



m Azienda
Ospedaliera Universitaria
eyer

**ATTIVITÀ SANITARIA
E SCIENTIFICA 2011**

PROCEEDINGS E REPORT



Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer

Attività sanitaria e scientifica 2011

FIRENZE UNIVERSITY PRESS

2013

Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer : Attività sanitaria e scientifica 2011 / a cura di Luigi Sirianni, Katalin Lelle Majer. – Firenze : Firenze University Press, 2013.

(Proceedings e report, 95)

<http://digital.casalini.it/9788866553786>

ISBN 978-88-6655-377-9 (print)

ISBN 978-88-6655-378-6 (online)

Certificazione scientifica delle Opere

Tutti i volumi pubblicati sono soggetti ad un processo di referaggio esterno di cui sono responsabili il Consiglio editoriale della FUP e i Consigli scientifici delle singole collane. Le opere pubblicate nel catalogo della FUP sono valutate e approvate dal Consiglio editoriale della casa editrice. Per una descrizione più analitica del processo di referaggio si rimanda ai documenti ufficiali pubblicati sul catalogo on-line della casa editrice (www.fupress.com).

Consiglio editoriale Firenze University Press

G. Nigro (Coordinatore), M.T. Bartoli, M. Boddi, R. Casalbuoni, C. Ciappei, R. Del Punta, A. Dolfi, V. Fargion, S. Ferrone, M. Garzaniti, P. Guarnieri, A. Mariani, M. Marini, A. Novelli, M. Verga, A. Zorzi.

Grafica: Alberto Pizarro Fernández, Pagina Maestra s.n.c.

© 2013 Firenze University Press
Università degli Studi di Firenze
Firenze University Press
Borgo Albizi, 28, 50122 Firenze, Italy
<http://www.fupress.com/>

Printed in Italy

SOMMARIO

PREFAZIONE DELL'ASSESSORE AL DIRITTO ALLA SALUTE	7
PREFAZIONE DEL MAGNIFICO RETTORE	9
PRESENTAZIONE DEL DIRETTORE GENERALE	11
PARTE I: ATTIVITÀ SANITARIA 2011	
Cruscotto Informativo ed analisi delle attività erogate nel 2011 <i>di Luigi Sirianni</i>	17
Caratteristiche dell'ospedalizzazione pediatrica in Italia <i>di Luigi Sirianni</i>	37
Qualità dell'assistenza <i>di Monica Frassinetti</i>	47
PARTE II: ATTIVITÀ SCIENTIFICA 2011	
La ricerca scientifica nel Meyer: sintesi qualitativa e trend temporali <i>di Katalin Majer</i>	59
La valutazione del Comitato Scientifico Internazionale	65
Le linee di ricerca classificate per Dipartimento <i>dei Direttori DAI dell'AOU Meyer</i>	69
Report sulle attività del Comitato Etico Locale e del Comitato per la Sperimentazione Medica <i>di Salvatore De Masi, Klaus Biermann, Lorena Di Simone</i>	163
Il Programma Giovani Ricercatori <i>di Katalin Majer</i>	167
APPENDICE	
L'Anagrafe della Ricerca Biomedica 2011 per Dipartimento	185

PREFAZIONE

Ing. Luigi Marroni
Assessore al Diritto alla Salute della Regione Toscana

È con piacere ed interesse che ho intrapreso la lettura della Relazione sulle attività cliniche e scientifiche dell'Azienda Ospedaliera Meyer, redatta con l'obiettivo di fornire al lettore una illustrazione chiara ed agile, dell'attività assistenziale e di ricerca svolta nell'anno 2011, arricchita dal confronto con gli anni precedenti e con le altre realtà nazionali.

I principali risultati che emergono, relativamente alle attività sanitarie, conferiscono al Meyer una collocazione di assoluto rilievo in ambito regionale e nazionale, in particolar modo per quel che riguarda la complessità della casistica trattata, l'appropriatezza delle attività erogate e la sempre più spiccata propensione a rappresentare una struttura di riferimento per la popolazione pediatrica anche al di là dei confini regionali.

Per quanto riguarda la produzione scientifica, i dati evidenziano un costante miglioramento nel tempo, reso evidente nell'ultimo anno anche dal netto aumento dell'Impact Factor complessivo dell'Ospedale. Oltre i dati c'è qualcosa di più: si sta infatti verificando un cambiamento e un'evoluzione anche culturale nell'approccio alla ricerca, come sottolineato dalla relazione del Comitato Scientifico Internazionale, pubblicata all'interno del volume.

