopedia Pediatrica all'IRCCS Ospedale Galeazzi – Sant'Ambrogio, Milano
- Membro Associazione Medici Endocrinologi (AME): Alberto Falchetti, Medico-Chirurgo, Specialista in Endocrinologia e malattie del Metabolismo, Dirigente Medico SC Endocrinologia, Ospedale Santa Maria della Misericordia, Udine, ASUFC
- Membro Federazione Italiana Malattie Rare (UNIAMO): Marco Sessa, Vicepresidente UNIAMO, Presidente AISAC (Associazione per l'Informazione e lo Studio della Acondroplasia)

Panel di Esperti

- Membri SIEDP:
 1. Luisa de Sanctis (Chair), Medico-Chirurgo, Medico-Chirurgo, Specialista in Pediatria, Professore Associato di Pediatria presso l'Università degli Studi di Torino, Direttore SC Pediatria Specialistica Universitaria, Ospedale Infantile Regina Margherita di Torino - Dipartimento di Scienze di Sanità Pubblica e Pediatriche, Università degli Studi di Torino

2. Giampiero Igli Baroncelli (Co-Chair), Medico-Chirurgo, Specialista in Pediatria, ex dipendente Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Responsabile Ambulatorio Metabolismo Minerale e Osseo, in pensione, Ospedale S. Chiara, Pisa.
- **Membro SIP:**
 - Chiara Mameli, Medico-Chirurgo, Specialista in Pediatria, Professore Associato presso l'Università di Milano Dirigente Medico, Responsabile Struttura Semplice Area Mac e Day Hospital presso UO di Pediatria dell'Ospedale dei Bambini "Vittore Buzzi", Milano
 - **Membro FIMP:**
 - Osama Al Jamal, Medico-Chirurgo, Specialista in Pediatria, Azienda Sanitaria ASL 8 Cagliari
 - **Membro SIE:**
 - Andrea Palermo, Medico-Chirurgo, Specialista in Endocrinologia, diabete e disturbi metabolici, Dirigente Medico UOC Patologie osteo-metaboliche e della tiroide, Fondazione Policlinico Universitario Campus Bio-Medico, Roma
 - **Membro AME:**
 - Antonio Stefano Salcuni, Medico-Chirurgo, Specialista in Endocrinologia e malattie del metabolismo, Dirigente Medico Ospedale Santa Maria della Misericordia di Udine
 - **Membro SITOP:**
 - Mattia Cravino, Medico-Chirurgo, Specialista in Ortopedia e Traumatologia, Dirigente medico SSD Ortopedia e Traumatologia Pediatrica dell'Ospedale Infantile Regina Margherita di Torino
 - **Genetista:**
 - Silvia Deaglio, Medico-Chirurgo, Specialista in Oncologia, Professore Ordinario di Genetica Medica, Università degli Studi di Torino, Direttore Scuola di Specializzazione in Genetica Medica per non medici, Direttore, del Servizio di Immunogenetica e Biologia dei Trapianti, AOU Città della Salute e della Scienza, Torino
 - **Fisiatra:**
 - Giovanni Iolascon, Medico Chirurgo, Specialista in Medicina Fisica e Riabilitativa, Professore Ordinario in Medicina Fisica e Riabilitativa e Direttore del Dipartimento Multidisciplinare di Specialità Medico-Chirurgiche e Odontoiatriche Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli", Presidente SIMFER (Società Italiana di Medicina Fisica e Riabilitativa), Napoli
 - **Membro Federazione Italiana Malattie Rare (UNIAMO):**
 - Leonardo Panzeri, Presidente Associazione Italiana Osteogenesi Imperfetta (ASITOI)
 - **Membro Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie (AISMME):**
 - Manuela Vaccarotto, Vice- Presidente AISMME
 - **Bioeticista:**
 - Luca Savarino, Professore Ordinario di Bioetica all'Università del Piemonte Orientale e Membro del Comitato Nazionale per la Bioetica.
 - **Supporto Metodologico:**
 - Basilio Pintaudi, Medico-Chirurgo, Specialista in Endocrinologia, Azienda Socio-Sanitaria Territoriale (ASST) Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

Evidence Review Team e Gruppo di scrittura

- **Evidence Review Team:**
 1. Roberto Franceschi, Medico-Chirurgo, Specialista in Pediatria, Professore Associato di Pediatria presso l'Università degli Studi di Trento, Dirigente Medico I Livello UOM Pediatria, Ospedale S. Chiara di Trento
 2. Domenico Corica, Medico-Chirurgo, Specialista in Pediatria, Ricercatore a tempo determinato tipo A (RTDA), Dipartimento di Patologia Umana dell'Adulto e dell'Età evolutiva "G. Barresi"

Università degli Studi di Messina U.O.C. Pediatria, Ambulatorio Endocrinologia Pediatrica, A.O.U. Policlinico "G. Martino", Messina

3. Daniele Tessaris, Medico-Chirurgo, Specialista in Pediatria, Assegnista di Ricerca, Dipartimento di Scienze di Sanità Pubblica e Pediatriche, Università degli Studi di Torino, Torino

4. Anna Grandone, Medico Chirurgo, Specialista in Pediatria, Professore Associato di Pediatria Università degli Studi della Campania "L. Vanvitelli", Napoli

5. Danilo Fintini, Medico-Chirurgo, Specialista in Endocrinologia e Malattie del Ricambio, Dirigente Medico Unità di Endocrinologia e Diabetologia, Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù" IRCCS, Roma

6. Donatella Capalbo, Medico-Chirurgo, Specialista in Pediatria, U.O.S. di Endocrinologia Pediatrica Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università degli studi di Napoli Federico II, Napoli

7. Anastasia Ibba, Medico-Chirurgo, Specialista in Pediatria, Dirigente Medico "SSD Endocrinologia Pediatrica e Centro Screening Neonatali, Ospedale Pediatrico Microcitemico "A. Cao", Azienda ASL - Cagliari

8. Giusi Umano, Medico-Chirurgo, Specialista in Pediatria, Ricercatore Universitario, Università degli Studi della Campania "L. Vanvitelli", Napoli

9. Alessia Angelelli, Medico-Chirurgo, Specialista in Pediatria, Clinica Pediatrica e Endocrinologia-IRCCS G.Gaslini, Genova

10. Marco Pitea, Medico-Chirurgo, Specialista in Pediatria, Dirigente Medico Pediatria e Neonatologia, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano

11. Elisa Sala, Medico-Chirurgo, Specialista in Pediatria, Dirigente Medico Pediatria e Neonatologia, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano

12. Francesco d'Aniello, Medico-Chirurgo, Specialista in Pediatria, Assegnista di Ricerca Unità di Endocrinologia e Diabetologia, Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù" IRCCS, Roma

● Gruppo di scrittura:

1. Natascia Di Iorgi, Medico-Chirurgo, Specialista in Pediatria, Professore Associato di Pediatria, Università degli Studi di Genova- Clinica Pediatrica e Endocrinologia - IRCCS G. Gaslini, Genova

2. Maria Felicia Faienza, Medico-Chirurgo, Specialista in Pediatria, Professor Associato di Pediatria, Università degli Studi di Bari "Aldo Moro", Unità di Endocrinologia e Malattie Rare Endocrinologiche, Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Bari

3. Stefano Mora, Medico-Chirurgo, Specialista in Pediatria, Ricercatore Senior presso la U.O. di Pediatria dell'IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano, Responsabile del Laboratorio di Endocrinologia Infantile e del Servizio di MOC Pediatrica.

4. Luisa de Sanctis, Medico-Chirurgo, Medico-Chirurgo, Specialista in Pediatria, Professore Associato di Pediatria presso l'Università degli Studi di Torino, Direttore SC Pediatria Specialistica Universitaria, Ospedale Infantile Regina Margherita di Torino - Dipartimento di Scienze di Sanità Pubblica e Pediatriche, Università degli Studi di Torino

5. Giampiero Igli Baroncelli, Medico-Chirurgo, Specialista in Pediatria, ex dipendente Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Responsabile Ambulatorio Metabolismo Minerale e Osseo, in pensione, Ospedale S. Chiara, Pisa.

Revisori esterni indipendenti

- Mauro Celli, Responsabile Centro di Riferimento Regionale per le Osteodistrofie Congenite e Displasie Scheletriche, AOU Policlinico Umberto I
- Sabrina Corbetta, Responsabile del Centro Malattie del Metabolismo Osseo e Diabete - U.O. Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Milano

- Mohamad Maghnie, Direttore Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Genova, Istituto Giannina Gaslini, Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili (DINOEMI)

Segreteria scientifica e tecnico-organizzativa

Segreteria Operativa e Amministrativa SIEDP c/o Centro Congressi Internazionale srl a s.u. Via G. Guarini, 4- 10123 Torino. Email: info@siedp.it, Tel 011-2446911, Fax 011-2446950

INDICE

Gruppo di Sviluppo RBPCA	2
Policy per la gestione del conflitto di interesse	7
Dichiarazione potenziali conflitti di interesse	9
Elenco delle raccomandazioni di BPCA	11
1. Introduzione e razionale	12
2. Obiettivi, ambiti di applicazione delle RBPCA e coinvolgimento degli stakeholder	14
3. Metodi	15
4. Sintesi delle evidenze e raccomandazioni di buona pratica clinico-assistenziale	18
Quesito 1. Metodica di valutazione del rischio ri-fratturativo	18
Raccomandazione 1	25
Quesito 2. Analisi genetica	26
Raccomandazione 2	48
Quesito 3. Utilizzo dei bisfosfonati per il trattamento	49
Raccomandazione 3	60
Quesito 4. Prevenzione nuove fratture	62
Raccomandazione 4	69
5. Revisione esterna	70
6. Applicabilità	70
7. Aggiornamento delle RBPCA	70
8. Indipendenza editoriale e altre dichiarazioni	70
9. Allegati	70
Referenze	71

POLICY PER LA GESTIONE DEL CONFLITTO DI INTERESSE

La valutazione degli interessi dei membri del gruppo di lavoro della RBPCA “Identificazione e presa in carico dei soggetti in età pediatrica con fratture ossee da fragilità” è finalizzata alla determinazione dei casi di conflitto di interesse per ciascun PICO e delle misure da intraprendere per la loro gestione nel corso dello sviluppo della RBPCA. Questa valutazione si basa sulla policy per la gestione del conflitto di interessi nello sviluppo delle RBPCA dell’ISS descritta nel Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica.

Ogni singolo interesse viene valutato in base alla sua natura e tipologia, rilevanza in termini di specificità rispetto all’argomento della RBPCA e di valore finanziario, periodo e durata. La valutazione tiene conto delle seguenti informazioni utili a determinare la misura in cui ci si potrebbe ragionevolmente attendere che l’interesse influenzi il giudizio dell’esperto:

- tipologia dell’interesse
- rilevanza in termini di specificità rispetto all’argomento della RBPCA
- periodo e durata
- posizione dell’esperto nell’organizzazione e/o nell’attività in questione nel caso di interesse istituzionale.

Riguardo la tipologia di interesse, si distingue fra:

1. interessi economici: le relazioni finanziarie con organizzazioni che investono direttamente in prodotti o servizi rilevanti per l’argomento trattato. Ci si riferisce a qualunque valore monetario riferito al pagamento diretto per servizi, partecipazioni azionarie, stock options o altre quote di partecipazione, proprietà sui diritti intellettuali (patenti, copyright royalties).

All’interno di questa tipologia, si distingue fra:

- a) interesse economico personale, cioè riferito a opportunità di guadagno economico per sé;
 - b) interesse economico familiare, cioè riferito a opportunità di guadagno economico per i propri familiari;
 - c) interesse economico istituzionale, cioè riferito a un pagamento o altro beneficio ricevuto non personalmente dal soggetto ma dal dipartimento o struttura in cui esso opera e/o ha responsabilità gestionali.
2. interessi economici indiretti (o interessi intellettuali): si riferiscono ad avanzamenti di carriera, prestigio sociale e convinzioni personali.

Sia gli interessi economici sia gli interessi intellettuali possono essere:

- i. specifici: direttamente associati all’argomento oggetto della RBPCA
- ii. non-specifici: non direttamente associati all’argomento oggetto della RBPCA

Sulla base della valutazione, a ogni interesse è stato assegnato uno dei tre livelli di potenziale conflitto:

- Livello 1: minimo o insignificante
- Livello 2: potenzialmente rilevante
- Livello 3: rilevante.

Ad ognuno dei tre livelli di conflitto, corrispondono delle misure da intraprendere per la loro gestione.

Per il livello 1 le possibilità sono: a) Nessuna misura (piena partecipazione ai lavori).

Per il livello 2 le possibilità sono: b) piena partecipazione ai lavori con *Disclosure* pubblica dell’interesse nel documento finale della RBPCA o sul sito in seguito alla pubblicazione della raccomandazione cui l’interesse si riferisce; c) esclusione parziale dai lavori (dalla parte di riunione o lavoro attinente all’interesse dichiarato e dal relativo processo decisionale).

Per il livello 3 le possibilità sono: c) esclusione parziale dai lavori (dalla parte di riunione o lavoro attinente all’interesse dichiarato e dal relativo processo decisionale); d) esclusione totale.

L’interesse è considerato minimo o insignificante (livello 1) se è improbabile che influenzi il giudizio del soggetto. In questo caso, non è necessario intraprendere alcuna azione.

Nel caso del livello 2 (interesse potenzialmente rilevante), si indica l’applicazione di una delle seguenti misure per la gestione del conflitto:

- piena partecipazione ai lavori con disclosure pubblica dell'interesse nel documento finale della RBPCA o sul sito in seguito alla pubblicazione della raccomandazione cui l'interesse si riferisce. Si applica per gli interessi considerati relativamente minori.

- esclusione parziale dai lavori, come per esempio esclusione dalla parte di riunione o lavoro attinente all'interesse dichiarato e dal relativo processo decisionale. È utilizzata per permettere ai membri del Panel di accedere alle conoscenze o opinioni degli esperti più qualificati, avendo però presente i loro *bias* potenziali. Nel caso del livello 3 (interesse rilevante), si indica l'applicazione di una delle seguenti misure per la gestione del conflitto:

- esclusione parziale dai lavori, come per esempio esclusione dalla parte di riunione o lavoro attinente all'interesse dichiarato e dal relativo processo decisionale.

- esclusione totale, cioè la limitazione alla partecipazione a qualsiasi parte della riunione o del processo. Si applica quando la natura dell'interesse è troppo significativa rispetto agli obiettivi generali o laddove limitare il coinvolgimento dell'esperto ad una parte dei lavori non avrebbe senso.

Nel caso in cui un interesse dichiarato sia ritenuto potenzialmente o palesemente rilevante (livello 2 e 3), per decidere la misura da intraprendere è stato considerato il contributo, i compiti e le funzioni dell'esperto nel Panel rispetto alla disponibilità di esperti alternativi con le competenze richieste, ed è stata commisurata la natura, il tipo e la portata dell'interesse (cioè la misura in cui ci si può ragionevolmente attendere che l'interesse influenzi il giudizio dell'esperto), all'adeguatezza delle azioni e opzioni disponibili per garantire l'indipendenza e l'integrità del processo decisionale.

Nei casi in cui l'interesse valutato sia di livello 3 è necessario indicare la motivazione per l'inclusione del membro con CDI rilevante nel Panel.

DICHIARAZIONE POTENZIALI CONFLITTI DI INTERESSE

Tutti i membri del Panel esperti e i membri dell'Evidence Review Team e di scrittura hanno compilato il modulo per la dichiarazione dei conflitti di interesse sviluppato dal CNEC (Centro Nazionale per l'Eccellenza Clinica, la Qualità e la sicurezza delle prove). Tutti i conflitti di interesse rilevati sono stati discussi collegialmente al fine di valutare il livello di conflitto che è stato, all'unanimità, giudicato di livello 1 per tutti i componenti del Panel e dell'Evidence Review Team; pertanto, tutti i membri hanno partecipato a tutte le fasi del processo di costruzione delle presenti linee guida. In particolare, per la Dott.ssa Grandone è stato attribuito un livello 1 di conflitto assegnato all'interesse dichiarato per cui non è stata adottata nessuna misura di gestione, consentendole piena partecipazione ai lavori, poichè essendo parte dell'Evidence Review Team ha avuto modo di valutare la letteratura scientifica relativa a quesito con tematiche al di fuori del potenziale conflitto dichiarato.

Di seguito la sintesi delle dichiarazioni dei singoli membri.

Membri del CTS

Valentino Cherubini	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Flavia Pricci	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Rino Agostiniani	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Laura Concas	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Gianluca Aimaretti	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Fabio Verdoni	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Alberto Falchetti	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Marco Sessa	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare

Membri del Panel esperti

Luisa de Sanctis	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Giampiero Igli Baroncelli	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Chiara Mameli	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Osama Al Jamal	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Andrea Palermo	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Antonio Stefano Salcuni	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Mattia Cravino	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Silvia Deaglio	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Giovanni Iolascon	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Leonardo Panzeri	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Manuela Vaccarotto	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Luca Savarino	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Basilio Pintaudi	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare

Evidence Review Team

Roberto Franceschi	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Domenico Corica	ha ricevuto compenso per consulenza da Alexion
Daniele Tessaris	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Anna Grandone	ha ricevuto compensi per consulenze/partecipazione ad advisory board o attività formative da Kyowa Kirin, Alexion, Novo-Nordisk, Pfizer
Danilo Fintini	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Donatella Capalbo	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Anastasia Ibba	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Giusi Umano	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare

Alessia Angelelli	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Marco Pitea	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Elisa Sala	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Francesco d'Aniello	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare

Gruppo di scrittura

Natascia DiIorgi	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Marilicia Faienza	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Stefano Mora	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare

Revisori esterni

Mauro Celli	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Sabrina Corbetta	ha ricevuto compensi per consulenze/partecipazione ad advisory board o attività formative da Kyowa Kirin, Abiogen, Theramex, Gedeon-Richter Gedeon-Richter
Mohamad Maghnie	ha ricevuto compensi per consulenze/partecipazione ad advisory board o attività formative da Pfizer, Novo Nordisk, Merck, Sandoz, Biomarin

ELENCO DELLE RACCOMANDAZIONI DI BPCA

Q1. In bambini e adolescenti con frattura da trauma minore o non traumatica, l'esecuzione della densitometria ossea (DXA), rispetto ad altre metodiche strumentali di valutazione della salute ossea, è più appropriata nel predire il rischio di nuove fratture?

R1. Per valutare il rischio ri-fratturativo in bambini e adolescenti con frattura da trauma minore o non traumatica si suggerisce di eseguire la misurazione della densità minerale ossea (BMD), espressa come Z-score, mediante indagine DXA.

Grado di raccomandazione

Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento, con qualità delle prove bassa.

Q2. In bambini e adolescenti con frattura da trauma minore o non traumatica, l'analisi genetica mediante Next Generation Sequencing (NGS), rispetto ad altre metodiche genetiche, è più efficace nell'identificazione di una fragilità ossea primaria?

R2. Nel percorso diagnostico dei pazienti pediatrici affetti da fragilità ossea primaria si suggerisce l'utilizzo in prima istanza della tecnologia Next Generation Sequencing (NGS) comprendente un pannello esteso di geni possibilmente in numero maggiore a 20. In caso di negatività dell'analisi si suggerisce di valutare l'estensione dell'indagine genetica mediante utilizzo di WES, CGH array e MLPA o ulteriori analisi genomiche più estese.

Grado di raccomandazione

Condizionata a favore dell'intervento con grado di evidenza delle prove basso.

Q3. In bambini e adolescenti con fratture da fragilità ossea è efficace avviare un trattamento con bisfosfonati rispetto al non utilizzo per la prevenzione di nuove fratture, la riduzione del dolore, e il miglioramento della qualità di vita?

R3. In bambini e adolescenti con fratture da fragilità ossea si raccomanda il trattamento con bisfosfonati per i significativi vantaggi sulla densità minerale ossea, espressa come BMD, sia a livello lombare che del corpo intero

Grado di raccomandazione

Raccomandazione forte a favore del trattamento, con grado di evidenza alto.

Q4. In bambini e adolescenti con frattura da trauma minore o non traumatica, la supplementazione di calcio e/o vitamina D, rispetto a nessuna supplementazione, è efficace nella prevenzione di nuove fratture?

R4. Non ci sono sufficienti dati basati sulle evidenze che la supplementazione con calcio e/o vitamina D in soggetti con fragilità ossea possa prevenire l'insorgenza di nuove fratture.

Grado di raccomandazione

Raccomandazione condizionata né a favore né contro l'intervento, con qualità delle prove molto bassa.

1. INTRODUZIONE E RAZIONALE

Le fratture ossee in età evolutiva costituiscono un'evenienza clinica frequente, con un'incidenza stimata fino al 64% nei maschi e al 40% nelle femmine prima della fine dell'adolescenza. Nella maggior parte dei casi, tali eventi sono conseguenza di traumi accidentali, spesso legati all'attività fisica e ludico-sportiva, in un contesto di normale resistenza scheletrica. In una minoranza di casi, tuttavia, l'evento fratturativo può rappresentare la manifestazione clinica iniziale di una condizione di fragilità ossea, caratterizzata da una ridotta resistenza meccanica dell'osso anche in assenza di traumi rilevanti. Tali condizioni, che possono essere primitive (su base genetica) o secondarie (acquisite), richiedono un riconoscimento tempestivo per garantire un corretto inquadramento eziopatogenetico, prevenire la ricorrenza di fratture e attivare un percorso assistenziale appropriato, fondato su interventi mirati e monitoraggio a lungo termine.

