

Titolo

Studi clinico-traslazionali delle patologie perinatali e pediatriche con basi genetiche o immunologiche

Coordinatori

Professor Mohamad Maghnie, Dottor Gian Marco Ghiggeri

Descrizione del progetto (Generalità e obiettivi)

L'obiettivo generale della linea di ricerca è creare una connessione diretta fra ricerca di base ed applicabilità dei concetti che da essa deriva. Il punto di forza è la ricchezza clinica dell'Istituto, la multifocalità associate alla disponibilità di risorse sperimentali e laboratoristiche. Esiste infine un legame fra i gruppi di ricerca che rende fisiologica l'interazione. Le grandi aree sono le malattie ad alto impatto, le potenzialità basate sulla disponibilità di tecnologie nell'area della genetica molecolare, della proteomica e della immunologia di base. Si propongono i temi riguardanti la caratterizzazione genetica di malattie ad alto impatto sociale quali il diabete mellito, l'asma, le malformazioni renali e dell'apparato respiratorio, le alterazioni dell'embriogenesi della tiroide; in parallelo si propongono percorsi atti a definire le basi immunologiche di malattie polmonari ed infiammatorie (rene, intestino); identificare cause genetiche di diabete gestazionale, di ritardo di crescita intrauterino, di deficit di ormone della crescita, delle malattie ipotalamo-ipofisarie, delle displasie scheletriche e di alcune malattie ossee, di diabete neonatale. Alcune malattie rare "multidisciplinari" che interessano il sistema nervoso centrale rappresentano un'opportunità di ricerca trasversale. Altro tema prioritario è lo studio dei meccanismi degenerativi precoci a carico di vari organi e tessuti, temi che coinvolgono la biologia cellulare e modelli sperimentali. Infine, sarà incrementata la ricerca nel trapianto d'organo solido. Come nei passati progetti esistono poi dei temi specialistici portati avanti da gruppi di ricerca mirati e che sono ri-confermati: markers ematici di stress ossidativo predittivi di danno cerebrale in fase acuta in pazienti con quadro clinico di sofferenza cerebrale acuta da ipo/anossia, parametri dermoscopici peculiari del nevo congenito che possano migliorare la predittività clinica riguardo alla trasformazione maligna.

Responsabili Scientifici del Progetto

Professoressa Renata Lorini/Professor Roberto Cerone – U.O.C. Clinica Pediatrica

Dottor Corrado Occella – U.O.C. Dermatologia

Dottor Arrigo Barabino – U.O.C. Pediatria III ad indirizzo gastroenterologico con endoscopia digestiva

Dottor Gian Marco Ghiggeri – U.O.C. Nefrologia, dialisi e trapianto

Professor Giovanni Arturo Rossi/Dottor Oliviero Sacco – U.O.C. Pediatria ad indirizzo pneumologico e allergologico

Professor Pasquale Di Pietro/Dottor Salvatore Renna – U.O.C. Pronto Soccorso e Med. d'Urgenza Pediatrica

Professor Giorgio Bentivoglio/Dottor Marco Adriano – U.O.C. Ostetricia e Ginecologia

Dottor Luca Antonio Ramenghi – U.O.C. Patologia Neonatale

Dottor Gian Michele Magnano – U.O.C. Radiologia

Dottor Pietro Tuo – U.O.C. Anestesia e Rianimazione neonatale pediatrica

Dottor Maurizio Marasini – U.O.C. Cardiologia

Dottor Lucio Zannini – U.O.C. Cardiochirurgia

Dottor Piero Buffa/Professor Girolamo Mattioli – U.O.C. Chirurgia

Professor Paolo Capris – U.O.C. Oculistica

Dottor Silvio Boero – U.O.C. Ortopedia

Dottor Vincenzo Tarantino – U.O.C. Otorinolaringoiatria

Dottorssa Paola Barabino – U.O.C. Farmacia

Dottor Ubaldo Rosati - U.O.C. Centro controllo direzionale e servizio qualità

Dottor Riccardo Haupt – U.O.S.D. Epidemiologia, Biostatistica e Comitati

Professor Mohamed Maghnie - U.O.S.D. Endocrinologia Clinica e Sperimentale

Dottor Salvatore Renna - U.O.S.D. Area Critica della Medicina d'Urgenza
Dottoressa Emanuela Piccotti - U.O.S.D. Pronto Soccorso e OBI
Dottor Dario Paladini - U.O.S.D. Medicina e Chirurgia Fetale
Dottor Pietro Dalmonte/Dottoressa Nadia Vercellino - U.O.S.D. Centro Angiomi
Dottoressa Ornella Della Casa Alberighi - Servizio di Farmacologia Clinica e Sperimentazioni Cliniche
Dottor Paolo Fiore – U.O.S.D. Centro Nutrizionale
Dottor Enrico Verrina – U.O.S.D. Centro di Dialisi
Professor Girolamo Mattioli – U.O.S.D. Centro di Chirurgia Mini-invasiva e Robotica
Dottor Filippo M. Senes – U.O.S.D. Chirurgia Ricostruttiva e della mano
Dottor Nicola Laffi – U.O.S.D. Odontostomatologia e Ortodonzia Pediatrica
Dottor Michele Torre – U.O.S.D. Team Interdipartimentale delle Vie Aeree
Dottor Giovanni Montobbio – U.O.S.D. Centro di Anestesiologia, Terapia del dolore acuto e procedurale
Dottor Andrea Moscatelli – U.O.S.D. Centro di Rianimazione Neonatale e Pediatrica

Attività 2015

U.O.C. Clinica Pediatrica – Direttore: Professoressa Renata Lorini/Professor Roberto Cerone f.f.

Presso il Laboratorio di Diabetologia-LABSIEM della Clinica Pediatrica dell' IRCCS Istituto Giannina Gaslini di Genova nel 2015 è stata potenziata l'attività di diagnosi molecolare di diverse patologie quali Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY), Sindrome di Wolfram 1 e 2, Iperinsulinismo Congenito dell'Infanzia, Diabete Neonatale e Glicosuria Renale Familiare.

Nello specifico è stata effettuata l'analisi molecolare mediante sequenziamento diretto del DNA genomico di 73 soggetti che previa valutazione dei dati clinici, anamnestici e glicometabolici presentavano una diagnosi clinica di iperglicemia/diabete mellito/diabete gestazionale non ad eziologia autoimmune (documentata assenza di marker immunologici di diabete mellito tipo 1). Sono stati valutati pazienti con diagnosi clinica di MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young) per i geni *GCK*, *HNF1a*, *HNF1b*, di Sindrome di Wolfram (gene *WFS1*), di diabete neonatale (geni *KCNJ11*, *ABCC8*, *GCK*). Sono stati inoltre analizzati pazienti affetti da diabete gestazionale (gene *GCK*), probandi con glicosuria renale familiare (gene *SLC5A2*), neonati con iperinsulinismo congenito (geni *INS*; *KCNJ11*). Dei 73 pazienti analizzati, 55 erano seguiti presso il Centro Regionale di Diabetologia, UO Clinica Pediatrica, IRCCS Istituto Giannina Gaslini e 18 erano seguiti da Enti esterni. In tutti i casi è stato ottenuto il Consenso Informato. Il sequenziamento del gene *GCK* è stato effettuato in 44 casi, 6 risultati mutati. Nelle 30 gestanti con diabete l'analisi molecolare del gene *GCK* è risultata negativa.

Il sequenziamento del gene *HNF1a* è stato effettuato in 4 soggetti dei quali 2 sono risultati positivi e quello del gene *HNF1b* in 3 casi: tutti negativi. La ricerca di varianti alleliche in *KCNJ11* ed *ABCC8* effettuata in 3 casi è risultata negativa. *SLC5A2* è stato analizzato in 6 casi, tutti sono risultati mutati. Il sequenziamento del gene *WFS1* è stato eseguito in 7 casi dei quali 1 positivo, 3 portatori di una mutazione in eterozigosi e 4 negativi. Il gene *INS* è stato testato in 2 casi con esito negativo.

Ulteriori indagini molecolari sono al momento in corso.

U.O.C. Dermatologia – Direttore: Dottor Corrado Occella

STUDIO CLINICO DELLA VITAMINA D NEI PAZIENTI CON ALOPECIA AREATA, DERMATITE ATOPICA E PSORIASI in età pediatrica

Sono stati reclutati 2 pazienti affetti da psoriasi severa (PASI > 10), 7 pazienti con alopecia areata totale o in chiazze multiple e 4 pazienti con dermatite atopica moderata-severa (SCORAD > 20). Contemporaneamente sono stati arruolati controlli corrispondenti per sesso e età.

Su tutti i paz è stata valutata la concentrazione sierica della 25 idrossivitamina D.

In accordo con le direttive della Società Europea di Gastroenterologia, Epatologia e Nutrizione e dell'American Academy of Pediatrics il valore di 20 ng/mL di 25 idrossivitamina D sierica è stato individuato come cut off per definire la deficienza di vit D.

I valori tra 20 e 29,9 ng/mL indicano una insufficienza di Vit D che si considera sufficiente a concentrazioni ematiche di 25 idrossivitamina D \geq 30 ng/mL.

Una prima valutazione ha evidenziato valori normali di 25 idrossivitamina D nei soggetti con dermatite atopica e psoriasi, mentre 2 paz con alopecia areata presentavano valori di 25 idrossivitamina D compresi tra 20 e 29,9 ng/mL)

Non è stata riscontrata alcuna variazione statisticamente significativa rispetto ai controlli.

I risultati non confermano, nel nostro campione di pazienti, (come suggerito da alcuni lavori in letteratura) l'associazione tra bassi livelli di Vitamina D e alopecia areata, psoriasi e dermatite atopica.

U.O.C. Pediatria III ad indirizzo gastroenterologico con endoscopia digestiva - Direttore: Dottor Arrigo Barabino

E' stato portato a termine un RCT multicentrico pilota su efficacia e sicurezza della talidomide nella colite ulcerosa cronica attiva del bambino. Remissione clinica a 8 settimane (83% talidomide, 18.5% placebo, $p=0.005$). Dei pazienti in placebo il 72% ha ottenuto la remissione a 8 settimane dopo switch in talidomide. Risposta a lungo termine: in talidomide remissione a 135 settimane in media, in placebo 8 settimane ($p=0.0001$). Effetti collaterali 3 per 1000/pz/sett; neuropatia, amenorrea

Studio su di una casistica pediatrica personale dell'esito di nuove tecniche chirurgiche nella malattia di Crohn perianale (cone-like resection, mucosal sleeve, fistulectomia)

Indagine multicentrica italiana sulle tecniche e sulle complicanze della colectomia totale nella colite ulcerosa del bambino.

E' proseguita l'indagine osservazionale long-term multicentrica internazionale sui pazienti con malattia di Crohn (17) e rettocolite ulcerosa (2) esposti o meno alla terapia biologica.

U.O.C. Nefrologia, Dialisi e Trapianto e Laboratorio di Fisiopatologia dell'uremia – Direttore: Dottor Gian Marco Ghiggeri

Sono stati seguiti 4 filoni di ricerca:

1. caratterizzazione di auto-anticorpi implicati nelle malattie auto-immuni primitive e secondarie (nefropatia membranosa, nefrite lupica). Sono state ottenuti avanzamenti rilevanti con l'identificazione di 2 nuovi anticorpi implicati nella patogenesi della nefrite lupica.
2. meccanismi implicati nella patogenesi della sindrome nefrosica sperimentale ed umana. Gli studi sono attualmente in progresso soprattutto nei modelli animali e si potrà passare alle applicazioni umana una volta conclusi.
3. messa a punto di diagnostica specifica per geni podocitari responsabili della sindrome nefrosica tramite sequenziamento di nuova generazione (NGS). E' stato definito e preparato il pannello dei geni per la diagnostica.
4. Combinatorial Protein Ligand Library (CPLL) per analisi proteomica di proteine urinarie. E' stata conclusa la parte riferita alle urine normali e sono iniziati studi per le patologie renali.

U.O.C. Pediatria ad indirizzo pneumologico e allergologico – Direttore: Professor Giovanni Arturo Rossi/Dottor Oliviero Sacco

“Resistenza ai macrolidi da parte del *Mycoplasma pneumoniae*”. Nel 2015 non è stato possibile inserire nuovi casi a causa della estrema brevità della stagione epidemica. La ricerca continuerà anche nel 2016, coinvolgendo anche la U.O.C. di P.S. Medico e Medicina d'Urgenza DEA Pediatrico del nostro Istituto.