Il quadro positivo complessivo che emerge leggendo queste pagine, viene ulteriormente confermato dall'ultimo Rapporto annuale predisposto dal Laboratorio Management e Sanità (MES) della Scuola Superiore Sant'Anna di Pisa. Il Rapporto, che rappresenta un importante punto di vista esterno per valutare la performance delle aziende sanitarie toscane riferita al 2012, colloca il Meyer al primo posto fra le aziende ospedaliere universitarie toscane, avvalendosi di un sistema articolato di indicatori che riguardano un ampio spettro di dimensioni.

È da rimarcare, infine, un altro aspetto importante che risulta dal report sulle attività sanitarie e di ricerca del Meyer, che riguarda la dimensione internazionale che l'Azienda sta cercando di assumere coltivando una rete di rapporti con partner di eccellenza nell'ambito sanitario e di ricerca, in un'ottica di scambio di esperienze ma anche in chiave valutativa (basti pensare alle collaborazioni formalizzate con i due centri pediatrici

più importanti del mondo, ovvero gli Ospedali Pediatrici di Boston e di Philadelphia). Nella certezza che questa relazione rappresenti una testimonianza eccellente della qualità del lavoro svolto quotidianamente dai professionisti e operatori del Meyer, auguro a tutti una buona lettura.

PREFAZIONE

Prof. Alberto Tesi
Magnifico Rettore dell'Università degli Studi di Firenze

La pubblicazione della relazione sulle attività sanitarie e di ricerca dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer rappresenta ormai un grande appuntamento editoriale per chiunque voglia conoscere le molteplici attività svolte nel corso degli anni e che permettono all'Ospedale di perseguire i propri obiettivi.

La relazione è uno strumento, sicuramente migliorabile, che oltre ad illustrare gli eccellenti risultati raggiunti dal Meyer in termini di assistenza e ricerca scientifica, permette di evidenziare ed esaltare anche tutto quello che costituisce la base dei successi ottenuti: l'impegno quotidiano e costante, la motivazione e la voglia di fare degli operatori, il loro trovare sempre soluzioni nuove di fronte alle difficoltà, il loro pensare al futuro anche in un'ottica di innovazione e apertura, nonostante i sempre più preoccupanti scenari che si profilano per il nostro Paese.

Elemento fondamentale che caratterizza la *mission* dell'Ospedale è anche il saper rispettare ed il voler valorizzare ciò che rappresenta la sua specificità, dal punto di vista dell'assistenza, nella formazione e nella ricerca: dare risposte sempre più puntuali ai bisogni di salute dei bambini considerando la questione da una dimensione olistica.

Nel suo tentativo di creare le condizioni di massima integrazione possibile, tra ricerca e clinica, il Meyer da anni è impegnato nel valorizzare e rendere fruibile nel contesto pediatrico i risultati che emergono dall'attività scientifica. Vale la pena citare che l'Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer è titolare o co-titolare di domande di brevetto importanti e che è in atto anche la creazione e il perfezionamento di connessioni e di strategie con aziende leader nel loro settore per lo sfruttamento economico delle invenzioni oggetto delle suddette domande di brevetto.

Occorre ricordare, tra gli aspetti positivi, anche la moltitudine delle collaborazioni cliniche o scientifiche, anche se con diverso grado di formalizzazione, che il Meyer è riuscito a creare con altre istituzioni ed università sia italiane che straniere: rappresentano senza dubbio una ricchezza e un forte stimolo per il miglioramento.

PRESENTAZIONE

Dr. Tommaso Langiano
Direttore Generale AOU Meyer

Il rapporto che l'Organizzazione Mondiale della Sanità pubblica ogni due anni, per la prima volta nella sua storia è stato dedicato al tema della ricerca per migliorare la salute: infatti, il Rapporto sulla salute mondiale del 2012 ha per titolo: “No health without research”, non vi può essere salute senza ricerca. La ragione fondamentale di questo Rapporto è che ancora sono assunte troppe decisioni cliniche e sanitarie prive di un solido fondamento nelle prove scientifiche ed è quindi necessario un grande e costante impegno collettivo perché questo stato delle cose cambi.

Una delle principali motivazioni di questa persistente distanza fra salute e ricerca è nella separatezza fra i ricercatori e i clinici: un recente editoriale pubblicato su “The Lancet” ha segnalato questo “binary divide” come problema prioritario delle cure mediche. Una minoranza di professionisti persegue la ricerca come parte integrale della propria attività professionale, mentre la maggioranza dedica poca o nessuna attenzione all'attività di ricerca: si nega, quindi, nei fatti l'esigenza che tutti i medici devono essere consapevoli degli sviluppi della ricerca scientifica che possano avere impatto sulla loro pratica clinica¹.

Queste considerazioni assumono una particolare rilevanza per l'ambito pediatrico. L'evidente trasformazione in corso nell'epidemiologia delle malattie del bambino, dal prevalere delle malattie infettive acute alle patologie croniche comporta l'esigenza di sviluppare nuove strategie nella ricerca pediatrica. In particolare, è sempre più necessario che la ricerca pediatrica si sviluppi attraverso reti collaborative internazionali, che garantisca l'adeguata numerosità dei pazienti e la necessaria massa critica in termini di risorse tecnologiche e finanziarie².