In ambito pediatrico, la diagnosi di fragilità ossea è spesso tardiva, per la rarità della condizione, la variabilità fenotipica e l'eterogeneità delle patologie che possono sottenderle. Malattie genetiche rare, come l'osteogenesi imperfetta (OI) e altre forme di osteoporosi primaria, rappresentano una possibile causa, ma anche malattie croniche sistemiche, patologie oncologiche o neuromuscolari, disordini endocrinologici, deficit nutrizionali, trattamenti farmacologici prolungati o immobilizzazione costituiscono fattori predisponenti di osteoporosi secondaria.

L'assenza, ad oggi, di linee guida italiane e internazionali specifiche per la gestione delle fratture da fragilità in età pediatrica rappresenta un'importante criticità. Le conoscenze disponibili sono spesso derivate da studi condotti sull'adulto, non sempre trasferibili al contesto evolutivo, caratterizzato da dinamiche di accrescimento, maturazione puberale e rimodellamento scheletrico che richiedono strumenti valutativi e decisionali dedicati. Tale mancanza di riferimenti condivisi genera una rilevante eterogeneità delle pratiche cliniche, sia diagnostiche (es. indicazioni alla esecuzione di indagini densitometriche e genetiche) che terapeutiche (es. somministrazione di bisfosfonati, supplementazione nutrizionale) con il rischio di inappropriatelyzza, disuguaglianze nell'accesso alle cure e variabilità non giustificata negli esiti.

La presa in carico dei soggetti pediatrici con frattura da fragilità deve avvenire all'interno di un percorso multidisciplinare strutturato, che coinvolga specialisti con competenza specifica sulle malattie ossee dell'età evolutiva (tra cui pediatra endocrinologo, genetista, ortopedico, reumatologo, radiologo, fisiatra, nutrizionista). La valutazione del paziente deve prevedere un'anamnesi accurata (familiare, patologica e farmacologica), l'analisi dei fattori di rischio secondari, la diagnosi differenziale con eventuali fratture da maltrattamento e una scelta appropriata degli interventi diagnostici e terapeutici, proporzionati alla gravità clinica.

Le presenti Raccomandazioni di Buona Pratica Clinico-Assistenziale (RBPCA) sono state sviluppate per fornire agli operatori sanitari coinvolti nella presa in carico dei pazienti pediatrici con fragilità ossea uno strumento metodologico rigoroso e condiviso per affrontare in modo uniforme la valutazione, la diagnosi e la gestione delle fratture da fragilità ossea in età pediatrica. Esse intendono rispondere a un bisogno clinico concreto e diffuso, emerso dalla pratica assistenziale e sostenuto da evidenze consolidate, promuovendo l'appropriatezza e l'equità dei percorsi di cura.

La definizione di raccomandazioni *evidence-based* per l'identificazione e la gestione dei soggetti a rischio di fratture da fragilità risponde non solo a istanze espresse da numerosi professionisti clinici operanti in ambito pediatrico, ma anche da associazioni di pazienti e famiglie che segnalano frequenti criticità nel riconoscimento tempestivo della fragilità scheletrica e nell'accesso a competenze specialistiche.

Considerato l'elevato rischio clinico associato alla mancata identificazione di queste condizioni e la significativa eterogeneità dei comportamenti osservata a livello nazionale, risulta prioritario formalizzare raccomandazioni specifiche per questo ambito. Le RBPCA mirano a:

- definire criteri clinico-diagnostici condivisi per il riconoscimento della fragilità ossea in età evolutiva;
- promuovere un uso appropriato degli strumenti diagnostici e delle tecnologie molecolari disponibili;
- individuare le indicazioni cliniche per possibili trattamenti farmacologici;
- favorire l'adozione di modelli assistenziali integrati, multiprofessionali e centrati sul paziente;
- ridurre la variabilità non giustificata delle pratiche cliniche.

In particolare, le presenti RBPCA si pongono come strumento operativo per supportare i professionisti nell'identificazione del rischio ri-fratturativo, nella scelta delle indagini diagnostiche più appropriate (inclusa l'indicazione all'impiego di densitometria ossea e test genetici), nell'individuazione dei criteri di trattamento farmacologico (es. bisfosfonati) e nell'inquadramento degli interventi nutrizionali e comportamentali a supporto, tematiche attualmente ritenute più cogenti nella presa in carico del bambino e dell'adolescente con fratture da fragilità ossea.

L'introduzione di raccomandazioni basate sulle evidenze, elaborate attraverso un processo di consenso multidisciplinare e fondate su una revisione sistematica della letteratura scientifica, si configura come un'opportunità per qualificare l'assistenza, migliorare gli esiti di salute, razionalizzare l'impiego delle risorse e ridurre il *burden* clinico, funzionale e sociale associato alle fratture da fragilità non riconosciute o non trattate in modo adeguato.

In sintesi, l'elaborazione delle presenti RBPCA si basa su un razionale multidimensionale che integra la rilevanza clinica ed epidemiologica della fragilità ossea in età pediatrica, la disponibilità crescente di evidenze scientifiche e la necessità di standardizzare i percorsi di cura per garantire appropriatezza, equità ed efficienza. Tali raccomandazioni intendono proporsi come riferimento nazionale per una presa in carico più consapevole, efficace e sicura dei bambini e adolescenti affetti da fragilità scheletrica.

Bibliografia

- Allgrove J, Shaw NJ (eds): Calcium and Bone Disorders in Children and Adolescents. 2nd, revised edition. Endocr Dev. Basel, Karger, 2015, vol 28, pp 196-209.
- Alqahtani FF, Offiah AC. Diagnosis of osteoporotic vertebral fractures in children. Pediatric Radiology. 2019; 49:283-296.
- American Academy of Pediatrics. Statement of endorsement. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Pediatrics. 2012;130:e1424.
- Baroncelli GI, Bertelloni S. The use of bisphosphonates in pediatrics. Horm Res Paediatr. 2014;82:290- 302.
- Bishop N, Arundel P, Clark E, et al.; International Society of Clinical Densitometry. Fracture prediction and the definition of osteoporosis in children and adolescents: the ISCD 2013 Pediatric Official Positions. J Clin Densitom. 2014;17(2):275-280.
- Boyce AM, Gafni RI. Approach to the child with fractures. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96:1943-1952.
- Braegger C, Campoy C, Colomb V, et al.; ESPGHAN Committee on Nutrition. Vitamin D in the healthy European paediatric population. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2013;56:692-701.
- Brian Lentle B, Koromani F, Brown JP, et al. The radiology of osteoporotic vertebral fractures revisited. J Bone Miner Res. 2019;34:409-418.
- Ciancia S, van Rijn RR, Hogler W, et al. Osteoporosis in children and adolescents: when to suspect and how to diagnose it. European J Journal of Pediatr.ics. 2022; 181:2549-2561

- Clark EM. The epidemiology of fractures in otherwise healthy children. *Curr Osteoporos Rep*. 2014;12:272-278.
- Crabtree NJ, Arabi A, Bachrach LK, et al.; International Society for Clinical Densitometry. Dual-energy X-ray absorptiometry interpretation and reporting in children and adolescents: the revised 2013 ISCD Pediatric Official Positions. *J Clin Densitom*. 2014;17:225-242.
- Di Iorgi N, Maruca K, Patti G, et al. Update on bone density measurements and their interpretation in children and adolescents. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2018;32:477-498.
- Faienza MF, Luce V, Lonero A, et al. Treatment of osteoporosis in children with glucocorticoid-treated diseases. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2014;9:525-534.
- Galindo-Zavala R, Bou-Torrent R, Magallares-Lopez B, et al. Expert panel consensus recommendations for diagnosis and treatment of secondary osteoporosis in children. *Pediatr Rheumatol* 2020;18:20.
- Golden NH, Abrams SA; Committee on Nutrition. Optimizing bone health in children and adolescents. *Pediatrics*. 2014;134: e1229-1243.
- Kampe AJ, Makitie RE, Makitie O. New genetic forms of childhood-onset primary osteoporosis. *Horm Res Paediatr*. 2015;84:361-369.
- Korula S, Titmuss AT, Biggin A, et al. A practical approach to children with recurrent fractures. *Endocr Dev*. 2015;28:210-225.
- Marrani E, Giani T, Simonini G, et al. Pediatric osteoporosis: diagnosis and treatment considerations. *Drugs*. 2017; 77:679-695.
- Sakka SD, Cheung MS. Management of primary and secondary osteoporosis in children. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2020;12:1759720X20969262.
- Schuler BA, Nelson ET, Koziura M, et al. Lessons learned: next-generation sequencing applied to undiagnosed genetic diseases. *J Clin Invest*. 2022;132: e154942.
- Simm PJ, Biggin A, Zacharin MR, et al. Consensus guidelines on the use of bisphosphonate therapy in children and adolescents. *J Paediatr Child Health*. 2018;54:223-233.
- Souche E, Beltran S, Brosens E, et al. Recommendations for whole genome sequencing in diagnostics for rare diseases. *Eur J Hum Genet*. 2022;30:1017-1021.
- Simm PJ, Biggin A, Zacharin MR, et al, Consensus guidelines on the use of bisphosphonate therapy in children and adolescents. *J Pediatr Child Health*. 2018;54:223-233.
- Ward LM, Weber DR, Munns CF, et al. A contemporary view of the definition and diagnosis of osteoporosis in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105:e2088–e2097.
- Ward LM. A practical guide to the diagnosis and management of osteoporosis in childhood and adolescence. *Front Endocrinol*. 2024;14:1266986.
- Ward LM. Glucocorticoid-induced osteoporosis: why kids are different. *Front Endocrinol*. 2020;11:576.
- Zheng C, Li H, Rong S, et al. Vitamin D level and fractures in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *J Bone Miner Metab*. 2021;39:851-857.

2. Obiettivi, ambiti di applicazione delle RBPCA e coinvolgimento degli stakeholder

Il documento, destinato principalmente ai pediatri endocrinologi, pediatri di famiglia, endocrinologi, ortopedici pediatri, radiologi pediatri, fisiatristi pediatrici, genetisti e in generale a professionisti e *team* multidisciplinari che gestiscono pazienti pediatrici con fragilità ossea, si propone i seguenti obiettivi:

- fornire raccomandazioni basate sull'evidenza che possano supportare i clinici a prendere decisioni ottimali per la gestione di soggetti in età pediatrica con fratture ossee da fragilità, migliorando gli esiti per i pazienti e razionalizzando le risorse sanitarie;
- indirizzare la gestione clinica soggetti in età pediatrica con fratture ossee da fragilità riducendo variabilità nei trattamenti, complicanze e recidive, con l'obiettivo di migliorare la qualità della vita dei pazienti o supportare la decisione clinica attraverso la formulazione di raccomandazioni che aiutino i professionisti sanitari a scegliere tra diverse strategie preventive e terapeutiche;
- promuovere un utilizzo efficiente delle risorse sanitarie, riducendo i costi associati a trattamenti ripetuti attraverso un approccio basato su protocolli efficaci e appropriati;

- incoraggiare la collaborazione interdisciplinare, facilitando la condivisione di informazioni e la coordinazione tra i professionisti coinvolti nella prevenzione e nella gestione della fragilità ossea in età pediatrica;
- fornire indicazioni sulla sorveglianza generale e speciale per le categorie a rischio.

Lo sviluppo delle RBPCA è stato condotto da un ampio gruppo multidisciplinare di stakeholder, rappresentativi delle diverse aree di competenza necessarie per la gestione soggetti in età pediatrica con fratture ossee da fragilità e coinvolti in tutte le fasi del processo di sviluppo del documento, inclusi la definizione delle modalità di implementazione e di monitoraggio per verificare l'efficacia e l'aderenza alle RBPCA.

I punti di vista e le preferenze della popolazione target delle RBPCA sono stati acquisiti mediante partecipazione diretta alle attività del Panel dei rappresentanti delle associazioni dei pazienti interessati dalla patologia trattata, ma anche attraverso la revisione della letteratura scientifica, utilizzando la seguente stringa in Pubmed: ("Fractures, Spontaneous" [Mesh] OR "fragility fractur*" OR "bone fragility") AND ("preferenc*", "satisfaction") con limiti Humans, "Child: birth-18 years", con periodo temporale compreso tra 1/01/2002 e 31/12/2024, senza inserire intervento e outcome, quindi valida per tutti i quesiti. La ricerca è stata anche effettuata con termini liberi e sono stati anche rivalutati per il quesito tutti gli articoli iniziali selezionati per Rayyan. Tutte le ricerche non hanno identificato articoli che indichino il punto di vista e le preferenze della popolazione target che potrebbe quindi rappresentare un interessante campo di ricerca.

In occasione di tutti gli incontri svolti dal gruppo di lavoro è stata data ampia possibilità di intervento e attiva partecipazione nella fase di valutazione delle prove disponibili e nella fase di trasferimento delle stesse in raccomandazioni cliniche. Gli *statement* definiti come raccomandazioni sono stati infine giudicati dagli stessi rappresentanti dei pazienti in termini di potenziale impatto sulla implementazione clinica tenendo in considerazione temi legati all'equità e all'accettabilità.

Sulla base della conoscenza delle evidenze e soprattutto dei gap attuali della letteratura, nonché dei principali *unmet needs* clinico-assistenziali, il Panel degli esperti ha individuato e discusso i temi prioritari e i quesiti clinici diagnostici, terapeutici e di monitoraggio nel tempo da sviscerare e indagare sulla fragilità ossea in età pediatrica, convenendo sui quattro quesiti su indicati

È stata quindi effettuata la formulazione secondo il modello PICO (Popolazione, Intervento, Confronto, Outcome). Il livello di agreement raggiunto sia per la valutazione dei quesiti che per la definizione delle raccomandazioni è stato del 100%.

La popolazione a cui si applicano le RBPCA è rappresentata da soggetti in età pediatrica con fratture ossee da fragilità.

Gli utilizzatori target delle presenti RBPCA sono pediatri endocrinologi, pediatri di famiglia, endocrinologi, ortopedici pediatrici, radiologi pediatrici, fisiatristi pediatrici, genetisti e in generale a professionisti e *team* multidisciplinari che gestiscono pazienti pediatrici con fragilità ossea.

3. Metodi

Il processo di sviluppo e di elaborazione della raccomandazione per le buone pratiche clinico assistenziali (RBPCA) è quello definito nel Manuale metodologico del Sistema Nazionale per le RBPCA dell'Istituto Superiore di Sanità riportato al link https://www.iss.it/documents/20126/7949265/MM-RBPCA_v1.1_dic_2024.pdf/7403db68-a963-23c3-8472-1bde3886f077?t=1737367370559.

Le diverse fasi di sviluppo sono descritte in maniera sintetica nei paragrafi seguenti.

3.1 Sviluppo dei quesiti clinici

Lo sviluppo dei quesiti di questa RBPCA per la gestione di soggetti in età pediatrica con fratture ossee da fragilità è stato elaborato seguendo il modello PICO (Popolazione, Intervento, Confronto, Outcome).

Per ognuno dei quattro quesiti descritti nella sezione precedente, la strategia di ricerca è stata ottenuta combinando parole chiave relative agli elementi del PICO, in particolare alla popolazione pediatrica in esame (bambini e adolescenti), problema di salute oggetto del lavoro (fratture ossee da fragilità), all'intervento considerato (tipologia di indagini strumentali da utilizzare, di analisi genetica, trattamento da attuare, eventuali trattamenti preventivi per ridurre il rischio di nuovi eventi).

3.2 Selezione degli esiti

Il Panel di esperti ha identificato e successivamente classificato in termini di importanza gli esiti mediante una votazione individuale effettuata utilizzando una scala a 9 punti:

- 0-3 punti: esiti poco rilevanti
- 4-6 punti: esiti importanti, ma non critici
- 7-9 punti: esiti critici.

Solo gli esiti categorizzati come critici sono stati presi in considerazione nella revisione della letteratura e, successivamente, nella formulazione della raccomandazione.

3.3 Ricerca della letteratura e valutazione della qualità delle prove

È stata condotta una ricerca sistematica della letteratura sulle seguenti banche dati bibliografiche e siti internet:

- MEDLINE
- Embase

Per ciascuna banca dati sono state adottate specifiche strategie di ricerca (si veda gli specifici capitoli), a partire dai termini e dai limiti temporali di ricerca. Sono stati inclusi studi in lingua inglese. Sono state inoltre valutate le referenze bibliografiche degli studi acquisiti in full text per l'identificazione di ulteriori studi.

Sono state quindi condotte le seguenti attività:

- selezione, a partire dal titolo e abstract, dei record ottenuti dalla ricerca bibliografica. Gli studi considerati potenzialmente eleggibili sono stati reperiti come full text;
- identificazione di studi rilevanti sulla base dei criteri di inclusione ed esclusione identificati a priori;
- valutazione critica del rischio di *bias* degli studi usando strumenti e checklist validati, come AMSTAR 2 per le revisioni sistematiche ed i criteri elaborati dalla Cochrane Collaboration per gli RCT e Newcastle-Ottawa Scale per gli studi osservazionali;
- estrazione delle caratteristiche degli studi in termini di popolazione in esame, esiti considerati e risultati. elaborazione di tabelle di sintesi (disponibili per ogni capitolo);
- sintesi quantitativa dei risultati per ogni esito. Come misura di effetto è stato utilizzato il Mantel- Haenzel Odd Ratio relativo per esiti dicotomici (MH-OR) e il weighted mean difference per quelli continui (WMD) con limiti di confidenza al 95%. Sono sempre stati utilizzati modelli "random- effect"; i modelli "fixed-effect", quando impiegati, sono stati utilizzati per effettuare analisi di sensibilità;
- valutazione della eterogeneità (Test I^2) e del *bias* di pubblicazione (Funnel plot);
- valutazione della certezza/confidenza nella qualità complessiva delle prove, relativa alle misure di esito selezionate dal Panel, è stata valutata utilizzando i criteri GRADE⁴ con 4 possibili tipologie di raccomandazioni: 1) Forti a favore dell'intervento; 2) Forti contro l'intervento; 3) Condizionate (deboli) a

favore dell'intervento; 4) Condizionate (deboli) contro l'intervento. Sono state successivamente elaborate le tabelle di evidenza GRADE;

- sintesi dei risultati nei *framework Evidence to Decision* (EtD) utilizzando lo strumento *GRADEPro Guideline Development tool* (<https://gradepro.org>). I *framework EtD*⁵ sintetizzano i risultati di revisioni sistematiche della letteratura relativamente a otto dimensioni: priorità del problema, effetti desiderabili e indesiderabili, certezza delle prove, valori e preferenze che i differenti soggetti interessati attribuiscono agli esiti considerati, risorse economiche necessarie, equità, accettabilità e fattibilità.

Le analisi statistiche sono state effettuate tramite il *software RevMan 5.0*: metanalisi tradizionale (<https://training.cochrane.org/online-learning/core-software-cochrane-reviews/revman/revman-5-download>).

Nel corso dello sviluppo delle RBPCA sono state presentate al Panel:

- tabelle di evidenza per ogni capitolo
- risultati
- *EtD framework* per ogni quesito clinico

Il Panel ha formulato le raccomandazioni tenendo conto della qualità delle prove per ogni esito e dei risultati di sintesi della letteratura relativamente alle dimensioni considerate negli EtD. Le raccomandazioni sono state sviluppate attraverso l'applicazione della metodologia GRADE.

Dalla discussione tra i membri del Panel, seguita da una votazione sulle singole dimensioni e una votazione finale, sono state prodotte le raccomandazioni.

Un eventuale disaccordo tra i membri del Panel è stato risolto con una discussione tra i membri del Panel fino al raggiungimento del consenso.

4. Sintesi delle evidenze e raccomandazioni di buona pratica clinico-assistenziale

Scelta della metodica di valutazione del rischio ri-fratturativo

QUESITO 1

In bambini e adolescenti con frattura da trauma minore o non traumatica, l'esecuzione della densitometria ossea (DXA), rispetto ad altre metodiche strumentali di valutazione della salute ossea, è più appropriata nel predire il rischio di nuove fratture?

Outcome

Critici: Nuove fratture nel tempo

Popolazione	Bambini e adolescenti (età 0-18 anni) con frattura da trauma minore o non traumatica
Intervento	DXA
Confronto	Altre metodiche
Outcome critici	Nuove fratture nel tempo

Strategia di ricerca

Range temporale della ricerca: dal 01 gennaio 2005 al 31 dicembre 2024

Disegno degli studi: RCT o studi osservazionali

Limiti: "Humans" e l'età "Child: birth-18 years"

Caratteristiche degli studi: nessuna restrizione sul sample size. Studi con popolazione mista (adulta e pediatrica) sono stati considerati solo se i dati sono stati riportati per sottogruppo, in tal caso solo i dati relativi a popolazione pediatrica sono stati considerati.