“L'anafilassi: percorso diagnostico e terapeutico” Ancora attiva nel 2016. E' stata stilata una flow chart per il percorso diagnostico e terapeutico dell'anafilassi basata sulle indicazioni delle Linee Guida internazionali e per il corretto utilizzo della adrenalina, spesso sottoutilizzata presso i PS ed il territorio (118). Dal 2012 al 2015, si sono registrati 1890 accessi al PS (ICD9 di dimissione: 7089 Orticaria, 9953 Allergia non specificata, 99560 Shock anafilattico), di cui 1 codice rosso, 170 giallo, 1349 verde e 370 bianco. Solo in 12 casi era presente il termine “anafilassi” nella “diagnosi testo” della dimissione del pz da PS. Antistaminici e steroidi sono stati i farmaci più frequentemente utilizzati; l'adrenalina è stata somministrata solo in 10 casi. Lo studio proseguirà nel 2016 (rivalutazione della casistica dopo applicazione della flow chart).

Diagnostica molecolare per alimenti: valore predittivo nella pratica clinica. Ancora attiva nel 2016. Per verificare le correlazioni tra livelli delle IgE sieriche per alimenti e la gravità della manifestazione clinica, sono stati valutati: i) 20 pz con anafilassi (ANA) da proteine del latte vaccino (PLV) e 33 con allergia alle PLV senza ANA ii) 14 pz con ANA da arachide (AR) e 15 con allergia a AR senza ANA, iii) 17 pz con ANA da uovo e

37 con allergia all'uovo senza ANA, iv) 45 pz con ANA da noce e 31 con allergia alla noce senza ANA. **Allergia a PLV:** Nel gruppo ANA era prevalente il sesso maschile e l'età media era più bassa (5,5 mesi vs 32,4 mesi). Il livello delle IgE sieriche era più elevato nel gruppo ANA e non vi erano differenze significative tra i due gruppi per quanto riguarda il livello delle IgE sieriche per Bos d4, Bos d5 e Bos d8). **Allergia a AR:** Il livello di IgE specifiche era significativamente più elevato nel gruppo ANA e la sensibilizzazione ad Ara h2 o Ara h3 si riscontrava più frequentemente nel gruppo ANA. **Allergia all'uovo:** L'età era più bassa nel gruppo ANA (10 mesi vs 35,4 mesi), il livello delle IgE sieriche specifiche era superiore nel gruppo ANA, così come il livello delle IgE per Gal d3 e Gal d5. **Allergia alla noce:** il livello delle IgE sieriche specifiche è risultato significativamente più alto nel gruppo ANA, così come i livelli delle IgE specifiche per Jug r1, Jug r2, Jug r3.

U.O.C. Pronto Soccorso e Medicina d'urgenza Pediatrica – Direttore: Professor Pasquale Di Pietro/Dottor Salvatore Renna

L'osservazione, prevenzione, assistenza e gestione degli eventi SIDS (Sudden Infant Death Syndrome), unitamente all'assistenza dei pazienti colpiti da ALTE (Apparent Life Threatening Event), è parte integrante dell'attività del specifico Centro Regionale assegnato dalla Regione Liguria al Dipartimento di Emergenza ed Accettazione dell'Istituto Gaslini. Nel primo anno di vita lo 0,8% degli accessi in Pronto Soccorso (PS) è dovuto ad ALTE. Le indagini condotte sulle cause di ALTE nei bambini nei primi mesi di vita comportano una diagnosi differenziale che include tutta una serie di patologie congenite o acquisite. Dal 10 al 25% dei casi di ALTE possono restare senza una causa precisa, nonostante un'accurata valutazione del paziente. Un recente caso di un paziente di 2 mesi, giunto in per iporeattività agli stimoli ambientali e ipotonia dopo il pasto e sottoposto al protocollo ALTE, con quadro di lesione gliotica nell'area striata destra all'angio-RM ha messo in luce l'importanza di un approccio multidisciplinare nell'inquadramento di un bambino affetto da ALTE per giungere, come nel nostro paziente, ad una diagnosi di stroke perinatale. L'attenersi in maniera rigorosa al protocollo ALTE è fondamentale in questi casi, in cui la patologia concomitante è rara (incidenza dello stroke arterioso < 28 giorni di vita pari a 1,2-7,9 casi/100.000 bambini/anno). Il Centro Regionale SIDS-ALTE riveste inoltre un ruolo di osservatorio epidemiologico, in collaborazione con la pediatria di famiglia, i consultori e la Società Italiana di Neonatologia. La crescente attenzione e sensibilizzazione in ambito pediatrico ha condotto lo scorso anno all'organizzazione di un Convegno (SIDS e ALTE. Facciamo il punto! CISEF Istituto G. Gaslini).

Nel 2015 si è concluso lo studio multicentrico progetto MAREA sull'antibioticoterapia in bambini della Liguria affetti da broncopolmonite, otite media acuta e faringite. Sua finalità era la valutazione della sicurezza, efficacia e appropriatezza dell'uso di antibiotici prescritti da 17 pediatri di libera scelta e ospedalieri in PS/reparto di degenza nelle fasce d'età 0-14 anni. L'alta frequenza di ospedalizzazione (30%), l'assenza di segnalazione di reazioni avverse e le classi di antibiotici prescritti non in accordo con le linee-guida forniscono spunti di riflessione sulla gestione intra-/extra-ospedaliera di queste comuni patologie. Prosegue l'invio dei dati e la collaborazione con l'ISS ed il relativo Network inerenti incidenti domestici ed incidenti stradali in età pediatrica (progetto CCM SINIACA-IBD e progetto Datis: Referente Dr. ssa C. Debbia).

U.O.C. Ostetricia e Ginecologia – Direttore: Professor Giorgio Bentivoglio/Dottor Marco Adriano

Oltre alla collaborazione in campo infettivologico e immunitario, continua, rafforzata dalla nascita della U.O.S.D. Medicina Fetale, la trentennale ricerca clinico-scientifica in relazione alla diagnostica precoce e prenatale. Grazie alla collaborazione con il professor Fulcheri (U.O.S.D. Centro di diagnostica e patologia feto-placentare) prosegue l'individuazione e terapia delle patologie feto-neonatali. Iniziato il percorso di screening della preeclampsia con applicazione precoce (I trimestre) e tardiva (dalla 24 alla 36 settimana).

U.O.C. Patologia Neonatale – Direttore: Dottor Luca Antonio Ramenghi

L'attività di ricerca scientifica ha sviluppato diversi filoni di ricerca. Il più rilevante è senza dubbio la neurologia neonatale, in particolare il *neuroimaging* nei neonati pretermine (ben 4 su 10 delle migliori pubblicazioni dell'ultimo triennio, come elencate al punto 5). L'Istituto Giannina Gaslini accoglie una delle terapie intensive neonatali più grandi a livello nazionale, con oltre 100 neonati di peso inferiore a 1500 grammi alla nascita (VLBW). Questa vulnerabile popolazione di pazienti è estremamente esposta al rischio di lesioni cerebrali, con potenziali implicazioni a lungo termine sulla sviluppo neurologico. Nell'ultimo triennio tutti i neonati VLBW sono stati sottoposti a risonanza magnetica cerebrale, grazie ad una sinergia

ormai consolidata con la Neuroradiologia diretta dal prof. Andrea Rossi. Alcuni di questi dati sono stati recentemente riportati in articoli scientifici, attualmente in corso di referaggio. Parallelamente sono stati messi in correlazione gli aspetti cerebrali con dati prenatali, in collaborazione con il Prof. Dario Paladini per le immagini ecografiche in gravidanza e il Prof. Ezio Fulcheri per l'esame istologico della placenta.

U.O.C. Radiologia – Direttore: Dottor Gian Michele Magnano

1. Whole body MRI con seq. STIR/ imaging funzionale nella diagnosi e follow up delle malattie reumatiche e oncologiche: definitiva validazione per diagnosi e monitoring di malattia nella CRMO e nella JDM, con buona correlazione tra attività di malattia e alterazione/distribuzione del segnale patologico. I risultati sono stati presentati all'ESPR Congress 2015.
2. URO RM con valutazione funzionale. Nel 2015 sono stati acquisiti altri 90 esami Continua (con l'Università di Rouen) la valutazione comparativa per validare la fMRU versus scintigrafia renale sequenziale.
3. MD Paedigree: attualmente è sempre in corso l'arruolamento dei pazienti.
4. RM Cardiovascolare in alternativa alla TC nel pectus excavatum: è in corso l'arruolamento dei pazienti e i risultati preliminari, molto positivi, saranno presentati all'ESPR e ECR congress del 2016.
5. Ottimizzazione della dose. E' stata definitivamente completata la survey nazionale sulla dose in TC e i risultati sono pubblicati su European Radiology. Continua la nostra partecipazione al progetto PiDRL oggetto di relazione al Congresso Europeo di Radioprotezione Lisbona e successiva presentazione all'ECR di Vienna del 2017.
6. Continua l'arruolamento dei lattanti con IVU febbrile e lo studio DWI con RM e tecnica di sedazione "feed and wrap" (definitivamente messa a punto).

U.O.C. Anestesia e Rianimazione neonatale pediatrica – Direttore: Dottor Pietro Tuo

"Neurodevelopmental outcome at 2 years of age after general anaesthesia and awake-regional anaesthesia in infancy (GAS): an international multicentre, randomised controlled trial." (Ricerca finalizzata 167/GR-2009-1476067). Studio randomizzato, controllato, prospettico, aperto, multicentrico internazionale. Pazienti di età inferiore alle 60 settimane di età postconcezionale, programmati per intervento chirurgico di ernia inguinale, sono stati randomizzati in due bracci di studio per ricevere anestesia generale con sevoflurane o anestesia regionale senza sedativi. Il follow-up neuro cognitivo a 2 anni di età corretta è stato effettuato mediante visita pediatrica, Scala di Bayley e McArthur Test. Il follow-up è stato completato a gennaio del 2015 e ha portato ad un'analisi dei risultati pubblicati su The Lancet 2015.

U.O.C. Cardiologia – Direttore: Dottor Maurizio Marasini

Studio RASopatie: fine raccolta dati. In fase di analisi ed elaborazione dei dati al fine di pubblicare lo studio. Studio Caratteristiche del setto interatriale nei feti affetti da Trasposizione delle Grandi Arterie (dTGA): fine raccolta ed elaborazione dei dati: E' stato scritto il lavoro ed inviato per la revisione.

U.O.C. Cardiocirurgia – Direttore: Dottor Lucio Zannini

Valutazione della "rigenerazione autologa" del patch Cor-Matrix (extracellular matrix graft) in cardiocirurgia pediatrica

Obiettivo: Valutare la rigenerazione cellulare e la "crescita" del patch di matrice extracellulare Cor-Matrix utilizzato per la correzione di cardiopatie congenite e per la sostituzione vascolare in pazienti pediatrici.

Si tratta di un nuovo materiale in commercio da alcuni anni con tutte le certificazioni ed autorizzazioni all'uso in cardiocirurgia pediatrica, costituito da matrice extracellulare decellularizzata di provenienza dall'intestino bovino, che dovrebbe fornire all'ospite il substrato per una ricellularizzazione, garantendo la capacità plastica e la potenzialità di una crescita dimensionale.

Descrizione: Valutazione clinica e strumentale dei pazienti in cui è stato utilizzato il patch di "matrice extracellulare" ed analisi istologica dei frammenti di patch espianati nel caso questa opportunità si renda disponibile (per esempio nel caso di interventi stadiati e palliativi in attesa di correzione).