Peraltro, la ricerca pediatrica è naturalmente suscettibile di produrre il migliore rapporto fra costi e benefici, in quanto i miglioramenti nelle

¹ J. Tooke, J. Wass: Nurturing tomorrow's clinician scientists – The Lancet, Volume 381, Pages S1 – S2, 27 February 2013, doi:10.1016/S0140-6736 (13)60444-4.

² B.J. Stoll, D.K. Stevenson, P.H. Wise: The transformation of child health research – Jama, 2013,309: 1779.

condizioni di salute del bambino si protraggono per tutta l'età adulta. Per questa ragione, negli USA è stato avviato un grande studio nazionale, *the National Children's Study*, al fine di identificare i precursori pediatrici delle malattie nell'adulto ed identificare gli interventi capaci di migliorare la salute collettiva nel lungo termine³.

Nell'Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer è sempre più diffusa e condivisa la consapevolezza che la qualità delle cure pediatriche è fondata anzitutto sulla pratica della ricerca scientifica, sul trasferimento sistematico nelle pratiche cliniche pediatriche dei risultati della ricerca, sul superamento di qualsiasi barriera o separatezza fra ricercatori e clinici.

Negli ultimi anni molte iniziative sono state collettivamente e sistematicamente realizzate al fine di rendere concretamente e quotidianamente operativo nell'Ospedale Meyer il principio: *No Child Health without Research*. La valutazione periodica dell'attività di ricerca da parte del Comitato Scientifico Internazionale; i seminari mensili "Ricerca e Clinica"; la giornata annuale della ricerca; il Programma per i giovani ricercatori, che ha ormai coinvolto oltre venti giovani professionisti; il premio "Anna Meyer" per i giovani ricercatori; la rivista Molto Meyer, destinata a diffondere i risultati della ricerca realizzata nell'Ospedale; le collaborazioni internazionali, in particolare con gli Ospedali pediatrici di Philadelphia e di Boston; questa stessa pubblicazione che, sin dagli inizi, si è voluto costituissero la sintesi ragionata insieme delle attività cliniche e delle attività scientifiche: ho qui descritto in estrema sintesi le molte tappe di un percorso organico che sta realizzando la visione di un Ospedale pediatrico di ricerca e di cura.

La seconda parte di questo volume documenta e quantifica i risultati prodotti da questo percorso: dal 2007 al 2011 l'incremento dell'"impact factor" della nostra produzione scientifica è stato pari al 42%. Tutti i Dipartimenti contribuiscono alla produzione scientifica dell'Ospedale. Due progetti del Meyer sono stati approvati e finanziati dal Ministero della Salute nell'ambito del Bando Nazionale di Ricerca Finalizzata e Giovani Ricercatori 2010. È altrettanto importante segnalare che, nell'ambito di quello stesso Bando, l'Ospedale ha partecipato con ben 19 proposte di progetto. Nell'anno 2011, inoltre, l'Ospedale ha partecipato a tre progetti di ricerca approvati e finanziati dall'Unione Europea.

Se si analizza, con strumenti di classificazione clinicamente più sofisticati rispetto a quelli attualmente utilizzati nel nostro Paese, la distribuzione delle diagnosi che con maggiore frequenza motivano il ricorso al ricovero ospedaliero nei bambini, si individuano due distinte sottopopolazioni: la prima, maggioritaria, è costituita da bambini ordinariamente sani, che richiedono il ricovero ospedaliero per la gestione di una malat-

³ <<http://www.nationalchildrensstudy.gov/pages/default.aspx>> (10.06.13).

tia acuta; la seconda, minoritaria, ma di crescente frequenza è costituita da bambini affetti da patologie croniche, talora confinate ad un singolo organo (es. asma, epilessia, cancro), oppure che interessano diversi organi e sistemi. Alcuni studi condotti negli USA hanno documentato che, rispetto all'insieme della casistica pediatrica ospedalizzata, gli ospedali pediatrici presentano una più elevata proporzione di pazienti ricoverati per patologia cronica⁴.

Affrontare questo cambiamento nella composizione della casistica, che è in corso anche nel nostro Ospedale, non è semplice e con certezza richiede sostanziali cambiamenti nell'organizzazione delle nostre attività, nei comportamenti clinici, nelle relazioni con le famiglie e con gli altri professionisti sanitari.