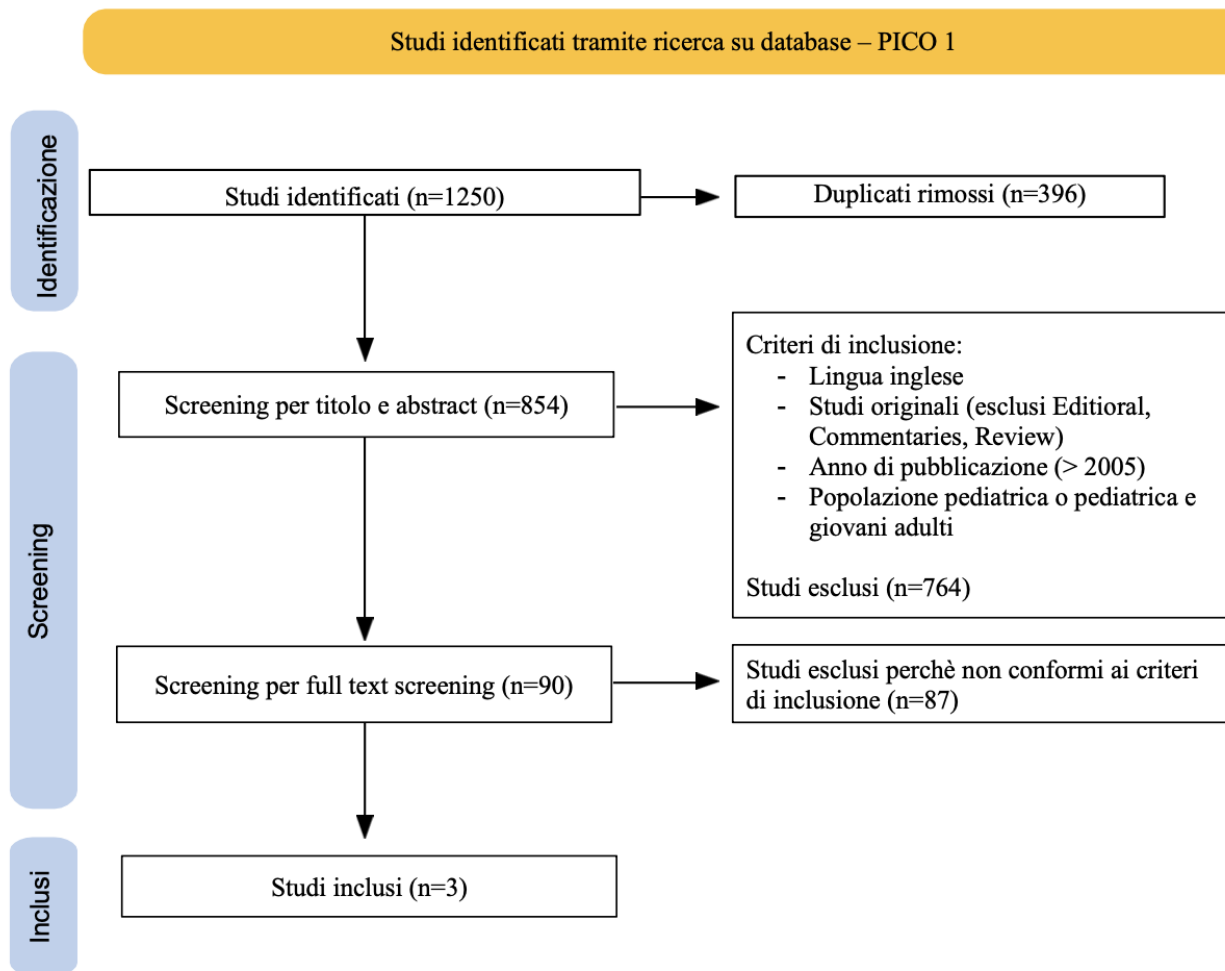
Le revisioni narrative o sistematiche sono state screenate nella loro bibliografia per valutare potenziali studi da includere.

Setting: pazienti ambulatoriali sia per le cure primarie che per le cure specialistiche

Stringa di ricerca

Quesito	Stringa MEDLINE	Stringa Embase
Q1. In bambini e adolescenti con frattura da trauma minore o non traumatica, l'esecuzione della densitometria ossea (DXA), rispetto ad altre metodiche strumentali di valutazione della salute ossea, è più appropriata nel predire il rischio di nuove fratture?	((("Fractures, Spontaneous"[Mesh]) OR "fragility fractur*" OR "bone fragility") AND ("Densitometry"[Mesh] OR "quantitative ultrasound")): 136 Totale studi identificati compresa la ricerca con termini liberi: 513	('pathologic fracture'/exp OR 'pathologic fracture' OR 'fragility fracture'/exp OR 'fragility fracture' OR 'bone fragility'/exp OR 'bone fragility') AND ('densitometry'/exp OR 'densitometry') OR 'quantitative ultrasound'/exp OR 'quantitative ultrasound') Studi identificati: 737

Flowchart della selezione articoli



Lavori inclusi

Bibliografia	Disegno dello studio	Popolazione, età e comparatore	Intervento Follow up	Outcome 1 Dati DXA quali BMC e BMD	Limiti dello studio
Fiscaletti M et al. Calcif Tissue Int. 2018 doi: 10.1007/s00223-018-0449-6	Studio prospettico/trasversale Inclusione: anamnesi di fratture multiple (≥ 2), significative secondo l'ISCD Setting: Clinica ospedaliera III° livello - Australia Periodo: 2011-2014	56 soggetti con anamnesi di fratture multiple significative (18% con OI) N° di fratture per paziente: 5 (mediana) Tipo di trauma: 2 pazienti hanno subito un totale di 8 fratture da trauma ad alta energia Il trauma era definito ad alta energia nel caso di incidenti stradali o cadute da oltre 3 m di altezza Sede: ossa lunghe (66%), lombare (14%), altre sedi: clavicola, cranio, sterno, coste, bacino, rotula, mano e piede (20%) Età alla presentazione: 11.6 anni (6.6 - 13.7) BMI: 0.5 (-0.05 - 0.99) Z-score Comparatore -OI vs non OI -soggetto con frattura vertebrale vs non frattura	DXA (No. 54) Follow-up 0 m	Sede: Colonna lombare (LS) e total body (TB) OI vs non OI Areal BMD Z-score e BMC Z-score inferiore in soggetti a cui era stata successivamente diagnosticata l'OI ($p=0.01$ e 0.001) Frattura vertebrale vs non frattura vertebrale Areal BMD Z-score e BMC Z-score inferiore in soggetti con multiple fratture vertebrali (rispettivamente $p < 0.01$ e 0.004)	No follow-up No predizione del rischio
Mäyränpää MK et al. J Bone Miner Res. 2012 doi: 10.1002/jbmr.1579	Prospettico Inclusione: storia di fratture significative (≥ 2) o vertebrali Setting: ospedale universitario Helsinki	66 bambini con fratture significative (44 maschi) In totale 183 fratture delle ossa lunghe (mediana 3, range 0-7); 11 bambini avevano subito fratture vertebrali. Tipo di trauma: 3/195 ad alta energia, le altre a bassa energia Età: 4-16 aa (media 10.7 aa)	DXA LS, anca, TB I valori di BMD sono stati corretti per lo stadio puberale di Tanner/età ossea Follow-up 12 m	I pazienti avevano una BMD Z-score significativamente inferiore a LS ($p < 0.001$), anca ($p=0.007$) e corpo intero ($p < 0.001$) vs controlli; solo 5 bambini (8%) avevano un BMD Z-score < -2.0	Le scansioni DXA sono state eseguite in media 6 mesi dopo la frattura Non correzione per le dimensioni ossee
Goulding A et al. J Bone Miner Res. 2005 doi: 10.1359/JBMR.050820	Prospettico Inclusione: ≥ 2 fratture dell'avambraccio da trauma minimo Setting: Bone research Unit	90 bambini (47 femmine e 43 maschi) Età: 5-19 anni I partecipanti hanno subito 295 fratture (74.9% avambraccio) Tipo di trauma: trauma minimo vs controlli di pari età e sesso	DXA al radio ultradistale, terzo del radio, collo del femore, trocantere dell'anca, LS e TB	Sito: radio BMC e BMD Z-score sono risultati ridotti, in particolare a livello del radio ultradistale BMC Z-score erano più bassi a livello del radio ultradistale: -0.66 (1.22)	DXA non eseguita al momento della frattura

Quesito 1: Valutazione del rischio di bias per gli studi osservazionali (Newcastle-Ottawa Scale)

	Selezione					Outcome			Totale
	Rappresentatività della coorte esposta	Selezione della coorte non esposta	Accertamento dell' esposizione	Dimostrazione che l' outcome di interesse non era presente all' inizio dello studio	Comparabilità	Accertamento dell' outcome	Follow-up adeguato per il verificarsi dell' outcome	Adeguatezza del follow-up	
Fiscaletti 2018	⊖	⊖	⊕	⊕	⊕⊕	⊕	⊕	⊖	6
Mäyränpää 2012	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕⊕	⊕	⊕	⊖	8
Goulding 2005	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕⊕	⊕	⊖	⊖	7

Tabella GRADE evidence profile

Certainty assessment							Impatto	Certezza	Importanza
No di studi	Disegno degli studi	Rischio di bias	Inconsistenza	Indirectness	Imprecisione	Oltre considerazioni			
BMD Z-score									
1	Osservazionale prospettico	non serio	non serio	non serio	non serio	nessuna	I soggetti con osteogenesi imperfetta mostravano valori di BMD Z-score più bassi rispetto ai soggetti senza osteogenesi imperfetta (BMD Z-score total body -1.45 vs. -0.43, p=0.001). I soggetti con frattura vertebrale avevano valori di BMD Z-score più bassi rispetto ai soggetti senza frattura vertebrale (BMD Z-score colonna vertebrale -1.67 vs. -0.53, p=0.001).	⊕⊕○○ BASSO	CRITICO
1	Osservazionale prospettico	non serio	non serio	non serio	non serio	nessuna	I pazienti avevano valori di BMD Z-score significativamente inferiori al rachide lombare (p <0.001), anca (p=0.007) e corpo intero (p <0.001) vs. controlli. Solo l'8% dei partecipanti presentava valori di BMD Z-score più basso di -2.0.	⊕⊕○○ BASSO	CRITICO
1	Osservazionale prospettico	non serio	non serio	non serio	non serio	nessuna	I soggetti avevano valori di BMD Z-score al radio ultradistale -0.76 (da -4.4 a 2.14), al radio terzo distale -0.39 (da -4.8 a 1.6); al rachide lombare -0.71 (da -2.82 a 1.89), al collo femorale -0.49 (da -4.22 a 1.93), al trocantere -0.52 (da -3.82 a 1.65), al corpo intero -0.46 (da -2.69 a 1.58).	⊕⊕○○ BASSO	CRITICO

Studi valutati: Fisaletti M et al. Calcif Tissue Int. 2018; Mäyränpää MK et al. J Bone Miner Res. 2012; Goulding A et al. J Bone Miner Res. 2005

VALUTAZIONE

Rilevanza del problema <i>Il problema è una priorità?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Si	La resistenza scheletrica è garantita principalmente da due fattori: la geometria dell'osso e la sua densità minerale. Le dimensioni delle ossa, il numero e l'orientamento delle trabecole, lo spessore della componente corticale, conferiscono all'osso caratteristiche fondamentali che ne determinano la resistenza. La componente minerale, dovuta alla presenza di sali di calcio (idrossiapatite) legati alla componente organica della matrice, conferisce un'ulteriore robustezza e resistenza alle sollecitazioni meccaniche. Ad oggi non si dispone di metodiche che permettano di misurare accuratamente i parametri legati alle dimensioni di ciascun segmento scheletrico. Si ha, al contrario, la possibilità di misurare il contenuto minerale osseo in modo minimamente invasivo. Le metodiche utilizzate in campo clinico e di ricerca utilizzano raggi-X o ultrasuoni. Queste ultime non misurano direttamente la quantità di minerale presente nel segmento scheletrico. I metodi disponibili che utilizzano i raggi X sono in grado di stimare il contenuto minerale direttamente. La TC quantitativa (QCT) e la sua versione dedicata agli arti superiori ed inferiori (peripheral QCT o pQCT) misura la densità minerale sia della componente trabecolare, sia di quella corticale separatamente. L'assorbimetria a raggi X (dual-energy X-ray absorptiometry o DXA) non distingue tra i due tipi di tessuto scheletrico e fornisce, quindi, un risultato cumulativo. Tuttavia, è in grado di effettuare l'esame in diversi distretti scheletrici (vertebre lombari, collo femorale, avambraccio), così come nello scheletro intero. La DXA è stata validata come metodica utilizzabile nel bambino dai 5 anni in poi, e sono disponibili valori di riferimento per sesso, età ed etnia. Il valore di contenuto minerale osseo (BMC) viene normalizzato per l'area del segmento scheletrico misurato, ottenendo un valore chiamato densità minerale <i>areale</i> (areal bone mineral density o aBMD). Quest'ultimo parametro è spesso espresso come deviazione standard dalla media per età e sesso (BMD Z-score). L'utilizzo di una metodica quantitativa per la determinazione della densità minerale ossea potrebbe contribuire alla individuazione di soggetti con aumentata fragilità scheletrica.	Nessuna
Effetti favorevoli <i>Di quale entità sono gli effetti favorevoli dell'intervento?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive

Moderati	Si fa presente che per l'outcome considerato (nuove fratture) non sono stati reperiti dati specifici ma che gli studi si riferiscono al BMD Z-score. I dati disponibili indicano che la metodica DXA è in grado di distinguere gruppi di patologie differenti, ma che in nessun caso si è evidenziato un BMD Z-score molto basso (<-2).	Gli studi disponibili sono di qualità complessivamente bassa e nessuno è stato condotto in modo prospettico.
Effetti sfavorevoli <i>Di quale entità sono gli effetti sfavorevoli dell'intervento?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Trascurabili	Gli studi disponibili in letteratura non hanno messo in evidenza effetti sfavorevoli nell'uso della DXA per la misurazione della densità minerale ossea.	Nessuna
Grado di evidenza <i>Quale è il grado di evidenza degli effetti dell'intervento?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Basso	I dati disponibili evidenziano la presenza in letteratura di pochi studi, di qualità complessivamente bassa, pubblicati sullo specifico quesito.	Nessuna
Valore <i>Esiste una rilevante incertezza sul valore attribuibile agli outcome principali?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Non rilevante	Nessuna evidenza di incertezza. Gli outcome critici rappresentano aspetti clinici rilevanti per la valutazione della predittività delle misurazioni della densità minerale ossea.	Nessuna
Bilancio degli effetti <i>Il bilancio tra effetti favorevoli e sfavorevoli favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente a favore	Sebbene i risultati dei pochi studi disponibili siano carenti e gli effetti predittivi delle misurazioni siano parziali, è possibile che l'esame densitometrico con DXA possa essere utile nell'individuazione di alcuni soggetti particolarmente compromessi, il cui rischio ri-fratturativo è elevato.	Gli studi disponibili hanno evidenziato la capacità della DXA di discriminare gruppi di soggetti con patologie diverse. Tuttavia, l'efficacia a livello individuale non è stata dimostrata.

RIASSUNTO DELLE VALUTAZIONI

	GIUDIZIO						
Problema	No ☐	Probab. No ☐	Probab. Si ☐	Si ☒		Variabile ☐	Non so ☐
Effetti favorevoli	Trascurabili ☐	Piccoli ☐	Moderati ☒	Grandi ☐		Variabili ☐	Non so ☐
Effetti sfavorevoli	Grandi ☐	Moderati ☐	Piccoli ☐	Trascurabili ☒		Variabili ☐	Non so ☐
Grado di evidenza	Molto bassa ☐	Bassa ☒	Moderata ☐	Alta ☐			Nessuno studio ☐
Valore	Molto rilevante ☐	Probab. rilevante ☐	Probab. non rilevante ☐	Non rilevante ☒			
Bilancio degli effetti dell'intervento	A sfavore ☐	Probab. a sfavore ☐	Neutrale ☐	Probab. a favore ☒	A favore ☐	Variabile ☐	Non so ☐

RACCOMANDAZIONE 1

Per valutare il rischio ri-fratturativo in bambini e adolescenti con frattura da trauma minore o non traumatica si suggerisce di eseguire la misurazione della densità minerale ossea (BMD), espressa come Z-score, mediante indagine DXA.

Grado di raccomandazione

Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento, con qualità delle prove bassa.

Motivazione della raccomandazione

Alcuni studi osservazionali hanno evidenziato vantaggi sulla valutazione rischio ri-fratturativo quando bambini e adolescenti con frattura da trauma minore o non traumatica venivano sottoposti a misurazione della densitometria ossea e alla valutazione dell'andamento del BMD Z-score mediante indagine DXA.

Considerazioni su sottogruppi di pazienti

Non sono stati presi in considerazione sottogruppi di pazienti.

Considerazioni sull'implementazione

I sanitari devono essere resi consapevoli dei vantaggi derivanti dall'utilizzo della DXA e della misurazione nel tempo dell'andamento del BMD Z-score. Per questo scopo sono utili programmi educazionali specifici.

Valutazione e monitoraggio

La valutazione sarà possibile mediante l'esecuzione di studi in cui venga usata la metodica DXA in modo sistematico in tutti i pazienti pediatrici che subiscono una frattura da fragilità, e che saranno seguiti nel tempo per determinare ulteriori eventi fratturativi.

Analisi genetica nel percorso diagnostico di fragilità ossea primaria in età pediatrica

QUESITO 2

In bambini e adolescenti con frattura da trauma minore o non traumatica, l’analisi genetica mediante Next Generation Sequencing (NGS), rispetto ad altre metodiche genetiche, è più efficace nell’identificazione di una fragilità ossea primaria?

Outcome

Critici: Identificazione di fragilità ossea primaria

Popolazione	Pazienti in età pediatrica di età 0-18 anni con frattura da trauma minore oppure non traumatica
Intervento	Analisi con NGS
Confronto	Altre metodiche
Outcome critici	Identificazione di fragilità ossea primaria

Strategia di ricerca

Range temporale della ricerca: dal 01 gennaio 2005 al 31 dicembre 2024.

Disegno degli studi: RCT o studi osservazionali.

Limiti: “Humans” e l’età “Child: birth-18 years”

Caratteristiche degli studi: nessuna restrizione sul sample size. Studi con qualsiasi periodo di follow-up; studi con popolazione mista (adulta e pediatrica) sono stati considerati solo se i dati sono stati riportati per sottogruppo, in tal caso solo i dati relativi a popolazione pediatrica sono stati considerati.

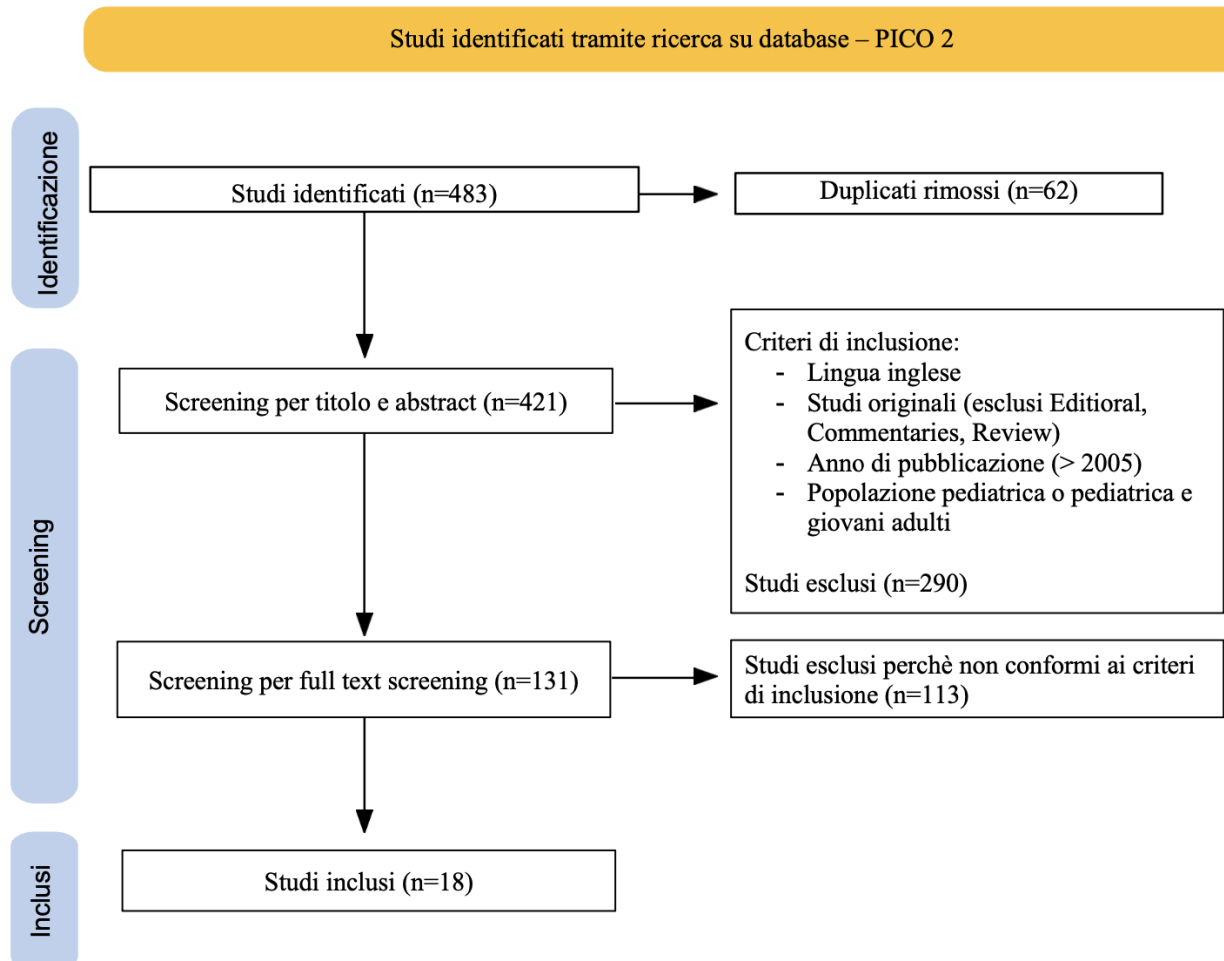
Le revisioni narrative o sistematiche sono state screenate nella loro bibliografia per valutare potenziali studi da includere.