U.O.C. Chirurgia – Direttore: Dottor Piero Buffa/Professor Girolamo Mattioli

“CARATTERIZZAZIONE DELLA VARIABILITÀ FENOTIPICA DELLA MALATTIA DI HIRSCHSPRUNG E RUOLO DEL PROTO-ONCOGENE RET NELL’OMEOSTASI IMMUNITARIA E MICROBICA DELL’INTESTINO UMANO E MURINO” - Durante il 2015 è proseguita l’attività di arruolamento dei pazienti affetti da malattia di Hirschsprung inseriti nel un complesso ed articolato programma di screening fenotipico e genotipico (screening di mutazioni e aplotipi del proto-oncogene Ret). Di tutti i pazienti sono state prelevate le feci per studio metagenomico (in corso presso i laboratori dell’NIH – Bethesda) mentre di quelli sottoposti ad intervento chirurgico è stato prelevato tessuto intestinale e DNA periferico per lo studio dell’espressione di Ret ed altri geni potenzialmente coinvolti nell’infiammazione. Quanto detto al fine di chiarire la complessa correlazione fra genotipo e fenotipo della malattia di Hirschsprung e sviluppare ipotesi patogenetiche in grado di spiegare con maggior accuratezza la principale complicanza della malattia: l’enterocolite. Nel complesso, al 15/11/2015, sono stati arruolati 207 pazienti, di cui 123 sottoposti a screening completo e quindi inclusi nello studio mirato alla definizione della variabilità fenotipica della malattia di Hirschsprung, alla correlazione genotipo/fenotipo ed alla ricerca di eventuali fattori di rischio per lo sviluppo di enterocoliti. I risultati ottenuti sui primi 106 pazienti sono stati già pubblicati sulla rivista internazionale Orphanet Journal of Rare Disease (Pini Prato A et al. A prospective observational study of associated anomalies in Hirschsprung's disease. Orphanet J Rare Dis. 23;8(1):184, 2013). Un altro paper relativo a 133 pazienti consecutivi con malattia di Hirschsprung sottoposti a screening ecocardiografico è stato pubblicato nel 2014 sulla rivista Frontiers in Pediatrics (Tuo G et al. Hirschsprung's Disease and Associated Congenital Heart Defects: A Prospective Observational Study from a Single Institution. Front Pediatr Sep 17, 2014). Il progetto di Ricerca prosegue nel contest della Ricerca finalizzata con durata triennale e quindi **fino a tutto il 2017**.

“L’APPROCCIO MINI-INVASIVO IN CHIRURGIA PEDIATRIA: AUDIT CLINICI, RISK MANAGEMENT E LINEE GUIDA”. Durante l’anno 2013 è stato implementato un complesso database in grado di includere tutti i principali dati demografici e clinici, dettagli tecnici intraoperatori, misure di outcome ed eventuali complicanze. Tale database, adattato specificamente per ogni affezione, è stato sottoposto ad una popolazione selezionata di pazienti affetti da **Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali** ed ha consentito l’analisi delle complicanze, della strategia chirurgica, dell’outcome e delle innovazioni introdotte presso il nostro Istituto (Pini Prato et al. Morbidity and Risk Factors of Laparoscopic Assisted Ileostomies in Children with Ulcerative Colitis. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2015; Pini-Prato A et al Minimally invasive surgery for paediatric inflammatory bowel disease: Personal experience and literature review. World J Gastroenterol. 2015 Oct 28;21(40); Mattioli G et al. Cone-like resection, fistulectomy and mucosal rectal sleeve partial endorectal pull-through in paediatric Crohn's disease with perianal complex fistula. Dig Liver Dis. 2015 Aug;47(8). Il progetto di ricerca proseguirà per un totale di 5 anni, eventualmente prolungabili. Al momento la chiusura del progetto è prevista per la **fine del 2018**.

“RISCHIO ONCOLOGICO DEI PAZIENTI AFFETTI DA MALATTIA DI HIRSCHSPRUNG”. Durante il 2014 ed il 2015 sono stati raccolti dati anamnestici di tutti i pazienti affetti da malattia di Hirschsprung consecutivamente afferenti all’Istituto Giannina Gaslini in merito alla ricorrenza oncologica e di altre affezioni acquisite nel gentilizio (punto 3 o “preliminary data”). Sono stati intervistati 179 genitori di pazienti o pazienti affetti da malattia di Hirschsprung (maggioresni) e 166 controlli age-matched. Sono stati riscontrati 18 casi di ricorrenza di tumore del colon-retto nelle famiglie dei pazienti e 23 nei controlli. I risultati, su una numerosità di campione non ancora sufficiente per consentire una potenza statistica adeguata, suggeriscono al momento che il background genetico non agisce quale predisposizione al tumore del colon retto nei pazienti affetti dalla malattia di Hirschsprung. Su tale progetto di ricerca è attivo il coinvolgimento multicentrico dell’Ospedale Vittore Buzzi di Milano, dell’azienda Ospedaliero-Universitaria di Padova e del Children Hospital di Helsinki, Finlandia. **Il progetto proseguirà fino a tutto il 2017**.

“HIRSCHSPRUNG DISEASE AS A MODEL OF NEURO-IMMUNE DYSFUNCTIONS IN THE GUT: ROLE OF THE RET PROTO-ONCOGENE IN THE CORRECT DEVELOPMENT AND MAINTENANCE OF MICROBIAL HOMEOSTASIS”. **Progetto concluso il 30/11/2014** con la pubblicazione sulla rivista scientifica internazionale Plos-One nel 2013 di un paper che ha descritto i risultati dello studio con particolare attenzione alla valutazione dell’espressione del proto-oncogene RET su varie linee cellulari dell’immunità circolante, in pazienti affetti

da malattia di Hirschsprung, e dell'effetto, negli stessi pazienti, della stimolazione di RET sulla up- o down-regulation di determinati geni dell'infiammazione (Rusmini M et al. Induction of RET dependent and independent pro-inflammatory programs in human peripheral blood mononuclear cells from Hirschsprung patients. PLoS One. 2013;8(3):e59066).

INTERACTIONS OF GENOTYPE, PHENOTYPE, LOCAL IMMUNE SYSTEM AND MICROBIOLOGIC ENVIRONMENT IN THE PATHOGENESIS OF HIRSCHSPRUNG'S DISEASE ASSOCIATED ENTEROCOLITIS". Tale progetto di Ricerca, attivato il 1° dicembre del 2014, prevede l'arruolamento di tutti i pazienti con malattia di Hirschsprung consecutivamente ricoverati presso l'Istituto Giannina Gaslini per l'esecuzione dello screening fenotipico (esclusione di anomalie associate), genetico, immunopatologico e meta genomico al fine di creare un database al quale applicare un'analisi multivariata in grado di identificare fattori di rischio connessi allo sviluppo delle temibili enterocoliti ancora oggi connesse alla pur bassa mortalità dell'affezione in esame. Nel solo anno 2015 (al 15/11/2015) sono stati arruolati 18 pazienti, come da previsioni epidemiologiche indicate nelle previsioni del progetto di ricerca. **Il progetto avrà una durata triennale e scadenza 30/11/2017.**

U.O.C. Oculistica – Direttore: Professor Paolo Capris

Viene concluso lo studio sulle manifestazioni retiniche della Neurofibromatosi 1 che ha permesso l'identificazione di un nuovo parametro diagnostico precoce, sensibile e facilmente rilevabile: la presenza di noduli coroideali evidenziabili anche nel bambino di 2-3 anni mediante la Retinoscopia IR. Lo studio condotto su 98 bambini affetti da questa rara affezione, che può coinvolgere il sistema visivo, rappresenta il primo risultato ottenuto su una popolazione pediatrica così consistente e ha permesso di definire che il riscontro dei noduli coroideali è segno di quasi assoluta certezza della presenza della Neurofibromatosi di tipo 1. i risultati sono oggetto di pubblicazione su rivista internazionale.

E' tuttora in corso lo studio multicentrico internazionale sugli effetti indesiderati dell'utilizzazione di un farmaco ad uso topico (Latanoprost collirio) per il trattamento del glaucoma congenito e in età pediatrica:

- studio di coorte longitudinale, non interventistico , prospettico atto a valutare la sicurezza a lungo termine del trattamento con xalatan nella popolazione pediatrica (numero dello studio a6111143):
- studio non interventistico , di sorveglianza a lungo termine per monitorare le alterazioni pigmentarie durante trattamento con latanoprost nella popolazione pediatrica (numero dello studio a6111144)

Continua lo studio dell'efficacia dell'Igf-1, somministrato per via endovenosa per la prima volta al mondo, a partire dalla nascita, nella prevenzione della retinopatia della prematurità (ROP) oltre che gli effetti a breve e medio termine della somministrazione di Igf-1 sullo sviluppo cerebrale e neuro-cognitivo dei pazienti prematuri in collaborazione con U.O. Patologia Neonatale IRCCS Gaslini.

U.O.C. Ortopedia – Direttore: Dottor Silvio Boero

E' stata ampliata la casistica nel campo della chirurgia ricostruttiva degli arti inferiori con l'utilizzazione di nuovi fissatori esterni circolari computer assistiti che hanno permesso di correggere gravissime deformità. I risultati, dei primi casi trattati, sono stati portati al Congresso Mondiale di chirurgia ricostruttiva degli arti. E' in preparazione un lavoro scientifico, già sottoposto al Comitato Etico da presentare su una rivista internazionale.

Il ristretto gruppo di chirurghi internazionali che stanno sviluppando questo fissatore e le sue applicazioni, hanno apprezzato quanto studiato e le richieste di modifica da apportate al fissatore ed al software sono state tutte accolte.

Nel campo della chirurgia oncologica è stata incrementata la collaborazione con l'Ospedale Careggi per il trattamento ricostruttivo ("limb salvage") dei casi affetti da neoplasie maligne degli arti con l'impianto di protesi "custom made". L'UO ha elaborato i dati raccolti a livello nazionale sulle cisti ossee solitarie essi sono stati presentati al CIOSM durante il Congresso Nazionale della Società di Ortopedia e Traumatologia con lo scopo di dare delle indicazioni terapeutiche in base ai dati elaborati.

Nel campo della chirurgia ricostruttiva dell'anca è stata ulteriormente approfondita la tecnica per la soluzione dell'impingement femoro acetabolare con la metodica di Ganz specialmente nelle epifisiolisi croniche gravi.

Nel campo della chirurgia vertebrale si è strutturata la collaborazione con il DIMES (Dipartimento di Medicina Sperimentale) dell'Università degli Studi di Genova, Laboratorio di Immunologia Clinica e

Sperimentale per il prelievo e la donazione di tessuto midollare osseo per la ricerca. Si è incrementato l'utilizzo di innovativi dispositivi atti alla correzione delle deformità vertebrali in età precoce allo scopo di valutarne efficacia e tollerabilità.

U.O.C. Farmacia – Direttore: Dottoressa Paola Barabino

L'U.O. Farmacia porta avanti, dal 1999, uno studio multicentrico sulla sicurezza di farmaci e vaccini in pediatria di cui il Centro Nazionale di Epidemiologia Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESP) dell'Istituto Superiore di Sanità è coordinatore.

Si tratta di una sorveglianza attiva, su tutti gli episodi di ricovero tramite Pronto Soccorso, di alcune condizioni cliniche acute di interesse; viene stimato il rischio di insorgenza di eventi associati all'uso di farmaci o vaccini utilizzando un modello di analisi caso-controllo.

Finora lo studio ha permesso di mettere in evidenza e confermare segnali di reazioni avverse ad alcuni farmaci, permettendo di integrare le informazioni raccolte attraverso le segnalazioni spontanee di reazioni avverse.

Con i dati raccolti è stato possibile effettuare stime più attendibili di rischio di reazioni avverse rispetto alle stime derivanti dalle segnalazioni spontanee.

Complessivamente, nel periodo 01/01/2015 al 18/11/2015, sono stati arruolati 75 pazienti. Nel gruppo delle patologie neurologiche, quelle più rappresentate sono state: episodi di sincope e iporeattività, epilessia, ed ALTE nei pazienti più piccoli.

Le patologie muco-cutanee più rappresentate sono state le vasculiti, la porpora e sindromi di Schoenlein-Henock.

U.O.C. Centro controllo direzionale e servizio qualità – Direttore: Dottor Ubaldo Rosati

“La cartella elettronica quale strumento di supporto alla sicurezza dei pazienti”

Il progetto di Cartella Clinica Elettronica in corso di completamento presso l'Istituto Gianni Gaslini ha visto la realizzazione e l'attivazione della stessa nel 97% dei reparti aziendali.

I moduli attivati orizzontalmente sui reparti in oggetto sono costituiti da Valutazione Clinica di ingresso (Frontespizio, Anamnesi, Esame Obiettivo), Diario medico e infermieristico, Parametri Vitali, Lettera di dimissione, Diagnosi e Procedure, Cartella Infermieristica, Referti interni. Al modello aziendale di Valutazione clinica di ingresso adottato quanto più uniformemente possibile da tutte le UO, si sono affiancati modelli personalizzati per reparti caratterizzati da significative specificità che hanno portato ad Esami Obiettivi e schede personalizzate per i reparti di Terapia Intensiva, Neurologia, Neurochirurgia ed Ostetricia/Ginecologia. Un'ultima importante personalizzazione è in corso per il reparto di Patologia Neonatale e ciò consentirà l'attivazione definitiva della CCE su tutti i reparti aziendali (prima metà 2016). Il sistema è inoltre completato da una Cartella Clinica Oncologica, comprensiva di gestione della prescrizione e somministrazione della terapia antitumorale.