Setting: pazienti ambulatoriali sia per le cure primarie che per le cure specialistiche.

Stringa di ricerca

Quesito	Stringa MEDLINE	Stringa Embase
Q2. In bambini e adolescenti con frattura da trauma minore o non traumatica, l’analisi genetica mediante Next Generation Sequencing (NGS), rispetto ad altre metodiche genetiche, è più efficace nell’identificazione di una fragilità ossea primaria?	("Fractures, Spontaneous"[Mesh] OR "fragility fractur*" OR "bone fragility") AND "Genetic Techniques"[Mesh] =106 Totale studi identificati compresa la ricerca con termini liberi: 106	('pathologic fracture'/exp OR 'pathologic fracture' OR 'fragility fracture'/exp OR 'fragility fracture' OR 'bone fragility'/exp OR 'bone fragility') AND ('genetic procedures'/exp OR 'genetic procedures') Studi identificati: 377

Flowchart della selezione articoli



Lavori inclusi

Bibliografia	Disegno dello studio	Campione, età, comparatore	Intervento	Outcome 1	Outcome 2	Rilevamento di mutazioni, %			Limiti dello studio, rischio di bias
						NGS <20 geni	NGS >20 geni	Altri	
Tüysüz B et al. Bone. 2022 doi:10.1016/j.bone.2021.116293	Longitudinale; coorte monocentrica	150 soggetti con OI 48 femmine Età: < 18 anni Periodo: 2016 Setting Turchia	Analisi genetica (Sanger, NGS, MLPA e WES)	OI geneticamente confermata nell'83.6% delle famiglie (nel 62.4% nel gene COL1A1/A2, nel 35.9% in AR)	I risultati dello studio supportano l'opinione che la presenza di una specifica mutazione nei geni COL1A1/A2 causano un fenotipo più severo	---	113/150 = 75.3 %	MLPA +1 = +0.7% Cumulative= 76% WES + 9 = +6% TOT: 82%	Utilizzo di tecnologie diverse, assenza di un gruppo di controllo
Ohata Y et al. Osteoporos Int. 2019 doi: 10.1007/s00198-020-05396-y	Studio monocentrico, osservazionale	53 soggetti 25 femmine Età: da 1 mese a 41.7 anni Periodo: tra 2010 e il 2017 Setting Giappone	Targeted next-generation sequencing (NGS) (15 geni OI candidati, che comprendevano COL1A1, COL1A2, IFITM5, SERPINF1, CRTAP, LEPRE1, PPIB, SERPINH1, FKBP10, BMP1, SP7, TMEM38B, WNT1, CREB3L1, e PLOD2. Il pannello include anche 19 geni candidati associati a fragilità ossea o il pathway Wnt, compresi: LRP5, LRP6, TNFRSF11A, TNFRSF11B, CBS, MTHFR, MTR, WNT4, CTNB1, WNT16, DKK1, LRP4,	Mutazioni patogeniche sono state individuate in 42 di 53 soggetti (81%), di cui il 97.7% erano varianti in eterozigosi di COL1A1 e COL1A2	Le mutazioni GS di COL1A1 e COL1A2 erano associate ad una incidenza maggiore di fratture	---	40/53 = 75.5%	WES = 1 (come primo step diagnostico) + 2 dopo NGS = + 5.7% TOT=81%	Assenza di un gruppo di controllo, soggetti sia pediatrici che adulti

			SOST, WLS, SFRP4, WNT5B, AXIN1, RSPO3, e TNFSF11). WES è stato effettuato in sei pazienti negativi.						
Li LJ et al. Chin Med J (Engl). 2019. doi: 10.1097/CM9.0000000000000013	Studio monocentrico longitudinale	161 pazienti 54 femmine Da gennaio 2010 a dicembre 2017 età media 10.7 anni (range: 0–64 anni) Setting Cina	Pannello NGS che copriva più di 700 associati a disordini genetici del metabolismo osseo	In 161 pazienti con OI, 53 (32.9%) presentavano mutazioni missenso, 27 (16.8%) mutazioni nonsense, 39 (24.2%) splice-site, 40 (24.8%) frameshift e 2 (1.2%) delezioni geniche di COL1A1	Pazienti con mutazioni di tipo quantitativo rispetto mutazioni di tipo qualitativo in COL1A1 avevano un fenotipo più severo	---	NA (studio genotipo fenotipo. Tutti i pazienti erano COL1A1)		No controllo
Özen S et al. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2024 doi: 10.4274/jcrpe.galenos.2024.2022-12-8	Studio monocentrico longitudinale	56 pazienti femmine 25 da 46 famiglie diverse Setting Turchia Età 0-18 anni 32% consanguinei Anno 2024	Pannello NGS	Una eziologia genetica è stata ritrovata in 38 (82.6%) di 46 famiglie attraverso l'uso di pannelli NGS varianti in eterozigosi in COL1A1e COL1A2 erano presenti in n 24 (52.1%) e 6 (13%) famiglie, rispettivamente. In 8 (17.3%) famiglie varianti causative in tre geni (FKBP10, P3H1 e SERPINF) sono state identificate. Seguendo una strategia a due step, una diagnosi molecolare è stata individuata in 38 (82.6%) famiglie	Correlazione genotipo/fenotipo	65.2% (sequenza COL1A1 e COL1A2) +17.4% (NGS esteso a 13 geni) TOT: 82.6% (38/46 famiglie Non è chiaro il numero di pazienti che ha effettuato NGS)	---	---	No controllo

Batkovskytė D et al. Am J Med Genet A. 2025. doi: 10.1002/ajmg.a.63935	Case series	8 pazienti provenienti da 5 famiglie con OI e negative a pannelli NGS per OI Età: 5-45 anni Setting Svezia	MLPA per COL1A1 o COL1A2	Varianti strutturali in COL1A1 o COL1A2 o delezioni intrageniche in tutte le famiglie	Viene sottolineata l'importanza di investigare la presenza di varianti strutturali in COL1A1 e COL1A2 quando non vengono riscontrate mutazioni puntiformi	NA	NA	NA (riportati perché tutti negativi all'NGS, ma non nota popolazione di partenza e risultati poi positivi a MLPA/ CGHarray)	Piccola coorte
Nadyrshina D et al. Genes 2022. doi: 10.3390/genes13010124	Studio monocentrico longitudinale	62 pazienti Setting Russia Età media 24.6 +/- 15.56 anni	Approccio pannello NGS step-up: 16 geni, se negativi 166 geni, se negativi 664 geni	Sono state individuate 29 mutazioni in 4 geni (COL1A1, COL1A2, IFITM5, P3H1) responsabili di OI in 42 pazienti da 32 famiglie 16 mutazioni erano in COL1A1, 11 in COL1A2, 1 in P3H1. e 1 in IFITM5; 7 pazienti difetti genetici tipici di altri disordini; 13 non avevano mutazioni patogene	In questo studio, 93.1% di tutte le mutazioni identificate erano nei geni COL1A1/COL1A2	67.8 % (31 solo COL1A1 e COL1A2 e 11 nel panel a 13 geni) 42/62	+11.3% (4 pannello a 166 e 3 pannello 664). 7 mutazioni descritte come non associate a OI, ma non identificabile n che stadio siano state individuate TOT: 79%	---	No controllo No differenziazione tra pazienti pediatrici e adulti
Madhuri V et al. Ann Hum Genet. 2021. doi: 10.1111/ahg.12403	Studio monocentrico osservazionale	54 pazienti con OI 26 femmine 18 consanguinei Setting India	Esoma Clinico (CES); Sequenziamento con metodo Sanger	Su un totale di 54 pazienti, 52 presentavano varianti (16 COL1A1, 8 COL1A2, 2 IFITM5, 6 SERPINF1, 8 LEPRE1, 9 FKBP10, 2 CRTAP, 3 BMP1, 1 TMEM38B, 1 WNT1)	Alcune informazioni riguardanti la correlazione genotipo- fenotipo non sono molto informative a causa della piccola coorte analizzata	---	---	WES: 52/54: 96.3%	Campione piccolo, tasso elevato di consanguineità, mancanza di DNA di alcuni parenti, no controllo

Xi L et al. J Bone Miner Metab. 2021. doi: 10.1007/s00774-020-01163-5	Studio retrospettivo monocentrici	185 pazienti di nazionalità cinese con OI (84 casi familiari e 101 sporadici) 113 Maschi, 72 Femmine Età: 84 soggetti < 18 anni; età media alla presentazione: 16 anni Periodo: 2005 – 2019 Setting Cina	Sequenziamento con metodo Sanger, analisi genomica e delle sequenze mRNA di COL1A1/COL1A2	Sono state individuate 140 mutazioni in COL1A1 e 45 in COL1A2 (100% confermate). -101 probandi hanno presentato mutazioni de novo e 84 famiglie avevano una mutazione a trasmissione autosomica dominante -18 mutazioni gene non erano state precedentemente descritte (10.3%)	33 % dei probandi (61/185) mostravano una sostituzione della glicina all'interno della tripletta Gly-X-Y della tripla elica. La sostituzione della glicina con una serina era la mutazione più comune in COL1A1 e COL1A2, e il numero di mutazioni osservate in COL1A1 era almeno 3 volte superiore rispetto a COL1A2. I pazienti con mutazioni a livello della tripla elica hanno presentato manifestazioni cliniche più severe dei pazienti con aploinsufficienza	NA (individuate 185 mutazioni in 185 pedigree, ma non chiaro quante per individuo)	NA	NA	No controllo Monocentrico
---	---	--	---	---	--	---	----	----	---

Mergnac JP et al. Hum Genet. 2022. doi: 10.1007/s00439-021-02358-0	Studio Retrospectivo osservazionale; studio monocentrico	8 soggetti di nazionalità Francese con OI 2 maschi, 6 femmine Età mediana: 3.0 anni (0.5 – 12) Periodo: 2016 – 2020 Setting Francia	Esoma Clinico (CES)	Mutazioni genetiche diagnostiche per OI individuate nel 75 % dei soggetti (6/8)	Sono state individuate 8 varianti genetiche Classificazione ACMG: -4 patogenetiche -1 probabilmente patogenica -3 di significato incerto	---	55% (NGS/CES)	---	Bias di selezione CES è subottimale nell'individuare mutazioni introniche o in regioni regolatorie e CNV Monocentrico No controllo
--	--	---	------------------------	--	--	-----	---------------	-----	---

Ohata Y et al. PLoS One. 2023. doi: 10.1371/journal.pone.0290812	Studio cross-sectional; monocentrico	42 soggetti di nazionalità Giapponese 22 maschi, 20 femmine Età mediana: 13.6 anni (4.99-20.4) Periodo: 2015 - 2022 Setting Giappone	Analisi genetica: NGS; WES; Sequenziamento con metodo Sanger	Sono state individuate 42 varianti così distribuite: COL1A1 (n = 32), COL1A2 (n = 9), IFITM5 (n = 1) 41 soggetti presentavano varianti patogenetiche nel gene COL1A1 o in COL1A2 17 individui hanno mutazioni nonsense (n = 6) e varianti frameshift (n = 11) in COL1A1 mentre 9 presentavano una glicina sostituita all'interno dei geni COL1A1 (n = 4) o COL1A2 (n = 5)	Lo studio ha mostrato che i pazienti che presentavano una glicina sostituita avevano maggiore tasso fratturativo annuale ed erano significativamente più bassi dei pazienti con aplo-insufficienza	NA Già geneticamente determinati	NA	NA	No controllo Monocentrico La diagnosi non era il focus dell'articolo
Panigrahi I et al. J Pediatr Genet. 2020. doi: 10.1055/s-0040-1716830	Studio cross-sectional; monocentrico	37 soggetti con OI Età compresa tra 1 mese e 16 anni Setting India	Analisi genetica: NGS; Sequenziamento con metodo Sanger	Le varianti genetiche individuate mediante pannello NGS sono state confermate mediante metodo di sequenziamento Sanger in 10 probandi su 37	---	Non specificato il numero dei geni inclusi nel pannello 27% (10/37)			Monocentrico

Zhytnik L et al. Genes 2022. doi: 10.3390/genes13030407	Studio cross-sectional; monocentrico	121 famiglie di origine Vietnamita con OI (146 individui totali) Setting Estonia Focus: 17 pazienti (13 pediatrici) provenienti da 14 famiglie con varianti patogenetiche nel gene P3H Età media 13.7+/-10.7 anni 11 femmine, 6 maschi	Analisi genetica: NGS; Sequenziamento con metodo Sanger	66 famiglie su 121 ovvero 83 soggetti con OI su 146 presentavano varianti nei geni COL1A1 e COL1A2, identificati mediante metodo Sanger In 55 famiglie su un totale di 121 (ovvero in 63 su 146 soggetti) è stato effettuato un pannello NGS Il pannello NGS ha mostrato varianti nel gene P3H1 in 17 soggetti appartenenti a 14 famiglie	13 pazienti presentavano la variante patogenetica c.1170+5G>C in omozigosi sul gene P3H1 gene, la più frequente dopo COL1A1 e COL1A2	56.8% (Sequenziamento Sanger di COL1A1 e COL1A2)	+11.6% TOT: 68.4 %	---	Monocentrico Nessuna informazione sui restanti NGS effettuati
---	---	--	--	--	--	--	-----------------------	-----	---

Hayat A et al. Eur J Med Genet. 2020. doi: 10.1016/j.ejmg.2020.103954	Osservazionale Case series	9 soggetti pakistani con OI (provenienti da 5 famiglie non imparentate, ma con pedigree consanguineo) femmine:22% (7 maschi, 2 femmine) Età: da 22 mesi a 32 anni (6 < 18 anni; tutti con esordio pediatrico) Periodo: 2020 Setting: Pakistan	Analisi genetica: WES, sequenziamento Sanger, analisi di segregazione, predizione in silico, mappatura dell'omozigosità, modellizzazione proteica 3D	Identificate varianti patogenetiche bi-alleleliche in quattro geni recessivi noti per l'OI (SP7, SERPINF1, SPARC, WNT1) in 5 famiglie consanguinee. Tutti i soggetti erano affetti. Le varianti includevano 2 nuove (SP7 p.(Cys275Tyr), SERPINF1 p.(Gln133*)) e 2 già note (SPARC p.(Arg166His), WNT1 p.(Ser226Leu)).	La caratterizzazione clinica mostrava fenotipo grave con fratture multiple, gravi deformità ossee, bassa statura, osteopenia, scoliosi, nessun deficit cognitivo; la correlazione genotipo-fenotipo evidenziava la grave deformità scheletrica e l'instabilità proteica associate a SP7 p.(Cys275Tyr). Tutte le varianti erano previste come probabilmente patogenetiche da più strumenti in silico.	NA (campione piccolo)	NA	NA	Campione ridotto Selection bias Disegno osservazionale
Mohd Nawawi N et al. Clin Chim Acta. 2018. doi: 10.1016/j.cca.2018.05.048	Osservazionale Case series Multicentrico (2 centri)	29 soggetti malesi con OI (provenienti da 28 famiglie) % femmine: 45% (16 maschi e 13 femmine) Età: < 18 anni (media 9 anni, ± 5,66) Periodo: 2018 Setting: Malesia Comparatore: varianti qualitative vs. quantitative	Analisi genetica: pannello NGS di 14 geni correlati all'OI; conferma con sequenziamento Sanger e predizioni di patogenicità in silico.	Identificate 22 varianti in 26 su 29 pazienti, di cui 9 nuove. 16 varianti in 18 pazienti con COL1A1 e COL1A2: -Mutazione in COL1A1: 48% (14/29 pazienti) -Mutazione in COL1A2: 14% (4/29 pazienti) Altri geni (non collagene): 28% (8/29 pazienti). Geni mutati: IFITM5, P3H1, BMP1, SERPINF1. Nessuna mutazione trovata: 10,3% (3/29 pazienti).	Caratteristiche cliniche in relazione sia al tipo di OI che al tipo di mutazione (quantitativa vs. qualitativa): -Deformità ossee più frequenti nel tipo III (81,8%, p < 0,001) -Dentinogenesi imperfetta (DI): 71,4% nei pazienti con tipo III; 14,3% nei pazienti con tipo I e IV -Capacità di deambulazione: l'80% dei pazienti con tipo III e il 40% con tipo IV richiedeva ausili alla deambulazione -Nessun paziente con tipo I richiedeva ausili	48.3%	---	---	Campione ridotto Possibili varianti non identificate a causa del disegno del pannello Non tutti i pazienti presentavano mutazioni nei geni target

					-Sclere blu presenti in tutti i pazienti -Perdita uditiva rara, riportata in un solo paziente di tipo I e in uno di tipo IV Stratificazione per tipo di mutazione: -Mutazioni quantitative associate a fenotipi più lievi: nessuna deformità ossea, DI nel 28,6%, tutti i pazienti camminavano autonomamente -Mutazioni qualitative associate a fenotipi più gravi: 100% con deformità ossee; 71,4% con DI; tutti richiedevano ausili alla deambulazione				
Lu Y et al. Bone. 2018. doi: 10.1016/j.bone.2018.06.018	Osservazionale retrospettivo Case series	12 bambini cinesi con OI da moderata a grave (provenienti da 10 famiglie non imparentate) con mutazioni bi-alleliche di WNT1 femmine: 42% (5 femmine, 7 maschi) Età: < 18 anni (età compresa tra 2 e 16 anni) Periodo: 2018 Setting Cina	Analisi genetica: NGS mirato e sequenziamento Sanger di WNT1; saggi funzionali in vitro. Modellizzazione strutturale 3D delle proteine WNT1 mutanti	Identificate 11 varianti di WNT1 responsabili di malattia (7 missenso, 4 troncanti), di cui 9 nuove. Tutte le mutazioni missenso causavano perdita della funzione di segnalazione di WNT1 attraverso la via canonica (dimostrato da saggi funzionali). Nessuna chiara correlazione tra il deficit di segnalazione in vitro e la gravità clinica. La modellizzazione strutturale ha confermato gli effetti dannosi previsti per la maggior parte delle mutazioni	Tutti i 12 pazienti presentavano deformità agli arti inferiori e fratture da compressione vertebrale. 7/12 avevano deformità agli arti superiori. Ptosì in 7/12; Dentinogenesi imperfetta in 2/12; Sclere blu in 1/12. Ritardo cognitivo in 1/12 pazienti; gli altri con sviluppo normale. Gli Z-score di altezza variavano da -7,2 a +1,5. Le prime fratture si verificavano tra i 10 giorni e i 7 anni di età	NA (non valutabile; tutti affetti)	NA	NA	Campione ridotto Disegno retrospettivo Test funzionali condotti solo sulle varianti missenso e non su quelle troncanti

Costantini A et al. Front Endocrinol. 2018. doi: 10.3389/fendo.2018.00380	Osservazionale retrospettivo Studio di coorte trasversale	70 soggetti finlandesi, suddivisi in 2 sottogruppi: 15 pazienti (6 maschi, 40%), età ≤ 30 anni (età mediana 22, range 7–55), con diagnosi di OI — definita da Z-score di BMD ≤ -2.0 più ≥ 3 fratture periferiche oppure ≥ 1 frattura vertebrale 55 bambini (38 maschi, 69%), età ≤ 16 anni (età mediana 10), con una storia di ≥ 2 fratture a bassa energia prima dei 10 anni oppure ≥ 3 fratture periferiche in età pediatrica oppure ≥ 1 frattura vertebrale prima dei 16 anni; BMD variabile da bassa a normale. Periodo: 2018 Setting Finlandia	Analisi genetica: array-CGH ad alta risoluzione personalizzato, arricchito con sonde mirate a oltre 1.150 geni coinvolti nel metabolismo osseo e nella funzione ciliare; validazione con sequenziamento Sanger e WGS	Identificazione di 14 CNV rare: 7 classificate come probabilmente benigne (introni) 5 di significato incerto (coinvolgenti geni come ETV1, ATM, ecc.) tutte in pazienti pediatrici 2 CNV patogenetiche o probabilmente patogenetiche: -Delezione degli esoni 1–4 in COL1A2 -Duplicazione dell'esone 3 in PLS3 Entrambe le CNV patogenetiche riscontrate in pazienti adulti con grave osteoporosi, ma diagnosticati in età pediatrica	---	---	---	Array-CGH (12 pazienti): 17.1 % (CNV — metodica diversa) 14 CNV 7 benigne 5 VUS 2 patogenetiche o probabili	Disegno retrospettivo Eterogeneità fenotipica Assenza di validazione funzionale Bias di popolazione (geografico)
---	---	--	--	--	-----	-----	-----	---	--

		Comparatore: Nessun gruppo clinico di controllo interno. Le CNV sono state confrontate con un gruppo di 67 controlli finlandesi sani (stessa piattaforma aCGH) e con database pubblici di varianti (DGV, DECIPHER).							
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Laine CM et al. J Bone Miner Res. 2015. doi: 10.1002/jbmr.2355	Osservazionale retrospettivo Case series	26 soggetti finlandesi appartenenti a un'unica famiglia (non consanguinea: 5 con OI (2 pazienti pediatrici maschi)) Età: 9–65 anni (4 pazienti < 18 anni) Età mediana di insorgenza dei sintomi: prima infanzia Periodo: 2014 Setting Finlandia Comparatore: -Confronto interno: portatori della mutazione vs. non portatori -Confronto per genere	Analisi genetica: WES; sequenziamento Sanger; RT-PCR e analisi del cDNA; strumenti di predizione in silico dello splicing	Identificazione di una nuova mutazione emizigote nel sito di splicing di <i>PLS3</i> : c.73-24T>A	Maschi: grave osteoporosi, fratture vertebrali multiple, perdita di altezza progressiva Femmine: fenotipo più lieve Biopsia ossea: ridotto volume trabecolare, trabecole sottili, basso osteoide, mineralizzazione alterata Nessuna anomalia extra-scheletrica riportata	---	---	(BIAS: piccolo campione e i 2 pazienti negativi erano sani, mentre i 5 positivi appartenevano alla stessa famiglia. WES: 71.4%)	Analisi su un'unica famiglia Campione ridotto (5 individui affetti, 2 pediatrici) Disegno retrospettivo
--	--	--	---	---	--	-----	-----	---	--

Lin HY et al. Orphanet J Rare Dis. 2015. doi: 10.1186/s13023-015-0370-2	Osservazionale studio retrospettivo, trasversale di coorte	72 soggetti taiwanesi con OI provenienti da 37 famiglie non imparentate femmine: 63% (27 maschi e 45 femmine) Età: da 0.2 a 62 anni Periodo: gennaio 1996 – dicembre 2014 Setting Taiwan Comparatore: Confronto interno tra sottogruppi: sostituzioni di glicina elicoidale vs. mutazioni con aplo-insufficienza Sostituzioni di glicina elicoidale vs. mutazioni con aplo-insufficienza	Analisi genetica: Sequenziamento Sanger di tutti i 51 esoni di <i>COL1A1</i> e dei 52 esoni di <i>COL1A2</i> , incluse le giunzioni introne-esone; confronto bioinformatico con database di varianti	Identificazione di 37 varianti patogenetiche uniche (nessuna sovrapposizione tra famiglie). Le mutazioni <i>COL1A1</i> sono risultate più comuni (rapporto 3,1:1 rispetto a <i>COL1A2</i>) Il 41% delle mutazioni era causato da sostituzioni di glicina nella regione della tripla elica Distribuzione dei tipi di mutazione: frameshift: 11 (30%); missenso: 16 (43%); splicing: 6 (16%); nonsenso: 4 (11%)	I pazienti con mutazioni elicoidali (n = 29) presentavano fenotipi più gravi: SDS di altezza più basso (−2.93 vs −0.61), SDS di BMD più basso (−2.73 vs −1.70); frequenza più alta di scoliosi (52% vs 26%), dentinogenesi imperfetta (62% vs 31%); peggiore capacità di deambulazione (76% camminava senza ausili vs 98%) Tutte le differenze elencate risultavano statisticamente significative ($p < 0.05$ o $p < 0.01$)	51.4 %	---	---	Studio monocentrico e retrospettivo Eterogeneità fenotipica e di età Assenza di follow-up a lungo termine Dati pediatrici non riportati separatamente nei risultati
---	--	---	--	--	---	--------	-----	-----	---

Quesito 2: Valutazione del rischio di bias per gli studi osservazionali (Newcastle-Ottawa Scale)

	Selezione					Outcome			Totale
	Rappresentatività della coorte esposta	Selezione della coorte non esposta	Accertamento dell' esposizione	Dimostrazione che l' outcome di interesse non era presente all' inizio dello studio	Comparabilità	Accertamento dell' outcome	Follow-up adeguato per il verificarsi dell' outcome	Adeguatezza del follow-up	
Tüysüz 2022	⊕	⊖	⊕	⊖	⊕⊖	⊕	⊕	⊖	5
Ohata 2019	⊕	⊖	⊕	⊖	⊕⊕	⊕	⊖	⊖	5
Li 2019	⊕	⊖	⊕	⊖	⊕⊕	⊕	⊖	⊖	5
Özen 2024	⊕	⊖	⊕	⊖	⊕⊕	⊕	⊖	⊕	6
Batkovskyte 2025	⊕	⊖	⊕	⊖	⊕⊕	⊕	⊖	⊕	6
Nadyrshina 2022	⊕	⊖	⊕	⊖	⊕⊕	⊕	⊕	⊕	7
Madhuri 2021	⊕	⊖	⊕	⊖	⊕⊕	⊕	⊕	⊕	7
Xi 2021	⊕	⊖	⊕	⊕	⊕⊕	⊕	⊕	⊕	8
Mergnac 2022	⊕	⊖	⊕	⊕	⊕⊕	⊕	⊕	⊕	8
Ohata 2023	⊕	⊖	⊕	⊕	⊕⊕	⊕	⊖	⊕	7
Panigrahi 2020	⊕	⊖	⊕	⊕	⊕⊕	⊕	⊖	⊕	7
Zhytnik 2022	⊕	⊖	⊕	⊕	⊕⊕	⊕	⊖	⊕	7
Hayat 2020	⊕	⊖	⊕	⊕	⊕⊕	⊕	⊖	⊕	7
Mohd Nawawi 2018	⊕	⊖	⊕	⊕	⊕⊕	⊕	⊖	⊕	7
Lu 2018	⊕	⊖	⊕	⊕	⊕⊕	⊕	⊖	⊕	7
Costantini 2018	⊕	⊕	⊕	⊖	⊕⊕	⊕	⊖	⊕	7
Laine 2015	⊕	⊕	⊕	⊖	⊕⊕	⊕	⊖	⊕	7
Lin 2015	⊕	⊖	⊕	⊖	⊕⊕	⊕	⊖	⊕	6

Tabella GRADE evidence profile

Certainty assessment							Impatto	Certezza	Importanza
No di studi	Disegno degli studi	Rischio di bias	Inconsistenza	Indirectness	Imprecisione	Oltre considerazioni			
Conferma di fragilità ossea primaria con NGS < 20 geni									
4	Osservazionali retrospettivi e prospettici	serio ^a	non serio	non serio	non serio	nessuna	Tasso di rilevamento di mutazioni mediamente pari a 61.4% (minimo 51.4%, massimo 82.6%)	⊕⊕○○ BASSO	CRITICO
Conferma di fragilità ossea primaria con NGS > 20 geni									
5	Osservazionali retrospettivi e prospettici	serio ^a	non serio	non serio	non serio	nessuna	Tasso di rilevamento di mutazioni mediamente pari a 70.6% (minimo 55%, massimo 79%)	⊕⊕○○ BASSO	CRITICO
Conferma di fragilità ossea primaria con NGS e altre metodiche avanzate (WES, MLPA, CGH array)									
6	Osservazionali retrospettivi e prospettici	serio ^a	non serio	non serio	non serio	nessuna	Tasso di rilevamento di mutazioni mediamente pari a 82.5% (minimo 71.4%, massimo 96.3%)	⊕⊕○○ BASSO	CRITICO

^a per *bias* di selezione

Studi valutati per conferma di fragilità ossea primaria con NGS < 20 geni: Nadyrshina D et al. Genes 2022; Zhytnik L et al. Genes 2022; Mohd Nawawi N et al. Chim Clin Acta 2018; Lin Hy et al. Orphanet J Rare Dis. 2015

Studi valutati per conferma di fragilità ossea primaria con NGS > 20 geni: Tüysüz B et al. Bone 2022; Ohata Y et al. Osteoporos Int 2019; Nadyrshina D et al. Genes 2022; Mergnac JP et al. Hum Genet 2022; Zhytnik L et al. Genes 2022

Studi valutati per conferma di fragilità ossea primaria con NGS e altre metodiche avanzate (WES, MLPA, CGH array): Tüysüz B et al. Bone 2022; Batkovskyte D et al. Am J Med Genet A 2025; Madhuri V et al. Ann Hum Genet 2021; Xi L et al. J Bone Miner Metab 2021; Ohata Y et al. PLoS One 2023; Hayat A et al. Eur J Med Genet. 2020

VALUTAZIONE

Rilevanza del problema <i>Il problema è una priorità?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Si	L'identificazione di alterazioni a carico di geni correlati con fragilità ossea consente di effettuare una diagnosi precisa del tipo di patologia, riducendo l'odissea diagnostica, definendo meglio la prognosi e orientando la gestione clinica, sia per quanto riguarda il trattamento che il monitoraggio nel tempo.	La diagnosi eziologica guida la terapia, il follow-up e il counseling genetico.
Effetti favorevoli <i>Di quale entità sono gli effetti favorevoli dell'intervento?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Grandi	Aumenta il tasso di diagnosi eziologica, indirizza terapie e lo screening dei familiari. Tra i diversi test genetici, attualmente i pannelli che utilizzano la tecnologia della Next Generation Sequencing (NGS) per analizzare contemporaneamente un gruppo specifico di geni, come ad esempio quelli coinvolti nella produzione e nella maturazione del collagene, hanno dimostrato una elevata efficacia diagnostica in diverse coorti pediatriche, con un tasso di rilevamento mediamente pari a 61.4% per pannelli NGS < 20 geni e 70.6% per pannelli >20 geni. Nei casi negativi o con fenotipi complessi, l'estensione a tecniche di analisi più ampie come il whole exome sequencing (WES) o il whole genome sequencing (WGS) può incrementare ulteriormente la probabilità diagnostica, arrivando ad un tasso di rilevamento mediamente pari a 82.5%	Riduce il tempo di diagnosi.
Effetti sfavorevoli <i>Di quale entità sono gli effetti sfavorevoli dell'intervento?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Trascurabili	Non sono attesi eventuali effetti sfavorevoli dall'esecuzione di test genetici.	Possibili varianti di significato incerto (VUS); costi e tempi di refertazione.
Grado di evidenza <i>Quale è il grado di evidenza degli effetti dell'intervento?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Basso	Gli studi disponibili sono principalmente osservazionali, con una forte eterogeneità fenotipica.	
Valore <i>Esiste una rilevante incertezza sul valore attribuibile agli outcome principali?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Non rilevante	Gli studi disponibili documentano il valore dell'analisi genetica per la diagnosi eziologica della fragilità ossea	
Bilancio degli effetti <i>Il bilancio tra effetti favorevoli e sfavorevoli favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive

A favore	Maggiori effetti favorevoli legati all'esecuzione di test genetici per la diagnosi di fragilità ossea.	Importante riconoscere Centri con esperienza per ottimizzare tempi, qualità interpretativa e gestione delle VUS.
----------	--	--

RIASSUNTO DELLE VALUTAZIONI

	GIUDIZIO						
Problema	No ☐	Probab. No ☐	Probab. Si ☐	Si ☒		Variabile ☐	Non so ☐
Effetti favorevoli	Trascurabili ☐	Piccoli ☐	Moderati ☐	Grandi ☒		Variabili ☐	Non so ☐
Effetti sfavorevoli	Grandi ☐	Moderati ☐	Piccoli ☐	Trascurabili ☒		Variabili ☐	Non so ☐
Grado di evidenza	Molto bassa ☐	Bassa ☒	Moderata ☐	Alta ☐			Nessuno studio ☐
Valore	Molto rilevante ☐	Probab. rilevante ☐	Probab. non rilevante ☐	Non rilevante ☒			
Bilancio degli effetti dell'intervento	A sfavore ☐	Probab. a sfavore ☐	Neutrale ☐	Probab. a favore ☐	A favore ☒	Variabile ☐	Non so ☐

RACCOMANDAZIONE 2

Nel percorso diagnostico dei pazienti pediatrici affetti da fragilità ossea primaria si suggerisce l'utilizzo in prima istanza della tecnologia Next Generation Sequencing (NGS) comprendente un pannello esteso di geni possibilmente in numero maggiore a 20. In caso di negatività dell'analisi si suggerisce di valutare l'estensione dell'indagine genetica mediante utilizzo di WES, CGH array e MLPA o ulteriori analisi genomiche più estese.

Grado di raccomandazione

Condizionata a favore dell'intervento con grado di evidenza delle prove basso.

Motivazione della raccomandazione

L'analisi genetica mediante pannello NGS mirato per geni noti associati a fragilità ossea primaria è raccomandata come primo livello diagnostico nei bambini con sospetto clinico e radiologico poiché massimizza la resa diagnostica, riduce i tempi e i costi e minimizza le indagini invasive non necessarie.

Per i pazienti con elevato sospetto clinico e pannello NGS negativo è indicata l'estensione diagnostica a WES (o WGS, se disponibile). In questi casi è consigliata la consulenza di un genetista con esperienza sulle patologie associate a fragilità ossea.

Considerazioni su sottogruppi di pazienti

Non sono stati analizzati a priori sottogruppi di pazienti

Considerazioni sull'implementazione

L'analisi genetica molecolare, pur non essendo attualmente inclusa nei livelli essenziali di assistenza (LEA) e quindi non rimborsata dal SSN, può fornire informazioni utili in specifici contesti clinici, qualora il paziente desideri e possa sostenerne i costi. È da sottolineare che, dal momento che la maggior parte delle fratture da fragilità ossea in età evolutiva sono legate a malattie rare della formazione o del metabolismo dell'osso, il SSN consente di usufruire del codice di esenzione R99 per la copertura delle spese per le analisi genetiche.

Valutazione e monitoraggio

Monitorare annualmente i tassi di resa diagnostica, tempi di refertazione, percentuale di VUS. Valutare l'impatto sulla gestione clinica. Questa valutazione può essere effettuata mediante l'esecuzione di studi clinici prospettici

Utilizzo dei bisfosfonati nel trattamento della fragilità ossea in età pediatrica

QUESITO 3

In bambini e adolescenti con fratture da fragilità ossea è efficace avviare un trattamento con bisfosfonati rispetto al non utilizzo per la prevenzione di nuove fratture, la riduzione del dolore, e il miglioramento della qualità di vita?

Outcome

Critici: Nuove fratture
Dolore
Qualità di vita

Popolazione	Pazienti in età pediatrica di età 0-18 anni con fratture da trauma minore
Intervento	Trattamento farmacologico con bisfosfonati
Confronto	No utilizzo bisfosfonati
Outcome critici	Nuove fratture, Dolore, Qualità di vita

Strategia di ricerca

Range temporale della ricerca: dal 01 gennaio 2002 al 31 dicembre 2024.

Disegno degli studi: RCT o studi osservazionali.

Limiti: "Humans" e l'età "Child: birth-18 years"

Caratteristiche degli studi: nessuna restrizione sul sample size. Studi con qualsiasi periodo di follow-up; studi con popolazione mista (adulta e pediatrica) sono stati considerati solo se i dati sono stati riportati per sottogruppo, in tal caso solo i dati relativi a popolazione pediatrica sono stati considerati.

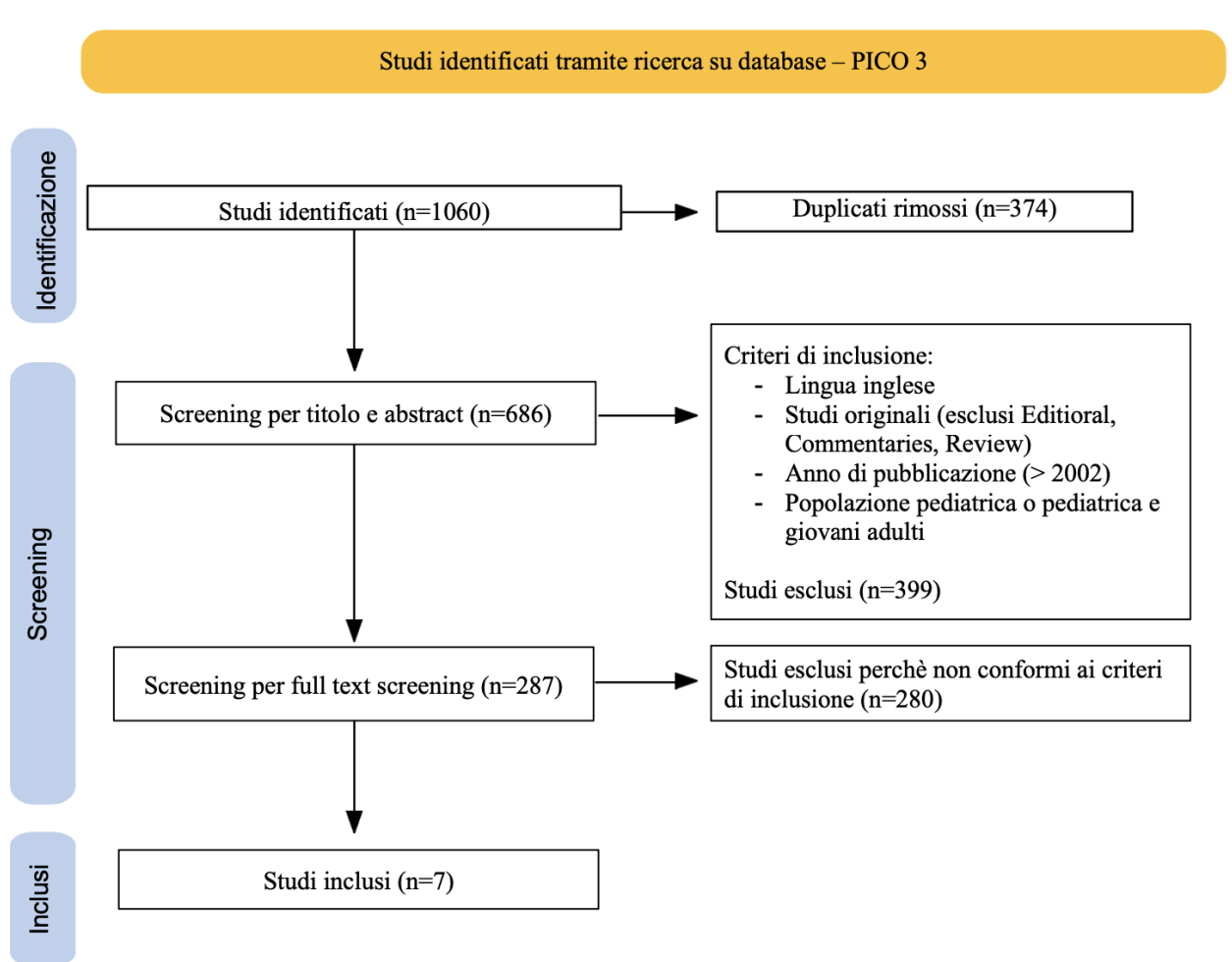
Le revisioni narrative o sistematiche sono state screenate nella loro bibliografia per valutare potenziali studi da includere.

Setting: pazienti ambulatoriali sia per le cure primarie che per le cure specialistiche.

Stringa di ricerca

Quesito	Stringa MEDLINE	Stringa Embase
Q3. In bambini e adolescenti con fratture da fragilità ossea è efficace avviare un trattamento con bisfosfonati rispetto al non utilizzo per la prevenzione di nuove fratture, la riduzione del dolore, e il miglioramento della qualità di vita?	("Fractures, Spontaneous"[Mesh] OR "fragility fractur*" OR "bone fragility") AND (bisphosphonate [Mesh])=135 Totale studi identificati compresa la ricerca con termini liberi: 387	('pathologic fracture'/exp OR 'pathologic fracture' OR 'fragility fracture'/exp OR 'fragility fracture' OR 'bone fragility'/exp OR 'bone fragility') AND ('bisphosphonic acid derivative'/exp OR 'bisphosphonic acid derivative') Studi identificati: 673

Flowchart della selezione articoli



Lavori inclusi

Bibliografia	Disegno dello Studio	Campione, età, comparatore	Intervento	Outcome 1	Outcome 2	Limiti dello Studio, Rischio di Bias
Gatti D et al. J Bone Miner Res. 2005. doi: 10.1359/JBMR.041232	Trial randomizzato controllato prospettico e retrospettivo (2 anni prima della randomizzazione) durata 36 mesi	64 bambini con ogni tipo di OI; età dai 6 agli 11 anni nei maschi e 6-9 anni nelle femmine; nessun segno di pubertà 42 attivi; 20 maschi; età media 9.0±2.3 anni; 22 controlli; 13 maschi; età media 8.6±2.4 anni COMPARATORE: trattamento vs no trattamento	GRUPPO ATTIVI: Neridronato 2 mg/kg ogni 3 mesi per 3 anni; GRUPPO DI CONTROLLO: nessun trattamento per il primo anno e poi 2 anni di trattamento	Variazione dei valori della BMD lombare e femorale (DXA): ↑ BMD colonna e anca (fino a +30% primo anno); Area vertebrale DXA: attivi: +6.68% nel primo anno+12.87% nei 2 anni successivi; controlli: +1.97% nel primo anno +14.18% nei 2 anni successivi (p < 0.05 anno 1) BMD Z-score lombare attivi: da -3.39 a -2.01 in 3 anni. controlli: nessun miglioramento nel primo anno (p < 0.001 vs attivi); nessuna differenza per sesso o tipo di OI Incidenza fratture non vertebrali: attivi: 27% dei pazienti con ≥1 frattura 13/44 fratture totali; controlli: 45% dei pazienti con ≥1 frattura 18/22 fratture totali (RR = 0.36; 95% CI: 0.15-0.87; p <0.05)	Crescita staturale: ATTIVI: +2.64% nel primo anno. Ulteriore aumento nei successivi 2 anni, simile ai controlli CONTROLLI: +0.92% nel primo anno (p <0.01 vs ATTIVI); +4.12% nei 2 anni successivi Fosfatasi alcalina: riduzione progressiva (p<0.001)	Limitazioni: -scarsa numerosità del campione -studio non placebo controllato -studio non in cieco -gruppi non perfettamente bilanciati -mancata correzione per crescita staturale -studio con parte retrospettiva Rischio di BIAS: Moderato -studio non in cieco -selezione (pazienti con ogni tipo di OI)