La cartella clinica ambulatoriale è attiva per la totalità dei reparti aziendali e sono state implementate numerose schede informatizzate a supporto di specifici processi e procedure medico/chirurgiche (scale di rischio E.T.A., Day Surgery, scale dolore, cateteri, dispositivi, V.A.S...)

Tutte le procedure di Order Entry Aziendale (OE per consulenze interne, OE Laboratorio di Analisi, OE RIS, OE Anatomia Patologica, quest'ultima in fase di progressiva diffusione) sono informatizzate ed integrate alla CCE sia per la fase di richiesta che di ritorno del referto.

In 3 reparti aziendali è operante il modulo di pianificazione infermieristica e si programma di completarne la diffusione entro il 2016 unitamente all'attivazione della gestione della terapia farmacologica informatizzata.

La Cartella Clinica Elettronica dell'Istituto è integrata con l'Anagrafica Pazienti aziendale, con il Sistema di ADT e di Gestione del Pronto Soccorso, con il Centro Unico di Prenotazione, con il sistema di Elettrocardiografia digitale ed il PACS Cardiologico, con il LIS ed il RIS-PACS aziendale nonché con il sistema di prescrizione di ricette dematerializzate per farmaci ed esami.

Ad oggi, per quanto noto, rimane il progetto di CCE più ampio affrontato nell'ambito degli Ospedali Pediatrici nazionali e costituisce anche l'infrastruttura alla base del Dossier Clinico dell'Istituto.

Dall'anno dell'attivazione (2013) nel primo reparto della CCE per interni sono state registrate oltre 45.000 Cartelle Cliniche Elettroniche, e raccolti, comprendendo anche la funzione di Dossier Clinico, oltre 1.500.000 di documenti.

U.O.S.D. Epidemiologia, Biostatistica e Comitati – Direttore: Dottor Riccardo Haupt

1. L'attività di **epidemiologia clinica**, è principalmente consistita nella collaborazione con diverse U.O. dell'istituto (principalmente Pediatria II, Ematologia ed Oncologia, e Malattie infettive) per il disegno di studi scientifici, gestione, ed analisi dei dati. Personale della UOSD ha anche avuto un ruolo principale in qualità di coordinatore di progetti internazionali che hanno dato luogo a pubblicazioni scientifiche. In termini di risultati di questa attività, il personale della UOSD è stato autore o co-autore, nel corso dell'anno 2015 (dati aggiornati al 21/10/2015) di 14 lavori scientifici, per un Impact Factor (IF) di 50,578 e per un IF Ministeriale pari a 65,5. In termini di media, si è ottenuto un IF medio per lavoro di 3,613 e un numero medio di lavori per ricercatore di 2.
2. L'attività di **gestione dei Registri di Malattia** è continuata regolarmente in particolare per il: 1) Registro Italiano neuroblastoma (RINB), 2) Registro Italiano fuori terapia (ROT), 3) Registro Italiano tumori del sistema nervoso centrale (RI-TSNC), 4) il Registro della Sindrome di Poland e 5) di quello della ipoacusia congenita neonatale.

Questa attività si mantiene per lo più grazie a progetti di ricerca per i quali si è ottenuto finanziamento specifico. In particolare, all'interno del progetto quinquennale europeo ENCCA (European Network for Research in Cancer in Children and Adolescents), personale del SEBC sta coordinando il progetto "Survivorship Passport" che ha ottenuto un grande rilievo internazionale. Il dr. Haupt è stato invitato a presentare il progetto ad una riunione presso il Parlamento Europeo che si terrà il 18 novembre p.v.. All'interno di un altro progetto europeo (PanCareSurFup), è stata conclusa l'analisi della sopravvivenza a lungo termine (oltre 40 anni di follow-up) dei soggetti italiani inseriti nel registro Italiano fuori terapia dell'AIEOP. Inoltre, personale del SEBC, in collaborazione con il dipartimento di Ematologia ed Oncologia sta portando avanti 2 progetti: PancareLIFE, finanziato dalla comunità Europea per lo studio della ototossicità e tossicità gonadica (fertilità femminile) nei lungo sopravvissuti da tumore pediatrico e ExPo-r-Net per la definizione di un network di esperti europei in oncologia pediatrica.

Si è inoltre continuato nella stesura di linee guida per il follow-up a distanza dei pazienti trattati per tumore. In questo contesto il Dott. Haupt ha coordinato il gruppo di lavoro internazionale per la stesura delle linee guida riguardanti la sorveglianza a lungo termine per l'insufficienza ovarica precoce in donne lungo-sopravvissute da tumore pediatrico.

U.O.S.D. Endocrinologia Clinica e Sperimentale - Direttore: Professor Mohamed Maghnie

Proseguimento dei seguenti protocolli approvati da comitato etico:

1. **Efficacia e tollerabilità di due terapie sostitutive in casi di amenorrea successiva a trattamento antiblastico in età pediatrica (Prot. n. IGG MOMA 001), RCT**
I dati preliminari mostrano un diverso outcome delle 2 diverse formulazioni estrogeniche sul profilo lipidico e sulla resistenza all'IGF1. Tali dati devono essere però confermati da una numerosità statisticamente significativa, non ancora raggiunta.
13 pazienti hanno concluso il protocollo di 4 anni raggiungendo perfettamente gli obiettivi di estrogenizzazione e di soddisfazione al trattamento.
2. **Ipogonadismo ipogonadotropo maschile a presentazione neonatale (Prot IGG MOMA 002), RCT**
I dati preliminari sembrano mostrare una buona risposta al trattamento con gonadotropine durante la minipupertà in termini di incremento del volume gonadico e della risposta ematica al trattamento; al momento sono stati arruolati 2 pazienti.
3. **Studio della massa ossea e composizione corporea in neonati e lattanti con diverse tipologie di crescita intrauterine(Prot. n. IGG MOMA 006), osservazionale**
I dati preliminari su 16 neonati pretermine e 7 neonati a termine sembrano mostrare dimensioni scheletriche ridotte e ridotta BMC mediante DXA a parità di età cronologica nei neonati pretermine.
4. **Studio clinico Valutazione a lungo termine del profilo rischio-beneficio della terapia con Levo-tiroxina in bambini affetti da Ipotiroidismo Congenito: influenza della dose iniziale di Levo tiroxina sugli outcomes neuro comportamentali, auxologici e cardio vascolari (cod.: FARM8A8FHP)**
Sono stati arruolati nello studio 6 neonati affetti da ipotiroidismo congenito sia con tiroide in sede che con tiroide disgenetica i quali sono stati assegnati secondo il criterio di randomizzazione a due regimi terapeutici differenti di Levo tiroxina. Questi pazienti stanno procedendo nel follow up auxologico e neuro comportamentale.

U.O.S.D. Area Critica della Medicina d'Urgenza – Direttore: Dottor Salvatore Renna

La raccolta-dati di casistiche numericamente consistenti di bambini affetti da eventi trombotici a livello cerebrale è fondamentale per migliorare la prevenzione, il riconoscimento precoce ed il trattamento di questa patologia. Il Registro Italiano Trombosi Infantili (Italian Registry of Pediatric Thrombosis – RITI) è stato creato nel 2007 da un team multidisciplinare (neurologia pediatrica, ematologia, medicina d'urgenza, pediatria generale) con la finalità di una migliore comprensione degli eventi trombotici in età neonatale e pediatrica in Italia. Altro fondamentale obiettivo dell'RITI è la raccolta preliminare di dati per lo sviluppo futuro di specifici trials clinici e di protocolli diagnostico-terapeutici. Il nostro DEA ha partecipato attivamente alla creazione del Registro ed alla raccolta-dati ad esso correlata. I casi pediatrici di eventi trombotici cerebrali tra gennaio 2007 e giugno 2012 raccolti dall'RITI includono 79 stroke ischemici arteriosi (AIS) e 91 trombosi cerebrovascolari (CSVT), età mediana 4,5 anni per AIS e 7,1 anni per CVTS, più frequenti segni/sintomi all'esordio emiparesi, convulsioni e disturbi del linguaggio in AIS e cefalea, convulsioni e letargia in CSVT. Il tempo necessario per raggiungere una diagnosi è risultato > 24h nel 46% degli AIS e nel 59% delle CSVT. Nel complesso i dati dell'RITI risultano in accordo con quelli della letteratura, ad eccezione di un intervallo più lungo prima di giungere alla diagnosi, il che indica la necessità di un riconoscimento più precoce di queste patologie in Italia.

Nel 2015 sono stati elaborati i dati relativi allo studio EPISTREP (ospedaliero, prospettico, multicentrico), condotto dal maggio 2008 al giugno 2009 per valutare l'entità delle batteriemie e ID (invasive diseases) in bambini di età < 5 anni con temperatura $\geq 39^{\circ}$ C. La partecipazione allo studio comportava una singola visita pediatrica in pronto soccorso, esecuzione di tampone faringeo e prelievo ematico per emocoltura e PCR (polymerase chain reaction). Su 4536 pazienti febbrili esaminati nei pronto soccorso partecipanti allo studio, 944 sono stati selezionati e 920 arruolati, con diagnosi di sepsi in 38 casi (batterica nel 5,3%). *S. pneumoniae* è risultato il principale responsabile delle sepsi, seguito da *H. influenzae*. I sierotipi di *S. pneumoniae* identificati in bambini vaccinati non sono inclusi tra i sierotipi della vaccinazione antipneumococcica.

U.O.S.D. Pronto Soccorso e OBI – Direttore: Dottoressa Emanuela Piccotti

L'U.O.C. Pronto Soccorso e Medicina d'Urgenza Pediatrica continua a rappresentare un osservatorio privilegiato di casi clinici complessi o particolari, meritevoli di segnalazione in letteratura. Negli ultimi anni l'ingestione di batterie a disco (disk batteries - DB) è diventata sempre più frequente in età pediatrica. La severità dei danni è correlata soprattutto all'impiego crescente di nuove pile al litio, che possono determinare danni mortali se localizzate a livello esofageo. I dati clinici e laboratoristici di 3 bambini con localizzazione esofagea di pile al litio giunti al nostro Pronto Soccorso nel periodo 2010-2014 sono stati oggetto di revisione, considerando la presentazione clinica, il trattamento ricevuto e l'esito finale. La prima bambina, di 22 mesi, è deceduta per improvviso sanguinamento dovuto al crearsi di una fistola aorto-esofagea. Il secondo bambino, di 5 anni, è stato sottoposto ad una toracotomia esplorativa per escludere lesioni aortiche prima della rimozione della batteria ed una perforazione esofagea spontanea. Il terzo paziente, di 18 mesi, si è ripreso completamente dopo aver presentato lesioni ulcerative a livello esofageo. In conclusione, la localizzazione esofagea di pile al litio rappresenta un'emergenza pediatrica, con necessità di approccio multidisciplinare in un ospedale pediatrico di terzo livello. Un percorso assistenziale relativo all'ingestione di DB con particolare riguardo per quelle al litio è stato elaborato nel 2015 presso il nostro Istituto.

La meningite da *Listeria* in bambini immunocompetenti oltre il periodo neonatale è una patologia rara, di cui sono pochi i casi descritti in letteratura, come recentemente riportato nella review di Ben Shimol et al. La diagnosi differenziale per un bambino di 7 anni in PS per perdita di coscienza e successivo stato confusionale, leucocitosi neutrofila, aumento dei parametri infiammatori, 1.500 WBC/mmc con prevalenza neutrofila nel liquor e enhancement diffuso a livello meningeo senza edema cerebrale alla TC encefalo si poneva essenzialmente tra meningite batterica ed encefalite virale, con avvio di terapia con ceftriaxone e aciclovir. I risultati della liquor coltura hanno condotto a diagnosi di meningite da *Listeria*, con terapia mirata con ampicillina + gentamicina, contratta verosimilmente in Sudamerica in seguito ad ingestione di formaggi e latte non pastorizzato. Nel corso dell'ospedalizzazione il nostro paziente ha presentato crisi convulsive, deficit a sinistra dell'abducente SIADH, ma non altre complicanze quali ascesso cerebrale o idrocefalo, peraltro descritte in altri casi di meningite da *Listeria*.

U.O.S.D. Medicina e Chirurgia Fetale – Direttore: Dottor Dario Paladini

Campi di ricerca principale:

- Caratterizzazione ecografica 2D-3D delle anomalie congenite cerebrali, e confronto con RMN (UO Neuroradiologia) ed anatomia patologica (UOSD Anatomia patologica feto-placentare);
- Studio di correlazione anatomica dello sviluppo cerebrale precoce: ecografia 2D-3D vs dissezione anatomica ad elevata risoluzione (UOSD Anatomia patologica feto-placentare);
- Correlazione outcome-architettura angioplacentare in sindrome da Trasfusione feto-fetale (con UOSD Anatomia feto-placentare);
- Caratterizzazione ecografica 2D-3D delle cardiopatie congenite;
- Screening precoce delle anomalie congenite e cromosomiche nel I trimestre di gestazione
- Screening delle forme severe di preeclampsia ed IUGR mediante valutazione nel I trimestre di anamnesi materna, flussimetria uteroplacentare e dosaggio free-beta-hCG, PAPP-A e PIGF.

U.O.S.D. Centro Angiomi – Direttore: Dottor Pietro Dalmonte/Dottoressa Nadia Vercellino

Studio multicentrico a carattere epidemiologico della sindrome dell'osso fantasma (Sindrome di Gorham Stout).

Obiettivo: L'obiettivo dello studio è di pervenire alla formulazione di un Protocollo diagnostico-terapeutico di questa malattia "rara" il cui trattamento è ancora controverso.

Descrizione: La SGS è una malformazione vascolare rara e complessa caratterizzata da un'osteolisi spontanea e massiva associata a proliferazione locale intraossea di piccoli vasi di natura prevalentemente linfatica, che determina la distruzione progressiva e riassorbimento dell'osso. Nelle sedi colpite, la lesione si estende anche ad infiltrare i tessuti molli (cute, sottocute, muscoli); nella localizzazione toracica si associa a chilotorace.

Si tratta di una condizione rara, sporadica, ad eziologia sconosciuta, che di solito colpisce bambini e adolescenti, senza differenza tra i sessi, ad evoluzione progressiva e con carattere invalidante. Sono stati descritti meno di 300 casi nella letteratura internazionale.

La gestione di questi malati è complessa e necessariamente di tipo multidisciplinare.

Servizio di Farmacologia Clinica e Sperimentazioni Cliniche – Direttore: Dottoressa Ornella Della Casa Alberighi

Il Servizio di Farmacologia Clinica e Sperimentazioni Cliniche attraverso l'annesso Ufficio Sperimentazioni Cliniche svolge le seguenti attività:

1. Preparazione e gestione di proposte di ricerca clinica e di piani di sviluppo clinico di farmaci, di farmacovigilanza e farmaco economia applicati alla Pediatria e alle Malattie Rare.
 2. Progettazione, conduzione e reporting di studi clinici collaborativi in Pediatria e Malattie Rare (da studi di Fase 1 a studi di Fase 4, Farmacovigilanza e Farmacoeconomia), con reti specialistiche di Istituti Pediatrici di eccellenza, con istituzioni nazionali (Istituto Superiore di Sanità) e internazionali (Comunità Europea, Orphanet), con enti regolatori (EMA ed FDA, AIFA) e aziende farmaceutiche nazionali e internazionali.
- **Studio GRIPO_AIFA_FARM8MR2J7:** *Biphasic insulin metabolic control and QoL in paediatric T1DM: a multicenter (MC) cluster randomized trial.* Principal Investigator (PI) Dr.G. d'Annunzio, Clinica Pediatrica, Diabetologia.
 - **Progetto ALLEGRIA_AIFA_FARM94793N:** *24-month, MC, prospective, DB, RCT to evaluate the efficacy, safety, tolerability, and cost-effectiveness of allergen specific sublingual immunotherapy vs placebo in combination with standard of care in pediatric allergic asthma.* PI Dr.ssa MA Tosca, UOC di Pediatria a Indirizzo Pneumologico e Allergologico.
 - **Studio AIFA/Regione Liguria PdP_SR_IGG01_Progetto MAREA:** Sorveglianza della sicurezza d'uso degli antibiotici nei bambini con broncopneumite, faringotonsillite e otite media acuta della Regione Liguria. PI Dr. P. Di Pietro, UOC di P.S. Medico e Medicina d'Urgenza, DEA Pediatrico.
 - **RaDiCEA Project N. o. 40-41800-98-007_ERA-NET PrioMedchild:** *New drugs for rare diseases: cost-effectiveness modelling in cryopyrin associated periodic syndromes (CAPS)* Coordinatore del Consorzio IT, F, NL Prof. A. Martini, Pediatria 2.

- **HEAD-US Project_ODCA_ACM_CM_IGG1:** *Haemophilic arthropathy and Ultrasound: development and 1st validation steps of the simplified Haemophilia Early Arthropathy Detection with UltraSound (HEAD-US) score.* PI Prof. C. Martinoli, Università Genova
- 3. Formazione continua del personale sanitario che effettua la sperimentazione clinica in Pediatria e Malattie Rare. (Es. Corsi presso CISEF)
- 4. Stesura e mantenimento di policies, procedure operative standard, e istruzioni operative per la conduzione di studi clinici sia no profit che profit per l'Istituto G. Gaslini in collaborazione con Servizi/Unità competenti (UOSD Epidemiologia Clinica e Biostatistica e Comitati, UO Farmacia, Laboratori, Ufficio Affari Legali, Amministrazione, Comitato Etico Regionale della Liguria).
- 5. Ottimizzazione delle dosi di farmaci nuovi o in uso *off-label* attraverso il monitoraggio terapeutico (*Therapeutic Drug Monitoring–TDM*) per l'individualizzazione della dose ottimale per singolo paziente in base alle concentrazioni di farmaco e alle risposte terapeutiche sia di efficacia che di tossicità, attraverso l'applicazione di tecniche farmacometriche e clinimetriche e la messa a punto di micrometodi di TDM in collaborazione con. Settore Chimica Clinica - Tossicologia-Cromatografia dell'UO Laboratorio Centrale di Analisi.

U.O.S.D. Centro di Dialisi – Direttore: Dottor Enrico Verrina

La ricerca scientifica clinica e di laboratorio condotta nell'anno 2015 dall'UOSD Dialisi è stata finalizzata alla produzione e/o messa a punto di strumenti diagnostici e terapeutici utili per il miglioramento della gestione e della cura dei pazienti pediatrici in terapia dialitica acuta o cronica, questi ultimi in attesa di ricevere un trapianto renale.

In particolare nell'anno 2015 la ricerca si è concentrata sui seguenti argomenti:

- Analisi degli effluenti peritoneali di pazienti in trattamento con dialisi peritoneale mediante metodiche di proteomica per studiarne il profilo proteico ed identificare proteine la cui presenza e/o variazione in termini sia quantitativi che qualitativi nel corso del trattamento dialitico a lungo termine possano essere indicatori precoci di variazioni funzionali della membrana peritoneale e/o dello sviluppo di fibrosi/sclerosi della membrana stessa. In particolare, è stata applicata la tecnologia della *combinatorial peptide ligand library* associata all'elettroforesi bi-dimensionale per aumentare la precisione dell'analisi proteomica di un fluido biologico con composizione molto complessa quale è il liquido peritoneale.
- Studio dell'efficacia, tollerabilità e sicurezza del farmaco calcio-mimetico *cinacalcet* nella terapia dell'iperparatiroidismo secondario nei pazienti pediatrici in insufficienza renale terminale. In particolare, lo scopo dello studio è quello di identificare la dose pediatrica più efficace e sicura e ottenere la formulazione farmaceutica più idonea a garantire un'agevole somministrazione ed un adeguato assorbimento nei bambini.
- In collaborazione con l'ESPN/ERA-EDTA Registry (v. Collaborazioni) è stato effettuato uno studio sulla valutazione del rischio di perdita del rene trapiantato in riceventi pediatrici mediante l'applicazione della *survival tree analysis*.
- In collaborazione con l'IPP (v. Collaborazioni) è stato effettuato uno studio sui fattori di rischio di perdita della funzione renale residua in pazienti pediatrici in trattamento con dialisi peritoneale cronica.
- In collaborazione con il RIDP (v. Collaborazioni) sono stati effettuati studi su:
 - a. Sopravvivenza a breve termine di neonati con iperammoniemia trattati con dialisi.
 - b. Trattamento con dialisi extracorporea dei bambini nei primi due anni di vita.
 - c. Analisi della sopravvivenza del paziente e della tecnica in dialisi peritoneale e in dialisi extracorporea con il metodo della *propensity matched comparison*.

U.O.S.D. Centro di Chirurgia Mini-invasiva e Robotica – Direttore: Professor Girolamo Mattioli

“L'APPROCCIO MINI-INVASIVO IN CHIRURGIA PEDIATRIA: AUDIT CLINICI, RISK MANAGEMENT E LINEE GUIDA”. Durante l'anno 2013 è stato implementato un complesso database in grado di includere tutti i principali dati demografici e clinici, dettagli tecnici intraoperatori, misure di outcome ed eventuali complicanze. Tale database, adattato specificamente per ogni affezione, è stato sottoposto ad una popolazione selezionata di pazienti affetti da **Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali** ed ha consentito

l'analisi delle complicanze, della strategia chirurgica, dell'outcome e delle innovazioni introdotte presso il nostro Istituto (Pini Prato et al. *Morbidity and Risk Factors of Laparoscopic Assisted Ileostomies in Children with Ulcerative Colitis*. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2015; Pini-Prato A et al *Minimally invasive surgery for paediatric inflammatory bowel disease: Personal experience and literature review*. World J Gastroenterol. 2015 Oct 28;21(40); Mattioli G et al. *Cone-like resection, fistulectomy and mucosal rectal sleeve partial endorectal pull-through in paediatric Crohn's disease with perianal complex fistula*. Dig Liver Dis. 2015 Aug;47(8). Il progetto di ricerca proseguirà per un totale di 5 anni, eventualmente prolungabili. Al momento la chiusura del progetto è prevista per la **fine del 2018**.

U.O.S.D. Chirurgia Ricostruttiva e della mano – Direttore: Dottor Filippo M. Senes

Nel corso del 2015 è proseguito lo studio delle lesioni nervose del plesso brachiale e del sistema nervoso periferico degli arti, che ha prodotto due pubblicazioni sul tema delle neurotizzazioni selettive tardive delle paralisi ostetriche e sull'utilizzo di condotti nervosi (tubulizzazione) in età pediatrica.

U.O.S.D. Odotostomatologia e Ortodonzia Pediatrica – Direttore: Dottor Nicola Laffi

Completamento dello studio randomizzato controllato (182 Reg 2014, 16/09/2014 Comitato Etico Regione Liguria, Sez.3) sull'effetto di differenti modalità di comunicazione e follow-up sul dolore post-operatorio in corso di trattamento Ortodontico; studio realizzato in collaborazione con la Scuola di Specializzazione in Ortognatodonzia dell'Università di Cagliari. In corso studio di valutazione dell'efficacia clinica dell'espansione palatale lenta, con Ni-Ti Lift Expander, in pazienti affetti da deficit del Mascellare Superiore. In avvio progetti di studio di monitoraggio dei pazienti affetti da Artrite Idiopatica Giovanile con interessamento dell'Articolazione Temporomandibolare, nell'ambito della collaborazione con la Clinica Pediatrica II dell'Istituto Giannina Gaslini.

U.O.S.D. Team Interdipartimentale delle Vie Aeree – Direttore: Dottor Michele Torre

E' stato iniziato uno studio multicentrico con lo scopo di studiare i tumori tracheobronchiali pediatrici. Sullo stesso argomento è in corso di pubblicazione un articolo scritto su invito su una prestigiosa rivista di chirurgia pediatrica. E' in corso uno studio sul ruolo della TC sulla diagnosi delle stenosi tracheali da anelli completi (non ancora concluso). E' stato pubblicato un lavoro scientifico riguardante un caso clinico particolarmente complesso trattato con antibiotici e poi intervento chirurgico maggiore. E' in corso di preparazione un lavoro su casi particolari di anelli vascolari.

U.O.S.D. Centro di Anestesiologia, Terapia del dolore acuto e procedurale – Direttore: Dottor Giovanni Montobbio

"Apnea after Awake Regional and General Anesthesia in Infants: The General Anesthesia Compared to Spinal Anesthesia Study--Comparing Apnea and Neurodevelopmental Outcomes, a Randomized Controlled Trial"

Studio randomizzato, controllato, multicentrico. Pazienti di età inferiore alle 60 settimane di età postconcezionale, programmati per intervento chirurgico di ernia inguinale, sono stati randomizzati in due bracci di studio per ricevere anestesia generale con sevoflurane o anestesia regionale senza sedativi. Il confronto fra i due gruppi ha mostrato una minor incidenza di apnea post-anestesia nel periodo postoperatorio compreso tra 0-30 minuti, e sovrapponibile incidenza di anestesia nelle successive 12 ore. Pubblicato su Anesthesiology 2015.