Ward LM et al. JCEM. 2021. doi: 10.1210/clinem/dgab458	Randomizzato, doppio cieco, controllato con placebo, fase 3, multicentrico (6 Paesi) durata 12 mesi	34 pazienti tra 5–17 anni (23 maschi) -in terapia con glucocorticoidi da almeno 1 anno; -DXA BMD Z-score <0.5; - ≥1 frattura da trauma lieve. Età media: 12.6 ± 3.4 anni: Attivi: 18 zoledronato (ZA) ev Placebo: 16 placebo ev Patologia di base: - reumatica 12, 35%; - malattie infiammatorie intestinali - 9, 26%; -distrofia muscolare Duchenne 13, 38%	Intervento: ZA ev (0.05 mg/kg) ogni 6 mesi; Placebo: placebo ev ogni 6 mesi (1:1)	Variazione dei valori di BMD Z-score lombare (LS BMD Z) da basale a 12 mesi: ZA: da -2.13 a -1.49 Placebo: da -2.38 a -2.33 Differenza tra le medie dei minimi quadrati (LSM): 0.41 [95% CI: 0.02–0.81]; p = 0.04 Corretta per altezza Z-score: Δ = 0.75 [95% CI: 0.27–1.22]; p=0.004	• Fratture vertebrali incidenti: 0 con ZA, 2 con placebo • Fratture non vertebrali: 1 con ZA, 2 con placebo (trauma non noto) • Incidenza cumulativa fratturativa (Kaplan-Meier) 73% (95% CI, 42.8–102.2) con ZA e 82% (95% CI, 59.8–103.7) con placebo • Indici biochimici turn-over osseo: ↓ PINP, BS-ALP e NTX con ZA (p's <0.05), stabili o ↑ in placebo • BMC lombare e totale: ↑ non significativo • Femore distale BMD: ↑ non significativo • Dolore (<i>Faces Pain Scale-Revised</i>): miglioramento lieve in entrambi i gruppi (non significativo) • Qualità della vita (<i>PedsQL</i>): lieve miglioramento (non significativo) • <i>North Star Ambulatory Assessment - NSAA</i> (per i pazienti DMD): miglioramento non significativo • Eventi avversi (AE) in 15/18 bambini (83%) con ZA, e in 12/16 (75%) con placebo [almeno 1 AE sospettato correlato allo ZA (9/18) 50% vs placebo (4/16) 25%]	Limitazioni: -Campione ridotto (n = 34 dei 92 pianificati in 9 anni); -Durata breve 12 mesi; - Eterogeneità diagnostica (DMD, IBD, reumatologiche); Non disegnato per valutare efficacia su fratture come bersaglio primario RISCHIO DI BIAS • Basso-moderato. Selezione: -arruolati solo il 37% dei pazienti previsti mediante sample size -inclusione solo di pazienti con almeno 1 frattura (vertebrale o non)
Sakkers R et al Lancet. 2004. doi :10.1016/S0140-6736(04)16101-1	randomizzato, doppio cieco, placebo- controllato, singolo centro durata 24 mesi	34 bambini (16 maschi, 18 femmine) con OI (13 tipo I, 9 tipo III, 12 tipo IV), deambulazione limitata (≤250 m): ATTIVI: 16 olpadronato -OLP-(9 maschi), età media: 10.0 ± 3.1 anni PLACEBO: 18 (7 maschi); età media 10.7 ± 3.9 anni	Intervento: olpadronato orale 10 mg/m ² /die per 2 anni vs placebo: placebo orale (stesso regime posologico)	Riduzione del rischio relativo fratture dell'OLP vs Placebo del 31% in 2 anni (HR=0.69; CI95%: 0.52-0.91, p=0.01); Aumento BMC (differenza media vs PLACEBO: 2.24 g/anno (CI95%: 0.2-4.29) p=0.03 e BMD lombare (differenza media vs PLACEBO: 0.054 g/cm ² /anno (CI95%: 0.012-0.96) p=0.01	Funzionalità (PEDI, Bleck scale, forza muscolare): Nessuna differenza nella funzionalità fisica (3/16 vs 3/18 con miglioramento Bleck) Altezza vertebrale (L1–L4): nessuna differenza; Indici urinari turn-over osseo (C-telopeptidi, deoxipiridinoloni): nessuna differenza Crescita (statura, peso): nessuna differenza	Limitazioni -Nessun effetto funzionale dimostrato; -durata limitata a 2 anni; - campione eterogeneo per tipo OI Rischio di bias: rischio medio/basso per effetto placebo sui questionari soggettivi e scale soggettive

Bianchi ML et al. Lancet Respir Med. 2013. doi: 10.1016/S2213-2600(13)70064-X	Studio osservazionale multicentrico (12 mesi) + RCT in doppio cieco controllato con placebo (12 mesi) Durata totale 24 mesi	Fase osservazionale con calcio e calcifediolo: 171 pazienti con FC inclusi (151 <18 anni) su 540 screenati RCT alendronato (n=65) vs placebo (n=63): totale 128/171 pazienti (113 <18 anni) randomizzati	Intervento: a. calcio + calcifediolo per 12 mesi; b. alendronato (5 mg/die se peso <25 kg; 10 mg/die se peso >25 kg) per 12 mesi Controlli: placebo	BMAD (Bone Mineral Apparent Density) della colonna lombare: alendronato (n=65): aumento medio +16.3%; Placebo (n=63): aumento medio +3.1% (p=0.0010) Bambini 5–11 anni: +10.9% (n=29; alendronato) vs +3.3% (n=28; placebo) Adolescenti 12–18 anni: +22.6% (n=28; alendronato) vs +4.2% (n=28; placebo) Giovani adulti 18–30 anni: +5.6% (alendronato) vs –1.6% (placebo) 19/57 (33.3%) bambini e/o adolescenti in terapia con alendronato hanno raggiunto la normalizzazione della BMAD (-0.5 a -0.9 SD) vs 7/56 (12.5%) con placebo (p=0.022)	Indici biochimici turn-over osseo e PTH -non differenze nel PTH -incremento degli indici biochimici di riassorbimento (ma non disponibili dati solo per la popolazione pediatrica)	Limitazioni -Follow-up 24 mesi, bisfosfonati solo per 12 mesi; -esclusione di responder (incremento del 5% dei valori di BMAD) dopo i primi 12 mesi di terapia con calcio e calcifediolo; -nessun confronto con altri bisfosfonati Rischio di bias basso-moderato Randomizzazione centralizzata, placebo controllata
Zacharin M et al. JCEM 2021. doi: 10.1210/clinem/dgab302	RCT a due bracci, open-label, multicentrico (Australia e Nuova Zelanda) durata: 24 mesi	62 pazienti con DMD, età 6-16 anni, in trattamento con glucocorticoidi – GC (prednisolone o deflazacort) Attivi: n=31 trattati con ZA (età media 10.1 ± 2.6 anni) Controlli: n=31 trattati con calcio 1000 mg/die + vitamina D 800 UI/die (età media 10.1 ± 2.8 anni); usciti dallo studio n=14 pazienti (5 ZA e 9 CNT) n=5 pazienti trattati con ZA e n=4 controlli di età >14.5 anni, impuberi, sono stati trattati con testosterone undecanoato 40 mg/die per 6 mesi e 80 mg/die per 12 mesi	Intervento: zoledronato ev (0.025 mg/kg a 0 e 3 mesi, 0.05 mg/kg a 6, 12, 18 mesi) + calcio (1000 mg) + vitamina D (800 UI/die). Controlli: solo calcio+vitamina D	Variazione della BMD Z-score a livello lombare (LS BMD) a 12 e 24 mesi: Aumento LS BMD Z-score di 1.1 e 1.4, rispettivamente a 12 e 24 mesi (p<0.001) con differenze medie di +1.2 SD (95% CI 0.9–1.5) a 12 mesi, +1.4 SD (0.9–1.9) a 24 mesi (p <0.001) vs CNT Aumento assoluto LS BMD di 0.10 e 0.13 g/cm2, rispettivamente a 12 e 24 mesi (p<0.001 vs CNT) con incremento delle differenze medie di +19.3% (14.6–24.0) a 12 mesi (p<0.001 vs CTR) +26.0% (17.4–34.5) a 24 mesi (p<0.001 vs CTR) Dati confermati anche dopo correzione per tipo di GC: LS BMD Z-score e LS BMD assoluta da +1.4 (basale) a +25.5% a 24 mesi (p<0.001) vs CNT.	- Fratture vertebrali: 4/27 ZA (15%) vs 7/29 controllo (24%) (p non significativo). - pQCT trabecolare: incremento BMC e vBMD al radio a 12 e 24 mesi (non mantenuto per la tibia). - Funzionalità motoria: nessuna differenza significativa nel 6-minute walking test (per i soli deambulanti). - Dolore (<i>Wong Baker Pain Questionnaire</i>): differenza borderline solo a 24 mesi (differenza media: 0.93 [–1.87 to 0.00], p=0.05). - Marcatori biochimici: nessuna differenza significativa (Ca, PTH, ALP, 25OHD) - AEs: ipocalcemia (37%) e ipofosfatemia (3.8%) asintomatiche dopo 24 ore con ZA ipocalcemia (16%) e ipofosfatemia (12.5%) asintomatiche dopo 72 ore con ZA	Limitazioni: -campione relativamente piccolo e studio non cieco - durata breve per valutare incidenza fratture - Eterogeneità di strumentazione tra siti (macchine DXA non standardizzate) -Non valutato il potenziale effetto cumulativo di ZA e testosterone sulla BMD Rischio di bias moderato. -Non in cieco, sebbene radiologi in cieco; -Potenziale bias da selezione al baseline (pazienti esclusi se fratture Genant >3) - attrition bias basso: 14 pazienti usciti dallo studio

Seikaly et al. Journal of Pediatric Orthopaedics. 2005. doi: 10.1097/01.bpo.0000176162. 78980.ed	Studio clinico prospettico, in doppio cieco, randomizzato, crossover Durata: 24 mesi	17 (11 M, 9F) pazienti con OI I, III, I. Età 9.8±1.1. QoL valutata solo nei pazienti con OI III e IV	Intervento: alendronato per os giornalmente. Dose 5 mg/die se <30kg; 10 mg/die se > 30 kg per 12 mesi (gruppo A e poi B) Placebo per 12 mesi (gruppo B e poi A) Crossover: gruppi A e B viceversa	Effetti dell'alendronato sui valori di BMD Z-score colonna lombare e sulla qualità di vita. BMD Z-score 0.89±0.19 con alendronato vs 0,12±0,14 con il placebo (p<0.01) Nessuna interazione tra trattamento e ordine QoL "<i>self-care score</i>" 3.82±1.18 vs 0.24±0.49, p <0.01. QoL "<i>mobility score</i>" 3.00±1.84 vs 2.21±1.00, p =0.980. QoL "<i>well-being score</i>" 3.25±0.41 vs 0.06±0.25, p=<0.001* *compresi: <i>pain score</i> p <0.001 e uso di analgesici p=0.05	Parametri biochimici emocromo, elettroliti, P, Ca, ALP, osteocalcina, PTH, 1,25(OH)₂D, clearance della creatinina, calciuria: nessuna modifica uNTX/uCr ridotto del 56% dopo un anno di alendronato p <0.01 Nefrocalcinosi: nessuna modifica Altezza: altezza Z-score dopo 12 mesi: 0.41±0,21 (alendronato) vs 0.09±0.11 (placebo), p <0.05) BMI: invariato. Fratture totali n=21 Primo anno (n=12) il 75% in placebo; 3 con Alendronato hanno nei primi 3 mesi di terapia Secondo anno (n=9) solo 1 paziente dopo 1 anno di alendronato AEs: 2 pazienti dolore addominale	Limitazioni scarsa numerosità campione BIAS: Basso (crossover)
---	--	--	--	---	---	--

Rooney M et al. EClinicalMedicine. 2019. doi: 10.1016/j.eclinm.2019.06.004	RCT doppio cieco placebo, 22-08/2007- 27/02/2013 Multicentrico (11 centri Regno Unito)	217 soggetti, 4-18 aa, con artrite giovanile idiopatica (JIA), LES giovanile (JSLE), dermatomiosite giovanile (JDM) o vasculite in terapia steroidica I soggetti sono stati stratificati per stadio di Tanner (0-2; 3-5) e per la dose di steroidi (prednisolone eq. basso ≤ 0.2 mg/kg/die vs medio-alto > 0.2 mg/kg/die) Randomizzazione a 3 gruppi G1, G2, G3	Intervento: G2 n=71: alfacalcidolo 15ng/kg/die max 1 ug. G3 n=69: risedronato 1 mg/kg/sett. per kg<30 o 35 mg/sett per Kg >30. Placebo: G1 n=76	BMD Z-score lombare basale/dopo 12 mesi di intervento: G1 -1.15/-1.13 (+2%); G2-0.96/-1 (- 10%); G3-0.99/-0.75 (+28%). Cambiamento BMD lombare assoluta G3 vs G1 0,274 (95% CI 0.061, 0.487; p=0.007). G3 vs G2 0.326 (95% CI 0.109, 0.543; p=0.001). aBMD Z-score Total Body less head- TBLH basale/dopo 12 mesi di intervento: G1: -0.57/-0.70; G2 -0.63/-0.57; G3- 0.65/-0.44 Cambiamento BMD assoluta TBLH: G3 Vv G1 0.298 (95% CI 0.101, 0.495; p=0.001); G3 vs G2 0.157 (95% CI - 0.043, 0.358; p=0.1)	Frequenza fratture non vertebrali: nessuna differenza significativa fra i gruppi di terapia 187 pazienti (86.2%) con RX laterale della colonna pre e post terapia sono stati analizzati usando lo score di Genant. G1 n=54: Genant score 0 rimasto invariato nel primo anno; G2 n=52 Genant score invariato; G3 n=53 50 pz scorse invariato, 2 Genant 1, 1 Genant 3. Parametri biochimici: ALP, calcio, fosfato, PTH, fosfatasi alcalina isoenzima osseo, osteocalcina, metaboliti del collagene urinario: no differenze significative tra i 3 gruppi AEs, SAEs e ARs (=AE con una relazione definita, probabile, possibile al farmaco): no differenze significative tra i gruppi	PRO: numerosità Due diversi interventi vs placebo (alfacalcidolo) Limitazioni -scarsa numerosità del campione trattato con risentimento -eterogeneità di patologie trattate BIAS: Basso (crossover, doppio cieco e placebo controllato)
---	---	---	--	---	--	--

Valutazione del rischio di bias per gli studi RCT (RoB2)

	Risk of bias domain						
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7
Gatti 2005	−	+	+	+	+	+	+
Ward 2021	+	+	+	+	+	+	+
Sakkers 2004	+	+	+	+	+	+	+
Bianchi 2013	+	+	+	+	+	+	+
Zacharin 2021	−	+	−	+	+	+	+
Seikaly 2005	+	+	+	+	+	+	+
Rooney 2019	+	+	+	+	+	+	+

D1: Random sequence generation (selection bias)

D2: Allocation concealment (selection bias)

D3: Blinding of participants and personnel (performance bias)

D4: Blinding of outcome assessment (detection bias)

D5: Incomplete outcome data (attrition bias)

D6: Selective reporting (reporting bias)

D7: Other bias

Tabella GRADE evidence profile

Certainty assessment							Impatto	Certezza	Importanza
Nº di studi	Disegno degli studi	Rischio di bias	Inconsistenza	Indirectness	Imprecision e	Altre considerazioni			
Dolore									
3	RCT	non serio	non serio	non serio	non serio	nessuna	Quando misurato con il Wong Baker Pain Questionnaire uno studio evidenziava una differenza borderline a 24 mesi (differenza media 0.93 [-1.87 a 0.00], p= 0.05). Uno studio, utilizzando il QoL "Well-being pain score", ha evidenziato un miglioramento del dolore (3.25±0.41 vs. 0.06±0.25, p<0.001). Uno studio, utilizzando il <i>Faces Pain Scale-Revised</i> , non ha evidenziato variazioni tra prima e dopo il trattamento.	⊕⊕⊕⊕ ALTO	CRITICO
Qualità di vita									
1	RCT	non serio	non serio	non serio	non serio	nessuna	Uno studio, utilizzando il <i>PedsQL questionnaire</i> ha mostrato un lieve miglioramento comunque non significativo.	⊕⊕⊕⊕ ALTO	CRITICO
Nuove fratture vertebrali									
3	RCT	non serio	non serio	non serio	non serio	nessuna	L'utilizzo di bisfosfonati non si associa a una riduzione significativa del rischio di fratture vertebrali rispetto al placebo [(OR=0.69 (IC95% 0.25-1.93))].	⊕⊕⊕⊕ ALTO	CRITICO
Nuove fratture non vertebrali									
4	RCT	non serio	non serio	non serio	non serio	nessuna	L'utilizzo di bisfosfonati si associa a una riduzione significativa del rischio di fratture non vertebrali rispetto a placebo [(OR=0.32 (IC95% 0.16-0.64))].	⊕⊕⊕⊕ ALTO	CRITICO

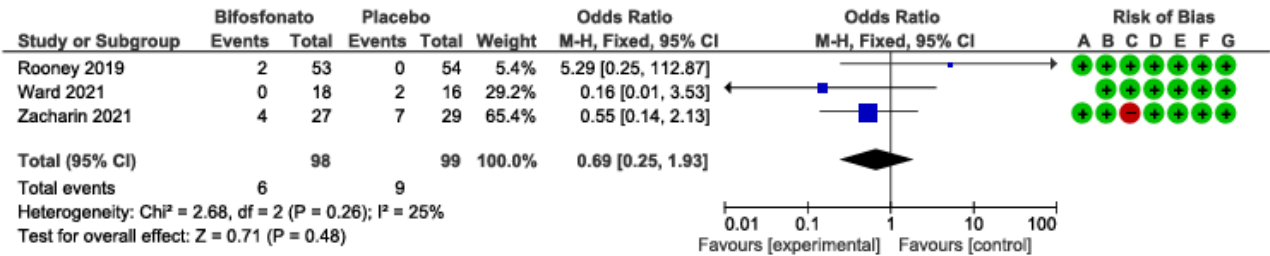
Studi valutati per il dolore: Ward LM et al. JCEM 2021; Zacharin M et al. JCEM 2021; Seikaly 2005

Studi valutati per la qualità di vita: Ward LM et al. JCEM 2021

Studi valutati per nuove fratture vertebrali: Rooney M et al. EClinicalMedicine 2019; Ward LM et al. JCEM 2021; Zacharin M et al. JCEM 2021

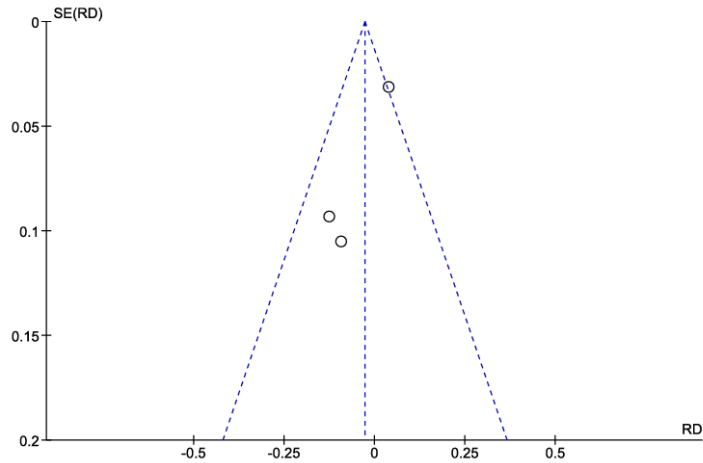
Studi valutati per nuove fratture non vertebrali: Gatti J Bone Miner Res 2005; Rooney M et al. EClinicalMedicine 2019; Sakkers R et al. Lancet 2004; Ward LM et al. JCEM 2021

Rischio di nuove fratture vertebrali: forest plot e funnel plot bisfosfonato vs. controlli

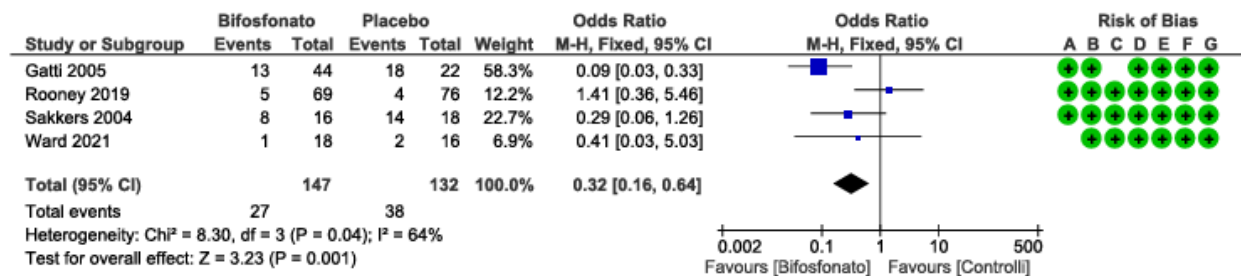


Risk of bias legend

(A) Random sequence generation (selection bias)
(B) Allocation concealment (selection bias)
(C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
(D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
(E) Incomplete outcome data (attrition bias)
(F) Selective reporting (reporting bias)
(G) Other bias

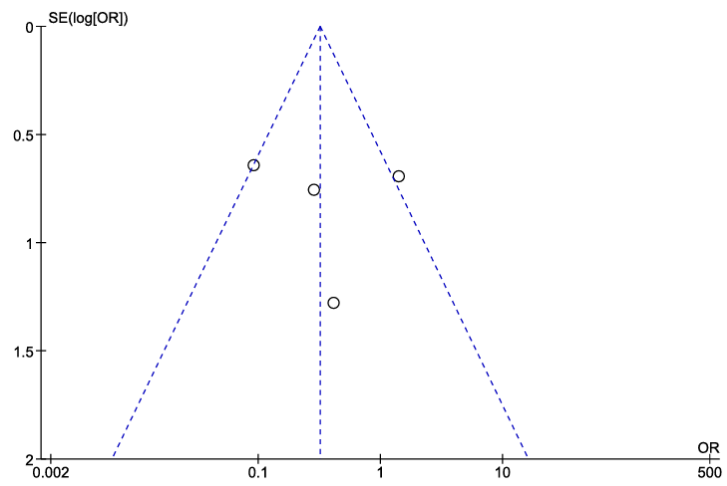


Rischio di nuove fratture non vertebrali: forest plot e funnel plot bisfosfonato vs. controlli



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias



VALUTAZIONE

Rilevanza del problema <i>Il problema è una priorità?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Si	In ambito pediatrico, i bisfosfonati, attualmente, rappresentano l'unica categoria farmacologica riconosciuta e diffusamente utilizzata per il trattamento della fragilità ossea nel contesto sia dell'osteoporosi primaria, come nell'osteogenesi imperfetta, che dell'osteoporosi secondaria, ad esempio nell'osteoporosi indotta da glucocorticoidi. Obiettivo principale del PICO in oggetto è stato quello di esaminare gli studi della letteratura per individuare i benefici e gli eventuali effetti collaterali della terapia con bisfosfonati sull'incidenza di fratture da fragilità e sui valori di BMD Z-score misurati mediante DXA in pazienti pediatrici. Obiettivi secondari sono stati la valutazione dell'impatto di tale trattamento sui parametri auxologici e sulla qualità di vita.	L'incremento dei valori di BMD al rachide o in altri distretti scheletrici non corrisponde alla riduzione dell'incidenza di nuove fratture, in particolare a livello vertebrale; tuttavia, l'azione anti-riassorbitiva ossea esercitata dal trattamento potrebbe rappresentare un surrogato di maggior forza della componente inorganica ossea.
Effetti favorevoli <i>Di quale entità sono gli effetti favorevoli dell'intervento?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Grandi	I dati disponibili tratti da 7 RCT sono sufficienti per documentare effetti favorevoli del trattamento con bisfosfonati nei pazienti pediatrici affetti da fratture da fragilità ossea; in particolare favoriscono l'incremento dei valori di BMD a livello della colonna lombare (femorale e corpo intero in 2 studi) e riducono significativamente l'incidenza di fratture non vertebrali in soggetti con OI (3-4 studi).	Gli studi disponibili in letteratura non consentono di trarre conclusioni definitive sull'impatto dei bisfosfonati sulla riduzione del dolore, dell'incidenza di nuove fratture vertebrali, sul guadagno staturale, sulla qualità di vita dei pazienti e sulla funzionalità motoria (studi di scarsa durata, generalmente corti di scarsa numerosità e eterogeneità di eziologia di fragilità ossea): 3 studi su OI, 2 su osteoporosi da glucocorticoidi (GIO), 1 su distrofia muscolare di Duchenne (DMD), 1 su fibrosi cistica (FC). Le tipologie di bisfosfonati utilizzati, le vie di somministrazione e i dosaggi risultano variabili, così come le condizioni di fragilità

		ossea trattate (osteoporosi primaria e secondaria) e l'età al momento del trattamento. Non si possiedono ancora dati sufficienti e a lungo termine per identificare una tipologia di bisfosfonato, la via di somministrazione, le dosi, il target di paziente o la loro combinazione con effetti più o meno favorevoli.
Effetti sfavorevoli <i>Di quale entità sono gli effetti sfavorevoli dell'intervento?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Non rilevante	Gli studi disponibili in letteratura non hanno messo in evidenza effetti sfavorevoli di rilievo derivanti dalla somministrazione di bisfosfonati, sia per via e.v. (zoledronato, neridronato) che per via orale (olpandronato, alendronato, risedronato). Gli eventi avversi e soprattutto gli eventi correlati (potenzialmente correlati all'uso del farmaco) riportati in particolare entro 10 giorni dalla prima somministrazione endovenosa, risultano essere secondari ad una nota azione infiammatoria transitoria acuta, di entità lieve o asintomatici (ad esempio ipocalcemia e ipofosfatemia).	Gli studi RCT disponibili in letteratura sono ancora scarsi ma, data la natura degli studi stessi, si può affermare con un certo grado di certezza che globalmente non sono stati documentati effetti sfavorevoli risultando sicuri ai dosaggi utilizzati.
Grado di evidenza <i>Quale è il grado di evidenza degli effetti dell'intervento?</i>		
Evidenza	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Alta	I dati sono sufficienti per alcuni degli outcome critici definiti dal PICO (miglioramento dei valori di BMD Z-score, riduzione delle fratture non vertebrali).	La scarsa durata degli studi, l'eterogeneità della metodologia di valutazione utilizzata (o l'assenza di valutazione), di dimensioni della qualità di vita, incluso il dolore, non consentono di rilevare il reale impatto del trattamento su tali outcome.
Valore <i>Esiste una rilevante incertezza sul valore attribuibile agli outcome principali?</i>		
Evidenza	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Non rilevante	Nessuna evidenza di incertezza. Gli outcome critici rappresentano aspetti clinici rilevanti	Nessuna.

	per la valutazione degli effetti del trattamento con bisfosfonati nel paziente pediatrico con fratture da fragilità ossea (BMD, fratture, dolore, qualità di vita).	
Bilancio degli effetti <i>Il bilancio tra effetti favorevoli e sfavorevoli favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?</i>		
Evidenza	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
A favore dell'intervento	La disponibilità di studi RCT con <i>bias</i> complessivamente bassi o moderati consente di stabilire con relativa sicurezza che gli effetti favorevoli documentati sono rilevanti e determinanti per l'indicazione al trattamento di pazienti pediatrici affetti da fratture da fragilità.	Data la scarsità di studi e di confronti tra bisfosfonati diversi, non è possibile identificare come ottimali una tipologia di bisfosfonato rispetto ad un altro o un dosaggio rispetto ad un altro, né tantomeno identificare il paziente ideale destinatario di una tipologia di bisfosfonato rispetto ad un altro (fragilità ossea associata a varia eziologia). I dosaggi dei bisfosfonati dovrebbero basarsi sulle dosi indicate nei diversi studi per le varie molecole, ma ulteriori studi sono necessari per valutare l'ottimizzazione del trattamento (ideale il dosaggio minore associato al massimo effetto).

RIASSUNTO DELLE VALUTAZIONI

	GIUDIZIO						
Problema	No ☐	Probab. No ☐	Probab. Si ☐	Si ☒		Variabile ☐	Non so ☐
Effetti favorevoli	Trascurabili ☐	Piccoli ☐	Moderati ☐	Grandi ☒		Variabili ☐	Non so ☐
Effetti sfavorevoli	Grandi ☐	Moderati ☐	Piccoli ☐	Trascurabili ☒		Variabili ☐	Non so ☐
Grado di evidenza	Molto bassa ☐	Bassa ☐	Moderata ☐	Alta ☒			Nessuno studio ☐
Valore	Molto rilevante ☐	Probab. rilevante ☐	Probab. non rilevante ☐	Non rilevante ☒			
Bilancio degli effetti dell'intervento	A sfavore ☐	Probab. a sfavore ☐	Neutrale ☐	Probab. a favore ☐	A favore ☒	Variabile ☐	Non so ☐

RACCOMANDAZIONE 3

In bambini e adolescenti con fratture da fragilità ossea si raccomanda il trattamento con bisfosfonati per i significativi vantaggi sulla densità minerale ossea, espressa come BMD, sia a livello lombare che del corpo intero

Grado di raccomandazione

Raccomandazione forte, con grado di evidenza alto, a favore del trattamento con bisfosfonati nei pazienti pediatrici con fratture da fragilità ossea.

Motivazione della raccomandazione

I dati sulla densità minerale ossea, espressa come BMD, derivanti da RCTs mostrano un vantaggio significativo a favore del trattamento con bisfosfonato sia a livello lombare che del corpo intero quando confrontato con placebo.

Considerazioni su sottogruppi di pazienti

Benché non predefiniti in fase di definizione di PICO, la ricerca della letteratura ha permesso di evidenziare alcuni effetti differenziali derivanti dalla supplementazione di bisfosfonati in relazione alla causa principale di fragilità ossea.

1. Osteogenesi imperfetta (3 studi). Raccomandazione all'utilizzo dei bisfosfonati per aumentare i valori di BMD al rachide lombare e i valori di BMD femorali e della riduzione dell'incidenza di fratture non vertebrali. Indicazione anche per il miglioramento della QoL.
2. GIO (trattamento steroideo in diverse condizioni reumatologiche, infiammatorie intestinali: 2 studi). Raccomandazione all'utilizzo dei bisfosfonati per incrementare i valori di BMD al rachide lombare e i valori di BMD del corpo intero; possibile indicazione anche nella riduzione del dolore (1 studio, non significativo).
3. Fibrosi cistica (1 studio). Raccomandazione all'utilizzo dei bisfosfonati per aumentare i valori di BMD al rachide lombare.
4. DMD (1 studio). Raccomandazione all'utilizzo dei bisfosfonati per aumentare i valori di BMD al rachide lombare; possibile indicazione anche per la riduzione del dolore.

Considerazioni sull'implementazione

Sono necessari studi randomizzati includenti più braccia di trattamento di confronto e/o studi condotti con un monitoraggio a medio-lungo termine su un largo numero di pazienti pediatrici affetti da fratture da fragilità ossea di diversa eziologia per definire la reale efficacia del trattamento con bisfosfonati su outcome differenti dai valori di BMD e dall'incidenza di fratture da fragilità vertebrali e non vertebrali, sui vari parametri di valutazione della qualità di vita e sui parametri auxologici.

Valutazione e monitoraggio

La valutazione degli effetti del trattamento con bisfosfonati differenti e della via di somministrazione (orale vs e.v.) sulla prevalenza delle fratture, l'incidenza di nuove fratture vertebrali e non vertebrali, sui valori di BMD Z-score e sulle diverse dimensioni della QoL sarà possibile mediante la conduzione di studi RCTs disegnati per rispondere a tali quesiti in diversi scenari di osteoporosi primaria e secondaria in bambini e adolescenti

Prevenzione fratture in bambini e adolescenti con fragilità ossea

QUESITO 4

In bambini e adolescenti con frattura da trauma minore o non traumatica, la supplementazione di calcio e/o vitamina D, rispetto a nessuna supplementazione, è efficace nella prevenzione di nuove fratture?

Outcome

Critici: Nuova frattura

Popolazione	Pazienti in età pediatrica di età 0-18 anni con fratture da trauma minore
Intervento	Supplementazione di calcio, Supplementazione vitamina D
Confronto	Nessuna supplementazione con calcio e vitamina D
Outcome critici	Nuove fratture

Strategia di ricerca

Range temporale della ricerca: dal 01 gennaio 2005 al 31 dicembre 2024.

Disegno degli studi: RCT o studi osservazionali.

Limiti: "Humans" e l'età "Child: birth-18 years"

Caratteristiche degli studi: nessuna restrizione sul sample size. Studi con qualsiasi periodo di follow-up; studi con popolazione mista (adulta e pediatrica) sono stati considerati solo se i dati sono stati riportati per sottogruppo, in tal caso solo i dati relativi a popolazione pediatrica sono stati considerati.

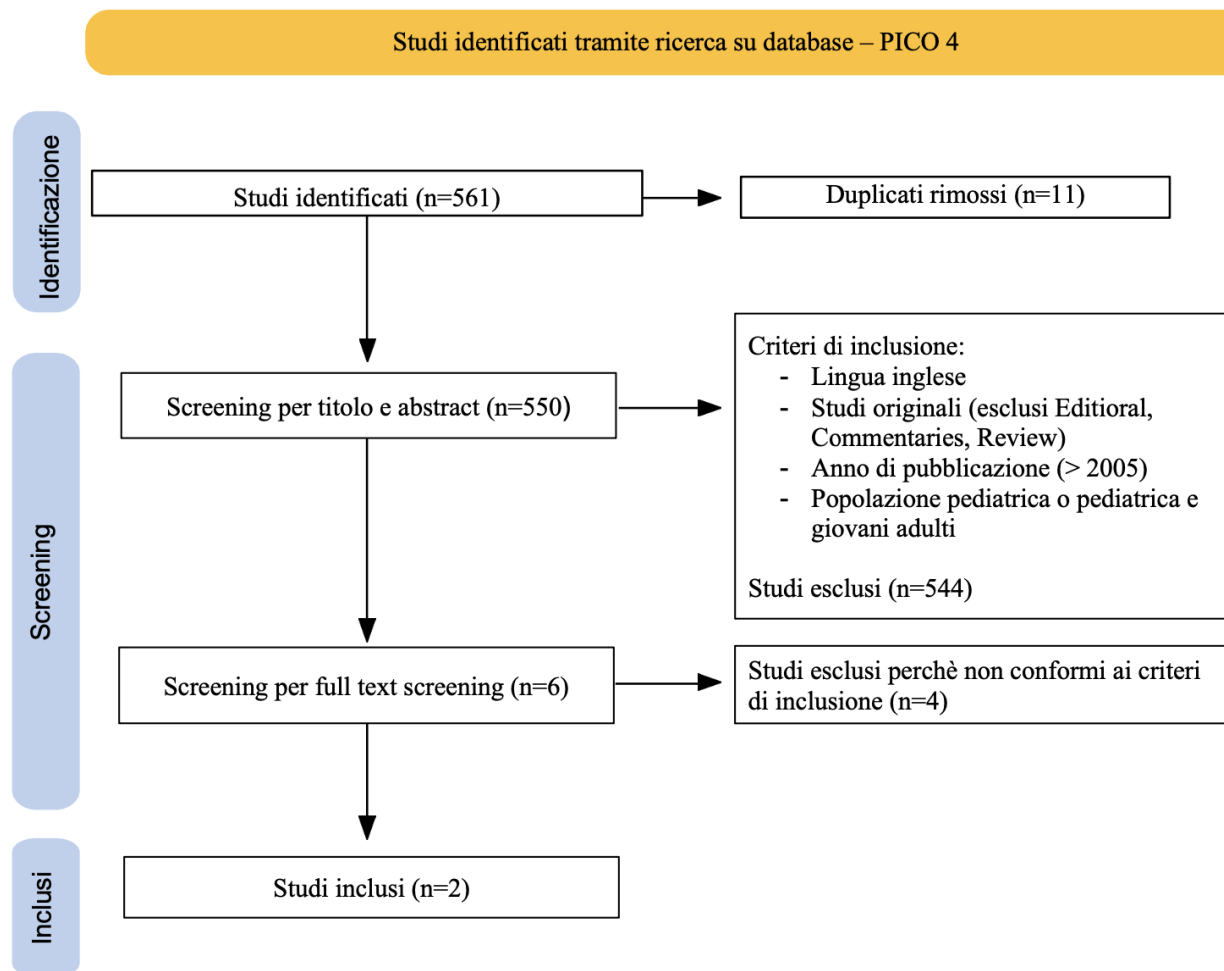
Le revisioni narrative o sistematiche sono state screenate nella loro bibliografia per valutare potenziali studi da includere.

Setting: pazienti ambulatoriali sia per le cure primarie che per le cure specialistiche.

Stringa di ricerca

Quesito	Stringa MEDLINE	Stringa Embase
Q4. La supplementazione con vitamina D +/- sali di Calcio può prevenire l'insorgenza di nuove fratture in bambini/adolescenti con fragilità ossea?	("Fractures, Spontaneous"[Mesh] OR "fragility fractur*" OR "bone fragility") AND (calcium OR Cholecalciferol [Mesh]) AND prevention=49 Totale studi identificati compresa la ricerca con termini liberi: 406	((('pathologic fracture'/exp OR 'pathologic fracture' OR 'fragility fracture'/exp OR 'fragility fracture' OR 'bone fragility'/exp OR 'bone fragility') AND ('calcium'/exp OR 'calcium') OR 'cholecalciferol'/exp OR 'cholecalciferol') AND ('prophylaxis'/exp OR 'prophylaxis')) Studi identificati: 155

Flowchart della selezione articoli



Lavori inclusi

Bibliografia	Study design	Population, age and comparator	Intervention/Follow up	Outcome 1	Outcome 2	Study limitations
Warady BD et al. J Rheumatol. 1994	10 bambini: artrite idiopatica giovanile (AIG) sistemica (4), AIG poliarticolare (2), lupus eritematoso sistemico (LES) (2), connettivite mista (2) Supplementazione e calcio e vitamina D	I criteri di inclusione in uno studio comprendevano il trattamento a lungo termine con corticosteroidi. In uno studio, tutti i bambini hanno proseguito il consueto trattamento con corticosteroidi, mentre nell'altro studio, 7 bambini hanno continuato il loro trattamento con corticosteroidi Età media della popolazione: 13.1 anni	Supplementazione con calcio e vitamina D per 6 mesi. Follow-up densitometrico (eseguito mediante densitometria a doppio fotone) vertebrale a 6 e 12 mesi. Terapia: calcio (500-1000 mg, incluso l'apporto calcico con la dieta) e vitamina D (400 UI/die)	Nessun dato sulla prevalenza di fratture prima e dopo la supplementazione	Per tutti i bambini, valori di BMD basali a livello della colonna lombare = 0.75 ± 0.05 g/cm ² . Dopo l'integrazione 0.83 ± 0.06 g/cm ² (aumento dell'11%). Con la sospensione degli integratori, la densità ossea media diminuiva a 0.8 ± 0.05 g/cm ² ($p < 0.02$ per 3 test). BMD media basale del radio = 0.45 ± 0.04 g/cm ² ; durante l'integrazione 0.47 ± 0.04 g/cm ² ; dopo la sospensione degli integratori, 0.45 ± 0.03 g/cm ²	Open study
Williams KM et al., J Pediatr Hematol Oncol. 2018. doi: 10.1097/MPH.0000000000001155	4 pazienti con drepanocitosi Supplementazione con vitamina D	Caso 1 aveva avuto fratture; no ulteriori fratture durante lo studio Caso 2 storia negativa per fratture, probabile frattura vertebrale durante lo studio Caso 3 storia negativa per fratture, no fratture durante lo studio Caso 4 frattura vertebrale, non menzione di ulteriori fratture	Supplementazione con vitamina D ad alte dosi (100000 UI alla settimana per 8 settimane e successivamente 100000 UI/mese per circa 2 anni) Nessun evento avverso riportato in seguito alla supplementazione con vitamina D	Prima della supplementazione con vitamina D solo 2 su 4 avevano avuto fratture Durante la supplementazione solo un paziente ha avuto una frattura, mentre 3 nessuna frattura	Caso 1: valori di BMD ridotti solo alle vertebre lombari prima della supplementazione; aumento dei valori di BMD all'avambraccio, no alle vertebre lombari e anca Caso 2: valori di BMD normali prima della supplementazione e non rivalutati nel follow-up Caso 3: valori di BMD ridotti alle vertebre lombari e dell'anca prima della supplementazione Miglioramento dei valori di BMD alle vertebre lombari durante la supplementazione Caso 4: valori di BMD normali prima della supplementazione. Nessuna variazione durante la supplementazione	Case series

Quesito 4: Valutazione del rischio di bias per gli studi osservazionali (Newcastle-Ottawa Scale)

	Selezione					Outcome			Totale
	Rappresentatività della coorte esposta	Selezione della coorte non esposta	Accertamento dell' esposizione	Dimostrazione che l' outcome di interesse non era presente all' inizio dello studio	Comparabilità	Accertamento dell' outcome	Follow-up adeguato per il verificarsi dell' outcome	Adeguatezza del follow-up	
Warady 1994	⊕	⊖	⊕	⊕	⊕⊖	⊕	⊕	⊕	7
Williams 2018	⊕	⊖	⊕	⊕	⊕⊖	⊕	⊖	⊖	5

Tabella GRADE evidence profile

Certainty assessment							Impatto	Certezza	Importanza
№ di studi	Disegno degli studi	Rischio di bias	Inconsistenza	Indirectness	Imprecisione	Oltre considerazioni			
Nuova frattura									
1	Osservazionale prospettico	serio ^a	non serio	non serio	serio ^b	nessuna	Durante la supplementazione solo uno dei 4 pazienti inclusi ha avuto una frattura.	⊕○○○ MOLTO BASSO	CRITICO
BMD z-score									
2	Osservazionale prospettico	serio ^a	non serio	non serio	serio ^b	nessuna	Miglioramento BMD dell'11% dopo supplementazione. Caso 1: avambraccio (miglioramento da 0.1 a 1.2 dopo supplementazione) Caso 3: colonna (miglioramento da -3.3 a -2.1 dopo supplementazione); avambraccio (miglioramento da -1.8 a 1 dopo supplementazione)	⊕⊕○○ BASSO	CRITICO

^aper *bias* di selezione

^babbassato di un livello per imprecisione per bassa numerosità campionaria

Studi valutati per nuova frattura: Williams KM et al. J Pediatr Hematol Oncol 2018

Studi valutati per BMD z-score: Williams KM et al. J Pediatr Hematol Oncol 2018; Warady BD et al. J Rheumatol 1994

VALUTAZIONE

Rilevanza del problema <i>Il problema è una priorità?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Si	Alcuni nutrienti come le proteine, o minerali come calcio, magnesio, rame, ferro, fluoro, zinco, e alcune vitamine come la D, A, C, e K sono coinvolte nell'acquisizione della massa ossea durante l'età evolutiva. Tra questi, il ruolo principale sembra essere svolto dal calcio e dalla vitamina D. Tuttavia, nei soggetti sani, non vi sono evidenze che un maggiore apporto di questi nutrienti sia in grado di determinare un incremento del picco di massa ossea, soprattutto per quanto riguarda la supplementazione con calcio o vitamina D. È stato inoltre rilevato che i livelli circolanti di vitamina D (25-idrossivitamina D) non si associano a variazioni del rischio di fratture in bambini e adolescenti. Comunque, gli studi sono ancora insufficienti per definire la reale efficacia della supplementazione con sali di calcio e/o vitamina D sulla prevalenza di fratture sia nei soggetti sani che in quelli affetti da fratture da fragilità ossea. La supplementazione di sali di calcio in associazione con la supplementazione di vitamina D potrebbe contribuire alla salute ossea influenzando positivamente l'accumulo della massa ossea.	Nessuna
Effetti favorevoli <i>Di quale entità sono gli effetti favorevoli dell'intervento?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Piccoli	I dati disponibili non sono sufficienti per documentare effetti favorevoli della supplementazione con sali di calcio e/o vitamina D nei pazienti pediatrici affetti da fratture da fragilità ossea.	Gli studi disponibili in letteratura sono molto scarsi e nessuno è stato condotto con metodo randomizzato.
Effetti sfavorevoli <i>Di quale entità sono gli effetti sfavorevoli dell'intervento?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Non rilevanti	Gli studi disponibili in letteratura non hanno messo in evidenza effetti sfavorevoli della supplementazione con sali di calcio o vitamina D.	Gli studi disponibili in letteratura sono molto scarsi ma non sono stati documentati effetti sfavorevoli. I dosaggi dei sali di calcio e di vitamina D utilizzati erano molto variabili per identificare una soglia di effetto favorevole o eventi sfavorevoli.
Grado di evidenza <i>Quale è il grado di evidenza degli effetti dell'intervento?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Basso	I dati sono insufficienti per gli outcome critici definiti dal PICO (nuova frattura e miglioramento del BMD Z-score).	Nessun effetto riportato sulla prevalenza di nuove fratture. Transitorio incremento dei valori di BMD al rachide lombare.
Valore <i>Esiste una rilevante incertezza sul valore attribuibile agli outcome principali?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Non rilevante	Nessuna evidenza di incertezza. Gli outcome critici rappresentano aspetti clinici	Nessuna

	rilevanti per la valutazione degli effetti della supplementazione di sali di calcio e vitamina D nel paziente pediatrico con fratture da fragilità ossea.	
Bilancio degli effetti <i>Il bilancio tra effetti favorevoli e sfavorevoli favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente a favore dell'intervento	Seppur i risultati degli studi siano molto carenti e gli effetti favorevoli documentati siano piuttosto scarsi, la supplementazione con sali di calcio e/o vitamina D potrebbe avere effetti positivi sulla salute ossea dei pazienti pediatrici affetti da fratture da fragilità.	Non è possibile identificare un dosaggio ottimale di sali di calcio e vitamina D da somministrare. Il dosaggio minimo da somministrare dovrebbe basarsi sulle dosi raccomandate di calcio e vitamina D durante l'età evolutiva in base al sesso e all'età. Il dosaggio della vitamina D da utilizzare dovrebbe tenere conto dei livelli circolanti della stessa assicurando il raggiungimento dei livelli minimi ritenuti efficaci per la salute ossea (20 ng/ml).