U.O.S.D. Centro di Rianimazione Neonatale e Pediatrica – Direttore: Dottor Andrea Moscatelli

L'attività di ricerca della UOSD e` stata prevalentemente focalizzata sulle seguenti tematiche:

- Supporti extracorporei nel neonato e nel bambino critico (extracorporeal membrane oxygenation, come supporto respiratorio e cardiaco; continuous renal replacement therapy, blood purification nelle sepsi).
- Trasporto del neonato e del bambino critico in ECMO o candidato ad ECMO.
- Trattamento dell'ernia diaframmatica congenita del neonato (tracheal plug, ECMO, trattamento chirurgico in ECMO, cannulazione percutanea).

- Terapia intensiva neurologica (monitoraggio non invasivo della pressione intracranica, monitoraggio multiparametrico nel trauma cranico pediatrico e nel bambino con gravi patologie neurologiche, ipotermia terapeutica nel neonato e nel bambino con encefalopatia ipossico-ischemica).
- Trattamento dello stato di male epilettico.
- Terapia intensiva del neonato e del bambino affetto da cardiopatie congenite ed anomalie congenite delle vie aeree.
- Ecocardiografia funzionale in terapia intensiva neonatale e pediatrica.
- Trattamento del politraumatizzato grave.
- Trattamento di sepsi grave e shock settico.
- Farmacocinetica e farmacodinamica degli antibiotici nel neonato e nel bambino critico.

Elenco pubblicazioni scientifiche (anno 2015)

Autori	Titolo	Rivista	IF Grezzo	IF Min.
Abbate R, Al-Daghri NM, Andreozzi P, Borregaard N, Can G, Caridi G, Carstensen-Kirberg M, Cioni G, Conte E, Cuomo R, Denis MA, Fakhfour G, Fakhfour G, Fiasse R, Glenthoj A, Goliasc G, Gremmel T, Herder C, Iemmolo M, Jing ZC, Krause R, Marrone O, et al.	Research update for articles published in EJCI in 2013.	EUR J CLIN INVEST 2015; 45: 1005-1016.	2,734	3
Aimaretti G, Attanasio R, Cannavò S, Nicoletti MC, Castello R, Di Somma C, Garofalo P, Iughetti L, Loche S, Maghnie M, Mazzanti L, Saggese G, Salerno M, Tonini G, Toscano V, Zucchini S, Cappa M.	Growth hormone treatment of adolescents with growth hormone deficiency (GHD) during the transition period: results of a survey among adult and paediatric endocrinologists from Italy. Endorsed by SIEDP/ISPED, AME, SIE, SIMA.	J ENDOCRINOL INVEST 2015; 38: 377-382.	1,448	0,5
Astigiano S, Morini M, Damonte P, Fraternali Orcioni G, Cassanello M, Puglisi A, Noonan DM, Bronte V, Barbieri O.	Transgenic mice overexpressing arginase 1 in monocytic cell lineage are affected by lymphomyeloproliferative disorders and disseminated intravascular coagulation.	CARCINOGENESIS 2015; 36: 1354-1362.	5,334	3
Azzari C, Moriondo M, Di Pietro P, Di Bari C, Resti M, Mannelli F, Esposito S, Castelli-Gattinara G, Campa A, de Benedictis FM, Bona G, Comarella L, Holl K, Marchetti F.	The burden of bacteremia and invasive diseases in children aged less than five years with fever in Italy.	ITAL J PEDIATR 2015; 41: 92.	1,523	2
Baban A, Postma AV, Marini M, Trocchio G, Santilli A, Pelegrini M, Sirlito P, Lerone M, Albanese SB, Barnett P, Boogerd CJ, Dallapiccola B, Digilio MC, Ravazzolo R, Pongiglione G.	Identification of TBX5 mutations in a series of 94 patients with Tetralogy of Fallot.	AM J MED GENET A 2015; 164A: 3100-3107.	2,159	2
Barabino A, Gandullia P, Vignola S, Arrigo S, Zannini LV, Di Pietro P.	Lithium battery lodged in the oesophagus: a report of three paediatric cases.	DIGEST LIVER DIS 2015; 47: 984-986.	2,963	4
Bellini C, Donarini G, Paladini D, Calevo MG, Bellini T, Ramenghi LA, Hennekam RC.	Etiology of non-immune hydrops fetalis: An update.	AM J MED 2015; 167A: 1082-1088.	5,003	6

Berglund LJ, van der Poorten DK, Caridi G, Campagnoli M, Minchiotti L.	Congenital analbuminaemia diagnosed in adulthood in an Australian family.	PATHOLOGY 2015; 47: 492-494.	2,188	2
Bernardini FP, Katowitz JA, Capris P.	Reply re: "Orbital and periorbital extension of congenital dacryocystoceles: suggested mechanism and management".	OPHTHAL PLAST RECONS 2015; 31: 249-250.	0,881	0,5
Boavida P, Lambot-Juhan K, Muller LS, Damasio MB, de Horatio LT, Malattia C, Owens CM, Rosendahl K.	Carpal erosions in children with juvenile idiopathic arthritis: repeatability of a newly devised MR-scoring system.	PEDIATR RADIOL 2015; 45: 1972-1980.	1,57	2
Bonanni A, Vaglio A, Bruschi M, Sinico RA, Cavagna L, Moroni G, Franceschini F, Allegri L, Pratesi F, Migliorini P, Candiano G, Pesce G, Ravelli A, Puppo F, Martini A, Tincani A, Ghiggeri GM.	Multi-antibody composition in lupus nephritis: Isotype and antigen specificity make the difference.	AUTOIMMUN REV 2015; 14: 692-702.	7,933	8
Bonanni A, Bertelli R, Rossi R, Bruschi M, Di Donato A, Ravani P, Ghiggeri GM.	A Pilot Study of IL2 in Drug-Resistant Idiopathic Nephrotic Syndrome.	PLOS ONE 2015; 10: e0138343.	3,234	6
Bonthuis M, Busutti M, van Stralen K, Jager k, Baiko S, Bakkalolu S, Battelino N, Gaydarova M, Gianoglio B, Parvex P, Gomes C, Heaf J, Podracka L, Kuzmanovska D, Molchanova M, Pankratenko T, Papachristou F, Reusz G, Sanahuja M, Shroff R, Groothoff J, Schaefer F, Verrina E.	Mineral metabolism in European children living with a renal transplant: A European society for paediatric nephrology/European renal association–european dialysis and transplant association registry study	CLIN J AM SOC NEPHRO 2015; 10: 767-775.	4,613	6
Brown MC, Levitt GA, Frey E, Bárdi E, Haupt R, Hjorth L, Kremer L, Kuehni CE, Lettner C, Mulder RL, Michel G, Skinner R; on behalf of the PanCareSurFup Consortium.	The views of European clinicians on guidelines for long-term.	PEDIATR BLOOD CANCER 2015; 62: 322-328.	2,386	6
Bruschi M, Galetti M, Sinico RA, Moroni G, Bonanni A, Radice A, Tincani A, Pratesi F, Migliorini P, Murtas C, Franceschini F, Trezzi B, Brunini F, Gatti R, Tardanico R, Barbano G, Piaggio G, Messa P, Ravani P, Scolari F, Candiano G, Martini A, Allegri L, Ghiggeri GM.	Glomerular Autoimmune Multicomponents of Human Lupus Nephritis In Vivo (2): Planted Antigens.	J AM SOC NEPHROL 2015; 26: 1905-1924.	9,343	8
Bruschi M, Ravera S, Santucci L, Candiano G, Bartolucci M, Calzia D, Lavarello C, Inglese E, Petretto A, Ghiggeri GM, Panfoli I.	The human urinary exosome as a potential metabolic effector cargo.	EXPERT REV PROTEOMIC 2015; 12: 425-432.	2,896	4
Bruschi M, Candiano G, Santucci L, D'Ambrosio C, Scaloni A, Bonsano M, Ghiggeri GM, Verrina E.	Combinatorial Peptide Ligand Library and two dimensional electrophoresis: new frontiers in the study of peritoneal dialysis effluent in pediatric patients.	J PROTEOMICS 2015; 116: 68-80.	3,888	6
Bruttomesso D, Laviola L, Lepore G, Bonfanti R, Bozzetto L, Corsi A, Di Blasi V, Girelli A, Grassi G, Iafusco D, Rabbone I, Schiaffini R; Italian Study Group on Diffusion of CSII: Minuto N.	Continuous subcutaneous insulin infusion in Italy: third national survey.	DIABETES TECHNOL THE 2015; 17: 96-104.	2,106	0,4

Casciaro R, Cresta F, Naselli A, Castagnola E.	Comment to letter to the editor regardind the article by R. Casciaro et al. titled 'Role of nebulized amphotericin B in the management of allergic bronchopulmonary	J CHEMOTHERAPY 2015; 27: 255.	1,604	1
Candiano G, Santucci L, Petretto A, Lavarello C, Inglese E, Bruschi M, Ghiggeri GM, Boschetti E, Righetti PG.	Widening and Diversifying the Proteome Capture by Combinatorial Peptide Ligand Libraries via Alcian Blue Dye Binding.	ANAL CHEM 2015; 87: 4814-4820.	5,636	6
Casciaro R, Naselli A, Cresta F, Ros M, Castagnola E, Minicucci L.	Role of nebulized amphotericin B in the management of allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis: case report and review of literature.	J CHEMOMETR 2015; 27: 307-311.	1,5	6
Ciprandi G, Pistorio A, Silvestri M, Rossi GA, Tosca MA.	Peanut anaphylaxis: the usefulness of molecular-based allergy diagnostics.	ALLERGY 2015; 70(1): 129-130.	6,028	3
Ciprandi G, Pistorio A, Silvestri M, Rossi Giovanni A, Tosca MA.	Hazelnut anaphylaxis: The usefulness of molecular-based allergy diagnostics.	REV FR ALLERGOL 2015; 55: 100-102.	0,245	0,5
Colletti G, Dalmonte P, Moneghini L, Ferrari D, Allevi F.	Adjuvant role of anti-angiogenic drugs in the management of head and neck arteriovenous malformations.	MED HYPOTHESES 2015; 85: 298-302.	1,074	1
Comoli P, Quartuccio G, Cioni M, Parodi A, Nocera A, Basso S, Fontana I, Magnasco A, Sioli V, Guido I, Klersy C, Zecca M, Cardillo M, Ghiggeri GM, Ginevri F.	Posttransplant soluble B-cell activating factor kinetics in pediatric recipients of first kidney allograft.	TRANSPLANTATION 2015; 99: 243-249.	3,828	3
Davidson AJ, Becke K, de Graaff J, Giribaldi G, Habre W, Hansen T, Hunt RW, Ing C, Loepke A, McCann ME, Ormond GD, Pini Prato A, Salvo I, Sun L, Vutskits L, Walker S, Disma N.	Anesthesia and the developing brain: a way forward for clinical research.	PEDIATR ANESTH 2015; 25: 447-452.	1,85	4
Davidson AJ, Morton NS, Arnup SJ, de Graaff JC, Disma N, Withington DE, Frawley G, Hunt RW, Hardy P, Khotcholava M, von Ungern Sternberg BS, Wilton N, Tuo P, Salvo I, Ormond G, Stargatt R, Locatelli BG, McCann ME; General Anesthesia compared to Spinal anesthesia (GAS) Consortium.	Apnea after Awake Regional and General Anesthesia in Infants: The General Anesthesia Compared to Spinal Anesthesia Study-Comparing Apnea and Neurodevelopmental Outcomes, A Randomized Controlled Trial.	ANESTHESIOLOGY 2015; 123: 38-54.	5,879	6
Delfino E, Giacobbe DR, Del Bono V, Coppo E, Marchese A, Manno G, Morelli P, Minicucci L, Viscoli C.	First report of chronic pulmonary infection by KPC-3-producing and colistin-resistant Klebsiella pneumoniae sequence type 258 (ST258) in an adult patient with cystic fibrosis.	J CLIN MICROBIOL 2015; 53: 1442-1444.	3,993	3
Di Iorgi N, Morana G, Maghnie M.	Pituitary stalk thickening on MRI: when is the best time to re-scan and how long should we	CLIN ENDOCRINOL 2015; 83: 449-455.	3,457	4