RIASSUNTO DELLE VALUTAZIONI

	GIUDIZIO						
Problema	No ☐	Probab. No ☐	Probab. Si ☐	Si ☒		Variabile ☐	Non so ☐
Effetti favorevoli	Trascurabili ☐	Piccoli ☒	Moderati ☐	Grandi ☐		Variabili ☐	Non so ☐
Effetti sfavorevoli	Grandi ☐	Moderati ☐	Piccoli ☐	Trascurabili ☒		Variabili ☐	Non so ☐
Grado di evidenza	Molto bassa ☒	Bassa ☐	Moderata ☐	Alta ☐			Nessuno studio ☐
Valore	Molto rilevante ☐	Probab. rilevante ☐	Probab. non rilevante ☐	Non rilevante ☒			
Bilancio degli effetti dell'intervento	A sfavore ☐	Probab. a sfavore ☐	Neutrale ☐	Probab. a favore ☒	A favore ☐	Variabile ☐	Non so ☐

RACCOMANDAZIONE 4

Non ci sono sufficienti dati basati sulle evidenze che la supplementazione con calcio e/o vitamina D in soggetti con fragilità ossea possa prevenire l'insorgenza di nuove fratture.

Grado di raccomandazione

Raccomandazione condizionata né a favore né contro l'intervento, con qualità delle prove molto bassa.

Motivazione della raccomandazione

Studi disponibili insufficienti che dimostrino reali effetti della supplementazione con vitamina D e/o sali di calcio nella prevenzione dell'insorgenza di nuove fratture. Dopo ampio dibattito si è condiviso che l'atteggiamento clinico rispetto all'indicazione alla supplementazione è molto eterogeneo e non prevede una sistematica valutazione dell'efficacia. Dalla pratica clinica si condivide che in questi soggetti risulta importante mantenere un buono stato vitaminico nel tempo.

Considerazioni su sottogruppi di pazienti

Non sono stati considerati sottogruppi di pazienti.

Considerazioni sull'implementazione

Sono necessari studi randomizzati e/o studi condotti su un largo numero di pazienti pediatriche affette da fratture da fragilità ossea per definire la reale efficacia della supplementazione con sali di calcio e/o vitamina D sulla prevalenza delle fratture ed il miglioramento dei valori di BMD Z-score.

Valutazione e monitoraggio

La valutazione degli effetti della supplementazione con sali di calcio e/o vitamina D sulla prevalenza delle fratture e i valori di BMD Z-score sarà possibile mediante l'esecuzione di studi in pazienti supplementati vs pazienti non supplementati.

5. Revisione esterna

Al termine dell'intero processo di ricerca e analisi della letteratura e di formulazione e condivisione del Panel delle raccomandazioni, il testo integrale, corredato delle relative appendici, è stato sottoposto alla revisione da parte di tre esperti esterni indipendenti, con competenze cliniche e metodologiche. I revisori hanno espresso osservazioni e commenti sui contenuti del documento, con particolare riferimento alla coerenza tra evidenze e raccomandazioni, alla formulazione e all'applicabilità di queste ultime.

Il feedback dei revisori è stato condiviso con il Panel e non ha condotto a modifiche di rilievo del documento.

6. Applicabilità

Le strategie preventive e terapeutiche oggetto delle raccomandazioni sono conformi con le leggi italiane vigenti, le norme e i regolamenti delle agenzie regolatorie e del Ministero della Salute, incluse le disposizioni relative ai Livelli Essenziali di Assistenza e sono indirizzate a ridurre la variabilità clinica e a migliorare l'utilizzo delle risorse.

Ostacoli all'applicazione

- Variabilità nei contesti organizzativi (es. differenze regionali, disponibilità di risorse, carico di lavoro).
- Possibile resistenza al cambiamento da parte degli operatori in assenza di formazione specifica.
- Possibile necessità di personalizzazione a seconda dell'età evolutiva dei pazienti pediatrici
- Limitata disponibilità di sistemi strutturati per il monitoraggio degli esiti e dell'aderenza alle raccomandazioni.

Suggerimenti e strumenti per l'implementazione

- Integrazione delle raccomandazioni nei protocolli locali, nei PDTA e nelle cartelle cliniche informatizzate.
- Realizzazione di eventi formativi e workshop multidisciplinari per medici ospedalieri e territoriali.
- Attivazione di audit clinici periodici e feedback di performance ai *team* di endocrinologi pediatri.

Priorità di ricerca

- L'implementazione di studi su vasta scala in pazienti con fratture da fragilità in cui venga eseguito un esame densitometrico post-evento per valutare il rischio ri-fratturativo ed un accurato follow-up rappresenta una priorità di ricerca.
- Nel contesto delle procedure diagnostiche genetiche occorre sviluppare e validare algoritmi predittivi clinico-radiologici per selezionare i candidati a NGS/WES, migliorare l'interpretazione delle VUS e individuare nuovi geni implicati nella fragilità ossea.
- Data l'eterogeneità di risultati disponibili e la non conclusività degli effetti dei bisfosfonati sulle fratture vertebrali, le diverse dimensioni della QoL, la funzionalità motoria e i parametri antropometrici, è necessaria la priorità di ricerca su questi outcome critici a medio e lungo termine in diversi contesti di osteoporosi primaria e secondaria, considerando anche le possibili differenze in relazione alla durata del trattamento.
- Data l'estrema scarsità di studi sugli effetti della supplementazione con sali di calcio e/o vitamina D sulla prevalenza delle fratture e sui valori di BMD Z-score nei pazienti pediatrici con fratture da fragilità ossea è necessaria la priorità di ricerca su questi outcome critici.

Indicatori di monitoraggio

- Numero di indagini DXA effettuate in bambini e adolescenti con frattura da trauma minore o non traumatica su totale bambini e adolescenti con frattura da trauma minore o non traumatica
- Numero di test genetici NGS in pazienti pediatrici affetti da fragilità ossea primaria su totale pazienti pediatrici affetti da fragilità ossea primaria.

- Numero di analisi genetiche effettuate mediante utilizzo di WES, CGH array e MLPA o ulteriori analisi genomiche più estese nel caso di analisi NGS risultata negativa su totale analisi NGS risultate negative.
- Numero di bambini e adolescenti con fratture da fragilità ossea trattati con bisfosfonati su totale bambini e adolescenti con fratture da fragilità ossea.
- Supplementazione con calcio e/o vitamina D in soggetti con fragilità ossea su totale soggetti con fragilità ossea.

7. Aggiornamento delle RBPCA

È previsto un aggiornamento del documento entro tre anni dalla sua pubblicazione sul sito dell'Istituto Superiore di Sanità. Qualora, nel corso di tale periodo, emergano nuove evidenze che modifichino la forza e/o la direzione anche di una sola raccomandazione, sarà necessario procedere all'aggiornamento della stessa, attraverso riconvocazione del gruppo di lavoro dedicato all'elaborazione delle RBPCA.

8. Indipendenza editoriale e altre dichiarazioni

Nessun finanziamento è stato impiegato per la stesura di questa RBPCA.

Tutti componenti del gruppo di sviluppo delle presenti RBPCA hanno dichiarato eventuali conflitti di interesse (vedi Allegati), che il CTS non ha ritenuto, in alcun caso, potenzialmente o palesemente rilevanti. Pertanto, tali conflitti non hanno influenzato il processo di sviluppo delle RBPCA, la procedura di raccolta del consenso e la formulazione delle raccomandazioni.

9. Allegati

1. Dichiarazione di conformità delle raccomandazioni con le leggi italiane vigenti, le norme e i regolamenti delle agenzie regolatorie e del Ministero della Salute, incluse le disposizioni relative ai Livelli Essenziali di Assistenza;
2. Moduli, debitamente compilati, firmati e aggiornati, per la dichiarazione dei conflitti di interesse di tutti i componenti del gruppo di sviluppo delle RBPCA;
3. Eventuali altri allegati ritenuti importanti.

Bibliografia

QUESITO 1

Goulding A, Grant AM, Williams SM. Bone and body composition of children and adolescents with repeated forearm fractures. *J Bone Miner Res.* 2005, 20:2090-2096. doi:10.1359/JBMR.050820

Mäyränpää MK, Viljakainen HT, Toiviainen-Salo S, Kallio PE, Mäkitie O. Impaired bone health and asymptomatic vertebral compressions in fracture-prone children: a case-control study. *J Bone Miner Res.* 2012, 27:1413-1424. doi:10.1002/jbmr.1579

Fiscaletti M, Coorey CP, Biggin A, Briody J, Little DG, Schindeler A, Munns CF. Diagnosis of recurrent fracture in a pediatric cohort. *Calcif Tissue Int.* 2018, 103:529-539. doi:10.1007/s00223-018-0449-6

QUESITO 2

Laine CM, Wessman M, Toiviainen-Salo S, Kaunisto MA, Mäyränpää MK, Laine T, Pekkinen M, Kröger H, Välimäki VV, Välimäki MJ, Lehesjoki AE, Mäkitie O. A novel splice mutation in *PLS3* causes X-linked early onset low-turnover osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2015, 30:510-518. doi:10.1002/jbmr.2355

Lin HY, Chuang CK, Su YN, Chen MR, Chiu HC, Niu DM, Lin SP. Genotype and phenotype analysis of Taiwanese patients with osteogenesis imperfecta. *Orphanet J Rare Dis.* 2015, 10:152. doi:10.1186/s13023-015-0370-2

Mohd Nawawi N, Selveindran NM, Rasat R, Chow YP, Abdul Latiff Z, Syed Zakaria SZ, Jamal R, Abdul Murad NA, Abd Aziz BB. Genotype-phenotype correlation among Malaysian patients with osteogenesis imperfecta. *Clin Chim Acta.* 2018, 484:141-147. doi:10.1016/j.cca.2018.05.048.

Lu Y, Ren X, Wang Y, Bardai G, Sturm M, Dai Y, Riess O, Zhang Y, Li H, Li T, Zhai N, Zhang J, Rauch F, Han J. Novel WNT1 mutations in children with osteogenesis imperfecta: clinical and functional characterization. *Bone.* 2018, 114:144-149. doi:10.1016/j.bone.2018.06.018

Costantini A, Skarp S, Kämpe A, Mäkitie RE, Pettersson M, Männikkö M, Jiao H, Taylan F, Lindstrand A, Mäkitie O. Rare copy number variants in array-based comparative genomic hybridization in early-onset skeletal fragility. *Front Endocrinol.* 2018, 9:380. doi:10.3389/fendo.2018.00380

Ohata Y, Takeyari S, Nakano Y, Kitaoka T, Nakayama H, Bizaoui V, Yamamoto K, Miyata K, Yamamoto K, Fujiwara M, Kubota T, Michigami T, Yamamoto K, Yamamoto T, Namba N, Ebina K, Yoshikawa H, Ozono K. Comprehensive genetic analyses using targeted next-generation sequencing and genotype-phenotype correlations in 53 Japanese patients with osteogenesis imperfecta. *Osteoporos Int.* 2019, 30:2333-2342. doi:10.1007/s00198-019-05076-6

Li LJ, Lyu F, Song YW, Wang O, Jiang Y, Xia WB, Xing XP, Li M. Genotype-phenotype relationship in a large cohort of osteogenesis imperfecta patients with COL1A1 mutations revealed by a new scoring system. *Chin Med J.* 2019, 20;132:145-153. doi:10.1097/CM9.0000000000000013

- Hayat A, Hussain S, Bilal M, Kausar M, Almuzzaini B, Abbas S, Tanveer A, Khan A, Siddiqi S, Foo JN, Ahmad F, Khan F, Khan B, Anees M, Mäkitie O, Alfadhel M, Ahmad W, Umair M. Biallelic variants in four genes underlying recessive osteogenesis imperfecta. *Eur J Med Genet.* 2020, 63:103954. doi:10.1016/j.ejmg.2020.103954
- Panigrahi I, Qureshi Y, Kornak U. Over-representation of recessive osteogenesis imperfecta in Asian Indian children. *J Pediatr Genet.* 2020, 11:81-86. doi:10.1055/s-0040-1716830
- Madhuri V, Selina A, Loganathan L, Kumar A, Kumar V, Raymond R, Ramesh S, Vincy N, Joel G, James D, Kandagaddala M, B A. Osteogenesis imperfecta: novel genetic variants and clinical observations from a clinical exome study of 54 Indian patients. *Ann Hum Genet.* 2021, 85:37-46. doi:10.1111/ahg.12403
- Xi L, Zhang H, Zhang ZL. Clinical and genetic analysis in 185 Chinese probands of osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Metab.* 2021, 39:416-422. doi:10.1007/s00774-020-01163-5
- Nadyrshina D, Zaripova A, Tyurin A, Minniakhmetov I, Zakharova E, Khusainova R. Osteogenesis imperfecta: search for mutations in patients from the republic of Bashkortostan (Russia). *Genes.* 2022, 10:124. doi:10.3390/genes13010124
- Mergnac JP, Wiedemann A, Chery C, Ravel JM, Namour F, Guéant JL, Feillet F, Oussalah A. Diagnostic yield of clinical exome sequencing as a first-tier genetic test for the diagnosis of genetic disorders in pediatric patients: results from a referral center study. *Hum Genet.* 2022, 141:1269-1278. doi:10.1007/s00439-021-02358-0
- Zhytnik L, Duy BH, Eekhoff M, Wisse L, Pals G, Reimann E, Köks S, Märtson A, Maugeri A, Maasalu K, Micha D. Phenotypic variation in vietnamese osteogenesis imperfecta patients sharing a recessive *P3H1* pathogenic variant. *Genes.* 2022, 13:407. doi:10.3390/genes13030407
- Tüysüz B, Elkanova L, Uludağ Alkaya D, Güleç Ç, Toksoy G, Güneş N, Yazan H, Bayhan AI, Yıldırım T, Yeşil G, Uyguner ZO. Osteogenesis imperfecta in 140 Turkish families: molecular spectrum and comparison of long-term clinical outcome of those with COL1A1/A2 and biallelic variants. *Bone.* 2022, 155:116293. doi:10.1016/j.bone.2021.116293
- Ohata Y, Kitaoka T, Ishimi T, Yamada C, Nakano Y, Yamamoto K, Takeyari S, Nakayama H, Fujiwara M, Kubota T, Ozono K. Association of trabecular bone score and bone mineral apparent density with the severity of bone fragility in children and adolescents with osteogenesis imperfecta: a cross-sectional study. *PLoS One.* 2023, 18:e0290812. doi:10.1371/journal.pone.0290812
- Özen S, Gökşen D, Evin F, Işık E, Onay H, Akgün B, Ata A, Atik T, Düzcan F, Özkınay F, Darcan Ş, Çoğulu Ö. Molecular genetic diagnosis with targeted next generation sequencing in a cohort of turkish osteogenesis imperfecta patients and their genotype-phenotype correlation. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2024,16:431-442. doi:10.4274/jcrpe.galenos.2024.2022-12-8
- Batkovskye D, Swolin-Eide D, Hammarsjö A, Sæther KB, Thunström S, Lundin J, Eisfeldt J, Lindstrand A, Nordgren A, Åström E, Grigelioniene G. Structural variants in COL1A1 and COL1A2 in osteogenesis imperfecta. *Am J Med Genet.* 2025, 197:e63935. doi:10.1002/ajmg.a.63935

QUESITO 3

Sakkers R, Kok D, Engelbert R, van Dongen A, Jansen M, Pruijs H, Verbout A, Schweitzer D, Uiterwaal C. Skeletal effects and functional outcome with olpadronate in children with osteogenesis imperfecta: a 2-year randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2004, 363:1427-1431. doi:10.1016/S0140-6736(04)16101-1

Gatti D, Antoniazzi F, Prizzi R, Braga V, Rossini M, Tatò L, Viapiana O, Adami S. Intravenous neridronate in children with osteogenesis imperfecta: a randomized controlled study. *J Bone Miner Res*. 2005, 20:758-763. doi:10.1359/JBMR.041232

Seikaly MG, Kopanati S, Salhab N, Waber P, Patterson D, Browne R, Herring JA. Impact of alendronate on quality of life in children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Orthop*. 2005, 25:786-791. doi:10.1097/01.bpo.0000176162.78980.ed

Bianchi ML, Colombo C, Assael BM, Dubini A, Lombardo M, Quattrucci S, Bella S, Collura M, Messori B, Raia V, Poli F, Bini R, Albanese CV, De Rose V, Costantini D, Romano G, Pustorino E, Magazzù G, Bertasi S, Lucidi V, Traverso G, Coruzzo A, Grzejdzia AD. Treatment of low bone density in young people with cystic fibrosis: a multicentre, prospective, open-label observational study of calcium and calcifediol followed by a randomised placebo-controlled trial of alendronate. *Lancet Respir Med*. 2013, 1:377-385. doi:10.1016/S2213-2600(13)70064-X

Rooney M, Bishop N, Davidson J, Beresford MW, Pilkington C, Donagh JM, Wyatt S, Gardner-Medwin J, Satyapal R, Clinch J, Foster H, Elliott M, Verghis R; British Society for Paediatric and Adolescent Rheumatology UK. The prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteopaenia in juvenile rheumatic disease: a randomised double-blind controlled trial. *EClinicalMedicine*. 2019, 12:79-87. doi:10.1016/j.eclinm.2019.06.004

Ward LM, Choudhury A, Alos N, Cabral DA, Rodd C, Sbrocchi AM, Taback S, Padidela R, Shaw NJ, Hosszu E, Kostik M, Alexeeva E, Thandrayen K, Shenouda N, Jaremko JL, Sunkara G, Sayyed S, Afring RP, Munns CF. Zoledronic acid vs placebo in pediatric glucocorticoid-induced osteoporosis: a randomized, double-blind, phase 3 trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021, 106:e5222-e5235. doi:10.1210/clinem/dgab458

Zacharin M, Lim A, Gryllakis J, Siafarikas A, Jefferies C, Briody J, Heather N, Pitkin J, Emmanuel J, Lee KJ, Wang X, Simm PJ, Munns CF. Randomized controlled trial evaluating the use of zoledronic acid in Duchenne muscular dystrophy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021, 106:2328-2342. doi:10.1210/clinem/dgab302

QUESITO 4

Warady BD, Lindsley CB, Robinson FG, Lukert BP. Effects of nutritional supplementation on bone mineral status of children with rheumatic diseases receiving corticosteroid therapy. *J Rheumatol*. 1994, 21:530-535.

Williams KM, Lee MT, Licursi M, Brittenham GM, Fennoy I. response to long-term vitamin D therapy for bone disease in children with sickle cell disease. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2018, 40:458-461. doi:10.1097/MPH.0000000000001155.