	continue re-scanning for?			
Di Iorgi N, Morana G, Napoli Flavia, Allegrì AE, Rossi A, Maghnie M.	Management of diabetes insipidus and adipsia in the child.	BEST PRACT RES CL EN 2015; 29: 415-436.	4,602	6
Di Spiezio Sardo A, Florio P, Nazzaro G, Spinelli M, Paladini D, Di Carlo C, Nappi C.	Hysteroscopic outpatient metroplasty to expand dysmorphic uteri (HOME-DU technique): a pilot study.	REPROD BIOMED ONLINE 2015; 30: 166-174.	3,015	3
Di Zazzo G, Guzzo I, De Galasso L, Fortunato M, Leozappa G, Peruzzi L, Vidal E, Corrado C, Verrina E, Picca S, Emma F.	Anterior ischemic optical neuropathy in children on chronic peritoneal dialysis: report of 7 cases.	PERITON DIALYSIS INT 2015; 35: 135-139.	1,527	1
Frawley G, Bell G, Disma N, Withington DE, de Graaff JC, Morton NS, McCann ME, Arnup SJ, Bagshaw O, Wolfler A, Bellinger D, Davidson AJ; General Anesthesia compared to Spinal anesthesia (GAS) Consortium.	Predictors of Failure of Awake Regional Anesthesia for Neonatal Hernia Repair: Data from the General Anesthesia Compared to Spinal Anesthesia Study-Comparing Apnea and Neurodevelopmental Outcomes.	ANESTHESIOLOGY 2015; 123: 55-65.	5,879	6
Fumagalli M, Bassi L, Sirgiovanni I, Mosca F, Sannia A, Ramenghi LA.	From germinal matrix to cerebellar haemorrhage.	J MATERN-FETAL NEO M 2015; 28: 2280-2285.	1,367	2
Fumagalli M, Ramenghi LA, De Carli A, Bassi L, Farè P, Dessimone F, Pisoni S, Sirgiovanni I, Groppo M, Ometto A, Consonni D, Triulzi F, Mosca F.	Cranial ultrasound findings in late preterm infants and correlation with perinatal risk factors.	ITAL J PEDIATR 2015; 41: 65.	1,523	4
Gazzolo D, Pluchinotta F, Bashir M, Aboulgar H, Said HM, Iman I, Ivani G, Conio A, Tina LG, Nigro F, Li Volti G, Galvano F, Michetti F, Di Iorio R, Marinoni E, Zimmermann LJ, Gavilanes AD, Vles HJ, Kornacka M, Gruszfeld D, Frulio R, Sacchi R, Ciotti S, Risso FM, Sannia A, Florio P.	Neurological abnormalities in full-term asphyxiated newborns and salivary S100B testing: the "Cooperative Multitask against Brain Injury of Neonates" (CoMBINe) international study.	PLOS ONE 2015; 10: e0115194.	3,234	3
Giorgetti C, Ferrito L, Zallocco F, Iannilli A, Cherubini V; for Study Group for Diabetes of ISPED: Maghnie M, Minuto N.	Organization and regional distribution of centers for the management of children and adolescents with diabetes in Italy.	ITAL J PEDIATR 2015; 41: 74.	1,523	0,8
Girardelli M, Arrigo S, Barabino A, Loganes C, Morreale G, Crovella S, Tommasini A, Bianco AM.	The diagnostic challenge of very early-onset enterocolitis in an infant with XIAP deficiency.	BMC PEDIATR 2015; 15: 208.	1,93	4
Granata C, Origgi D, Palorini F, Matranga D, Salerno S.	Radiation dose from multidetector CT studies in children: results from the first Italian nationwide survey.	PEDIATR RADIOL 2015; 45: 695-705.	1,57	4
Guida E, Rosati U, Pini Prato A, Avanzini S, Pio L, Ghezzi M, Jasonni V, Mattioli G.	Use of failure modes, effects, and criticality analysis to compare the vulnerabilities of laparoscopic versus open appendectomy.	J PATIENT SAF 2015; 11: 105-109.	1,492	2

Ha IS, Yap HK, Munarriz RL, Zambrano PH, Flynn JT, Bilge I, Szczepanska M, Lai WM, Antonio ZL, Gulati A, Hooman N, van Hoeck K, Higuaita LM, Verrina E, Klaus G, Fischbach M, Riyami MA, Sahpazova E, Sander A, Warady BA, Schaefer F. for the IPPN Registry	Risk factors for loss of residual renal function in children treated with chronic peritoneal dialysis.	KIDNEY INT 2015; 88: 605-613.	8,563	8
Hjorth L, Haupt R, Skinner R, Grabow D, Byrne J, Karner S, Levitt G, Michel G, van der Pal H, Bajrdi E, Beck JD, de Vathaire F, Essig S, Frey E, Garwicz S, Hawkins M, Jakab Z, Jankovic M, Kazanowska B, Kepak T, Kremer L, Lackner H, et al.	Survivorship after childhood cancer: PanCare: A European Network to promote optimal long-term care.	EUR J CANCER 2015; 51: 1203-1211.	5,417	6
Lanari M, Prinelli F, Adorni F, Di Santo S, Vandini S, Silvestri M, Musicco M; Study Group of Italian Society of Neonatology on Risk Factors for RSV Hospitalization.	Risk factors for bronchiolitis hospitalization during the first year of life in a multicenter Italian birth cohort.	ITAL J PEDIATR 2015; 41: 40.	1,523	4
Lanari M, Vandini S, Adorni F, Prinelli F, Di Santo S, Silvestri M, Musicco M; Study Group of Italian Society of Neonatology on Risk Factors for RSV Hospitalization .	Prenatal tobacco smoke exposure increases hospitalizations for bronchiolitis in infants.	RESP RES 2015; 16: 152.	3,093	6
Lazzerini M, Martelossi S, Magazzù G, Pellegrino S, Lucanto MC, Barabino A, Calvi A, Arrigo S, Lionetti P, Lorusso M, Mangiantini F, Fontana M, Zuin G, Palla G, Maggiore G, Bramuzzo M, Pellegrin MC, Maschio M, Villanacci V, Manenti S, Decorti G, De Iudicibus S, et al.	Effect of Thalidomide on Clinical Remission in Children and Adolescents with Ulcerative Colitis Refractory to Other Immunosuppressives: Pilot Randomized Clinical Trial.	INFLAMM BOWEL DIS 2015; 21: 1739-1749.	4,464	6
Licht C, Greenbaum LA, Muus P, Babu S, Bedrosian CL, Cohen DJ, Delmas Y, Douglas K, Furman RR, Gaber OA, Goodship T, Herthelius M, Hourmant M, Legendre CM, Remuzzi G, Sheerin N, Trivelli A, Loirat C.	Efficacy and safety of eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome from 2-year extensions of phase 2 studies.	KIDNEY INT 2015; 87: 1061-1073.	8,563	4
Lista G, Boni L, Scopesi F, Mosca F, Trevisanuto D, Messner H, Vento G, Magaldi R, Del Vecchio A, Agosti M, Gizzi C, Sandri F, Biban P, Bellettato M, Gazzolo D, Boldrini A, Dani C; SLI Trial Investigators	Sustained lung inflation at birth for preterm infants: a randomized clinical trial.	PEDIATRICS 2015; 135: e457-e464.	5,473	6
Martinelli M, Strisciuglio C, Illiceto MT, Cardile S, Guariso G, Vignola S, Aloï M, D'Altilia MR, Alvisi P, Salvatore S, Staiano A, Cucchiara S, Miele E; IMIBD Group of the Italian Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition.	Natural history of pancreatic involvement in paediatric inflammatory bowel disease.	DIGEST LIVER DIS 2015; 47: 384-389.	2,963	4
Mattioli G, Avanzini S, Pio L, Costanzo S, Faticato MG, Montobbio Gi, Disma N, Buffa P.	Transperitoneal Laparoscopic Approach to the Perinephric Area in Children: Technical Report and Lessons Learned.	J LAPAROENDOSC ADV S 2015; 25: 841-846.	1,335	2

Mattioli G, Barabino A, Aloï M, Arrigo S, Caldaro T, Carlucci M, Cucchiara S, De Angelis P, Di Leo G, Illiceto MT, Impellizzeri P, Leonelli L, Lisi G, Lombardi G, Martelossi S, Martinelli M, Miele E, Randazzo A, Romano C, Romeo C, Romeo E, Selvaggi F, Valenti S, Dall'Oglio L.	Paediatric Ulcerative Colitis Surgery: Italian Survey.	J CROHNS COLITIS 2015; 9: 558-564.	6,234	6
Mattioli G, Pio L, Arrigo S, Pini Prato AI, Montobbio G, Disma N, Barabino A.	Cone-like resection, fistulectomy and mucosal rectal sleeve partial endorectal pull-through in paediatric Crohn's disease with perianal complex fistula.	DIGEST LIVER DIS 2015; 47: 658-662.	2,963	4
Mazzocco K, Defferrari R, Sementa AR, Garaventa A, Longo L, De Mariano M, Esposito MR, Negri F, Ircolò D, Viscardi E, Luksch R, D'Angelo P, Prete A, Castellano A, Massirio P, Erminio G, Gigliotti AR, Tonini GP, Conte M.	Genetic abnormalities in adolescents and young adults with neuroblastoma: A report from the Italian Neuroblastoma group.	PEDIATR BLOOD CANCER 2015; 62: 1725-1732.	2,386	6
Mora M, Angelini C, Bignami F, Bodin AM, Crimi M, Di Donato JH, Felice A, Jaeger C, Karcagi V, LeCam Y, Lynn S, Mezmaric M, Moggio M, Monaco L, Politano L, de la Paz MP, Saker S, Schneiderat P, Ensini M, Garavaglia B, Gurwitz D, Johnson D, ...Filocamo M, Lochmuller H.	The EuroBioBank Network: 10 years of hands-on experience of collaborative, transnational biobanking for rare diseases.	EUR J HUM GENET 2015; 23: 1116-1123.	4,349	3
Morcaldi G, Bellini T, Rossi C, Maghnie M, Boccardo F, Bonioli Eugenio, Bellini C.	Lymphodysplasia and Kras mutation: a case report and literature review.	LYMPHOLOGY 2015; 48: 121-127.	1,45	1
Morelli P, De Alessandri A, Manno G, Marchese A, Bandettini R, Bassi M, Lobello R, Minicucci L.	Characterization of Staphylococcus aureus small colony variant strains isolated from Italian patients attending a regional Cystic Fibrosis care centre.	NEW MICROBIOL 2015; 38: 235-243.	1,784	2
Moscatelli A, Buratti S, Castagnola E, Mesini A, Tuo P.	Severe Neonatal Legionella Pneumonia: Full Recovery After Extracorporeal Life Support.	PEDIATRICS 2015; 136: e1043-e1046.	5,473	6
Moscatelli A, Buratti S, Gregoretto C, Lampugnani E, Salvati P, Marasini M, Ribera E, Fulcheri E, Tuo P.	Emergency percutaneous, bicaval double-lumen, ECMO cannulation in neonates and infants: insights from three consecutive cases.	INT J ARTIF ORGANS 2015; 38: 517-521.	0,962	1
O'Donnell CP, Bruschettoni M, Davis PG, Morley CJ, Moja L, Calevo MG, Zappettini S.	Sustained versus standard inflations during neonatal resuscitation to prevent mortality and improve respiratory outcomes.	COCHRANE DB SYST REV 2015; 7: 005953.	6,035	3
Oliva S, Pennazio M, Cohen SA, Aloï M, Barabino A, Hassan C, Pession A, Lima M, Frediani S, Di Nardo G.	Capsule endoscopy followed by single balloon enteroscopy in children with obscure gastrointestinal bleeding: a combined approach.	DIGEST LIVER DIS 2015; 47: 125-130.	2,963	2

Paganin P, Fiscarelli EV, Tuccio V, Chiancianesi M, Bacci G, Morelli P, Dolce D, Dalmastrì C, De Alessandri A, Lucidi V, Taccetti G, Mengoni A, Bevivino A.	Changes in cystic fibrosis airway microbial community associated with a severe decline in lung function.	PLOS ONE 2015; 10: e0124348.	3,234	3
Paladini D, Di Spiezio Sardo A, Coppola C, Zizolfi B, Pastore G, Nappi C.	Ultrasound assessment of the Essure contraceptive devices: is three-dimensional ultrasound really needed?	J MINIM INVAS GYN 2015; 22(1):115-21.: 115-121.	1,83	4
Paladini D.	Additional value of fetal magnetic resonance imaging in the prenatal diagnosis of central nervous system anomalies: a systematic review of the literature and related correspondence. A plea to assess oranges only.	ULTRASOUND OBST GYN 2015; 45: 625-626.	3,853	3
Parodi A, Morana G, Severino M, Malova M, Natalizia AR, Sannia A, Rossi A, Ramenghi LA.	Low-grade intraventricular hemorrhage: is ultrasound good enough?	J MATERN-FETAL NEO M 2015; 28: 2261-2264.	1,367	2
Parodi A, Rossi A, Severino M, Morana G, Sannia A, Calevo MG, Malova M, Ramenghi LA.	Accuracy of ultrasound in assessing cerebellar haemorrhages in very low birthweight babies.	ARCH DIS CHILD-FETAL 2015; 100: F289-F292.	3,12	6
Perrone S, Tataranno LM, Stazzoni G, Ramenghi LA, Buonocore G.	Brain susceptibility to oxidative stress in the perinatal period.	J MATERN-FETAL NEO M 2015; 28: 2291-2295.	1,367	1
Perrotta S, Di Iorgi N, Ragione FD, Scianguetta S, Borriello A, Allegri AEM, Ferraro M, Santoro C, Napoli F, Calcagno A, Giaccardi M, Cappa M, Salerno MC, Cozzolino D, Maghnie M.	Early-onset central diabetes insipidus is associated with de novo arginine vasopressin-neurophysin II or Wolfram syndrome 1 gene mutations.	EUR J ENDOCRINOL 2015; 172: 461-472.	4,069	6
Picca S, Dionisi Vici C, Bartuli A, De Palo T, Papadia T, Montini G, Materassi G, Donati M, Verrina E, Schiaffino M., Pecoraro C, Iaccarino E, Vidal E, Burlina A, Emma F.	Short-term survival of hyperammonemic neonates treated with dialysis.	PEDIATR NEPHROL 2015; 30: 839-847.	2,856	3
Pini Prato A, Carlucci M, Bagolan P, Gamba PG, Bernardi M, Leva E, Paradies G, Manzoni C, Noccioli B, Tramontano A, Jasonni V, Vaccarella F, De Pascale S, Alberti D, Riccipettoni G, Falchetti D, Caccia F, Pelizzo G, Schleef J, Lima M, Andriolo P, Franchella A, ...Mattioli G, et al.	A cross-sectional nationwide survey on esophageal atresia and tracheoesophageal fistula.	J PEDIATR SURG 2015; 50: 1441-1456.	1,387	2
Pini Prato A, Faticato MG, Barabino A, Arrigo S, Gandullia P, Mazzola C, Disma N, Montobbio G, Mattioli G.	Minimally invasive surgery for paediatric inflammatory bowel disease: Personal experience and literature review.	WORLD J GASTROENTERO 2015; 21: 11312-11320.	2,369	4
Pini Prato A, Rossi V, Mosconi M, Disma N, Mamelì L, Montobbio G, Michelazzi A, Faranda F, Avanzini S, Buffa P, Ramenghi L, Tuo P, Mattioli G.	Inguinal hernia in neonates and ex-preterm: complications, timing and need for routine contralateral exploration.	PEDIATR SURG INT 2015; 31: 131-136.	0,995	2
Pio L, Torre M, Romanini Catalan MV, Granata C, Avanzini S, Buffa P, Sementa	Diffuse lipomatosis of the chest wall: report of a neonatal case.	ANN THORAC SURG 2015; 99:	3,849	6

AR.		326-328.		
Prunotto M, Bruschi M, Gunning P, Gabbiani G, Weibel F, Ghiggeri GM, Petretto A, Scaloni A, Bonello T, Schevzov G, Alieva I, Bochaton-Piallat ML, Candiano G, Dugina V, Chaponnier C.	Stable incorporation of α -smooth muscle actin into stress fibers is dependent on specific tropomyosin isoforms.	CYTOSKELETON 2015; 72: 257-267.	3,116	4
Raets M, Dudink J, Raybaud C, Ramenghi LA, Lequin M, Govaert P.	Brain vein disorders in newborn infants.	DEV MED CHILD NEUROL 2015; 57: 229-240.	3,51	3
Ramenghi LA.	Germinal Matrix - Intraventricular Haemorrhage: still a very important brain lesion in premature infants!	J MATERN-FETAL NEO M 2015; 12: 36-37.	1,367	2
Ravani P, Rossi R, Bonanni A, Quinn RR, Sica F, Bodria M, Pasini A, Montini G, Edefonti A, Belingheri M, De Giovanni D, Barbano Giancarlo, Degl'Innocenti L, Scolari F, Murer L, Reiser J, Fornoni A, Ghiggeri GM.	Rituximab in Children with Steroid-Dependent Nephrotic Syndrome: A Multicenter, Open-Label, Noninferiority, Randomized Controlled Trial.	J AM SOC NEPHROL 2015; 26: 2259-2266.	9,343	8
Riccabona M, Darge K, Lobo ML, Ording-Muller LS, Augdal TA, Avni FE, Blickman J, Damasio MB, Ntoulia A, Papadopoulou F, Vivier PH, Willi U.	ESPR Uroradiology Taskforce-imaging recommendations in paediatric uroradiology, part VIII: retrograde urethrography, imaging disorder of sexual development and imaging childhood testicular torsion.	PEDIATR RADIOL 2015; 45: 2025-2028.	1,57	2
Righetti PG, Candiano G, Citterio A, Boschetti E.	Combinatorial peptide ligand libraries as a "Trojan Horse" in deep discovery proteomics.	ANAL CHEM 2015; 87: 293-305.	5,636	6
Rossi GA, Colin AA.	Infantile respiratory syncytial virus and human rhinovirus infections: respective role in inception and persistence of wheezing.	EUR RESPIR J 2015; 45: 774-789.	7,636	8
Rossi GA, Silvestri M, Colin AA.	Respiratory syncytial virus infection of airway cells: Role of microRNAs.	PEDIATR PULM 2015; 50: 727-732.	2,704	6
Ruffoni S, Barberi S, Bernardo L, Ferrara F, Furgani A, Tosca MA, Schiavetti I, Ciprandi G.	Anaphylaxis in pediatric population: A 1-year survey on the Medical Emergency Service in Liguria, Italy.	INT J IMMUNOPATH PH 2015; 28: 590-595.	1,617	1
Sannia A, Natalizia AR, Parodi A, Malova M, Fumagalli M, Rossi A, Ramenghi LA.	Different gestational ages and changing vulnerability of the premature brain.	J MATERN-FETAL NEO M 2015; 28: 2268-2272.	1,367	2
Santucci L, Candiano G, Petretto A, Bruschi M, Lavarello C, Inglese E, Righetti PG, Ghiggeri GM.	From hundreds to thousands: Widening the normal human Urinome (1).	J PROTEOMICS 2015; 112: 53-62.	3,888	6
Savino F, Tarasco V, Viola S, Locatelli E, Sorrenti M, Barabino A.	Congenital esophageal stenosis diagnosed in an infant at 9 month of age.	ITAL J PEDIATR 2015; 41: 72.	1,523	4

Scaglione M, Ebrille E, Caponi D, Siboldi A, Bertero G, Di Donna P, Gabbarini F, Raimondo C, Di Clemente F, Ferrato P, Marasini M, Gaita F.	Zero-Fluoroscopy Ablation of Accessory Pathways in Children and Adolescents: CARTO3 Electroanatomic Mapping Combined with RF and Cryoenergy.	PACE 2015; 38: 675-681.	1,129	1
Scolari F, Izzi C, Ghiggeri GM.	Uromodulin: from monogenic to multifactorial diseases.	NEPHROL DIAL TRANSPL 2015; 30: 1250-1256.	3,577	6
Sénès FM, Catena N, Sénès J.	Use of tubulization (nerve conduits) in repairing nerve defects in children.	INDIAN J ORTHOP 2015; 49: 554-560.	0,64	1
Silvestri M, Franchi S, Pistorio A, Petecchia L, Rusconi F.	Smoke exposure, wheezing, and asthma development: A systematic review and meta-analysis in unselected birth cohorts.	PEDIATR PULM 2015; 50(4): 353-362.	2,704	6
The ESA task force, Disma N.	The current place of nitrous oxide in clinical practice. An expert opinion-based task force consensus statement of the European Society of Anaesthesiology.	EUR J ANAESTH 2015; 32: 517-520.	2,942	4
Tosca MA, Pistorio A, Accogli A, Rossi GA, Ciprandi G.	Food anaphylaxis in children: Peculiarity of characteristics.	ALLERGOL IMMUNOPATH 2015; 43: 421-423.	1,74	1
Tosca MA, Pistorio A, Accogli A, Silvestri M, Rossi GA, Ciprandi G.	Kiwifruit anaphylaxis: the usefulness of molecular-based allergy diagnostics.	J INVEST ALLERG CLIN 2015; 25: 227-229.	2,596	4
Trautmann A, Bodria M, Ozaltin F, Gheisari A, Melk A, Azocar M, Anarat A, Caliskan S, Emma F, Gellermann J, Oh J, Baskin E, Ksiazek J, Remuzzi G, Erdogan O, Akman S, Dusek J, Davitaia T, Ozkaya O, Papachristou F, Firszt-Adamczyk A, Urasinski T, et al, for PodoNet Consortium Ghiggeri GM	Spectrum of steroid-resistant and congenital nephrotic syndrome in children: the PodoNet registry cohort.	CLIN J AM SOC NEPHRO 2015; 10: 592-600.	4,613	1,2
Vagge A, Camicione P, Capris C, Sburlati C, Panarello S, Calevo MG, Traverso CE, Capris P.	Choroidal abnormalities in neurofibromatosis type 1 detected by near-infrared reflectance imaging in paediatric population.	ACTA OPHTHALMOL 2015; 93(8): 667-671.	2,844	6
Valsesia A, Chatelain P, Stevens A, Peterkova V, Belgorosky A, Maghnie M, Antoniazzi F, Koledova E, Wojcik J, Farmer P, Destenaves B, Clayton PE.	Growth hormone (GH) deficiency status combined with GH receptor polymorphism affects response to GH in children.	EUR J ENDOCRINOL 2015; 173: 777-789.	4,069	6
Valsesia A, Chatelain P, Stevens A, Peterkova VA, Belgorosky A, Maghnie M, Antoniazzi F, Koledova E, Wojcik J, Farmer P, Destenaves B, Clayton P; PREDICT Investigator group.	GH deficiency status combined with GH receptor polymorphism affects response to GH in children.	EUR J ENDOCRINOL 2015; 173: 777-789.	4,069	3

Virgone C, Alaggio R, Dall'Igna P, Buffa P, Tonegatti L, Ferrari A, Bisogno G, Cecchetto G.	Epithelial Tumors of the Ovary in Children and Teenagers: A Prospective Study from the Italian TREP Project.	J PEDIATR ADOL GYNEC 2015; 28: 441-446.	1,683	2
Virgone C, Cecchetto G, Besutti V, Ferrari A, Buffa P, Alaggio R, Alessandrini L, Dall'Igna P.	Bowel parasitosis and neuroendocrine tumours of the appendix. A report from the Italian TREP project.	EPIDEMIOLOG INFECTION 2015; 143: 1552-1555.	2,535	2
Westland R, Verbitsky M, Vukojevic K, Perry BJ, Fasel DA, Zwijnenburg PJ, Bokenkamp A, Gille JJ, Saraga-Babic M, Ghiggeri GM, D'Agati VD, Schreuder MF, Gharavi AG, van Wijk JA, Sanna-Cherchi S.	Copy number variation analysis identifies novel CAKUT candidate genes in children with a solitary functioning kidney.	KIDNEY INT 2015; 88: 1402-1410.	8,563	4
Winther JF, Kenborg L, Byrne J, Hjorth L, Kaatsch P, Kremer LC, Kuehni CE, Auquier P, Michel G, de Vathaire F, Haupt R, Skinner R, Madanat-Harjuoja LM, Tryggvadottir L, Wesenberg F, Reulen RC, Grabow D, Ronckers CM, van Dulmen-den Broeder E, van den Heuvel-Eibrink MM, Schindler M, Berbis J, et al.	Childhood cancer survivor cohorts in Europe.	ACTA ONCOL 2015; 54: 655-668.	2,997	2