In questi ultimi anni, il nostro Ospedale si è impegnato particolarmente in tre aree di miglioramento che costituiscono il presupposto per realizzare l'evoluzione delle cure pediatriche necessarie ad affrontare la sfida della cronicità nel bambino: il miglioramento sostanziale dell'appropriatezza organizzativa dei ricoveri; l'adozione generalizzata del medico di riferimento (medico tutor); la realizzazione della rete pediatrica regionale.

Quanto all'appropriatezza organizzativa, anche i dati riportati in questo volume documentano i rilevanti risultati conseguiti: nell'ultimo triennio, la proporzione di ricoveri "potenzialmente inappropriati" (sulla base dei criteri definiti nell'ambito del Patto per la Salute) si è ridotta di oltre il 18%; la quota di casistica chirurgica a bassa complessità trasferita dal regime ordinario al regime diurno è aumentata del 12%; la quota di ricoveri diurni con finalità esclusivamente diagnostica si è ridotta del 14%, attraverso il trasferimento di questa casistica al regime ambulatoriale o "day service".

Il monitoraggio dell'effettiva adozione della figura del medico di riferimento è così importante che viene effettuato attraverso due distinte fonti informative: il controllo periodico campionario delle cartelle cliniche e l'indagine telefonica con la quale, grazie alla collaborazione dell'Associazione Amici del Meyer, viene intervistata ciascuna famiglia a due settimane di distanza dalla dimissione. Quest'ultima indagine è particolarmente preziosa poiché permette di conoscere se realmente la famiglia ha avuto la possibilità di avvalersi del medico di riferimento: sulla base dei dati disponibili, possiamo affermare che il 60% delle famiglie dei bambini ricoverati nel nostro Ospedale conoscono, durante il ricovero, il proprio medico di riferimento. Non è una proporzione ottimale e ci sono ampi spazi di miglioramento: tuttavia, è una proporzione maggioritaria e segnala che questa figura è ormai una realtà assistenziale, sebbe-

⁴ R. Keren, S.S. Shah: *Jama Pediatrics Hospital Medicine Theme Issue – Jama Pediatrics*, 2013, 167: 485.

ne non ancora generalizzata, nel nostro Ospedale.

Questa terza edizione della nostra relazione annuale contiene delle significative novità: un capitolo è dedicato alla qualità delle cure; è stato introdotto un capitolo relativo alle sperimentazioni cliniche condotte in Ospedale; è stato aggiunto anche un capitolo dedicato al Programma Giovani Ricercatori, soprattutto perché è un programma che sta cambiando l'Ospedale e ne sta preparando il futuro.

Molto sentito e altrettanto meritato è il mio ringraziamento per tutti coloro i quali hanno preparato questo volume: Luigi Sirianni, Katalin Majer, Monica Frassinetti, Salvatore De Masi, Klaus Biermann, Lorena Di Simone.

Lasciatemelo scrivere, perché è vero: uno splendido gruppo!

PARTE I
ATTIVITÀ SANITARIA 2011

CRUSCOTTO INFORMATIVO ED ANALISI DELLE ATTIVITÀ EROGATE NEL 2011

di Luigi Sirianni

Le prestazioni sanitarie erogate dall'AOU Meyer nel corso del 2011, confrontate con quelle effettuate nel biennio precedente, sono descritte nella tabella 1 (cruscotto informativo).

Per quel che riguarda l'attività di ricovero ordinario, rispetto all'anno 2009, si è assistito ad un incremento del numero dei dimessi (+12.7%) che ha interessato prevalentemente i ricoveri chirurgici, a parità di degenza media e con un decremento della complessità della casistica trattata.

Rispetto allo stesso anno, sono ridotti (anche se di poco) gli accessi di day hospital medico, mentre si è realizzato un netto incremento di tutte le altre attività: day surgery (+10.2%), pronto soccorso (+10.8%), osservazione breve (+19.6%), prestazioni ambulatoriali (+15.5%) ed interventi di sala operatoria (+7.9%).

Il confronto con il 2010 è particolarmente interessante in quanto mostra come, dopo una tendenza della produttività dell'ospedale rivolta prevalentemente all'incremento dei volumi, gli sforzi si siano particolarmente concentrati sull'appropriatezza delle prestazioni erogate.

Infatti, il numero dei ricoveri ordinari si è stabilizzato su valori di poco inferiori a quelli dell'anno precedente, con un incremento del peso medio ed una riduzione della degenza media, che si è realizzata in maniera preponderante per i ricoveri di tipo medico; relativamente a questi ultimi ricoveri, continua la progressiva riduzione, già evidenziata nel 2010 rispetto al 2009, dei casi attribuiti ai DRG medici con complessità medio-bassa (peso relativo ≤ 1.0) con il raggiungimento di un -3.6% rispetto al 2010 (se consideriamo tutti i ricoveri, sia medici che chirurgici, del 2011, la riduzione dei casi a medio-bassa complessità rispetto al 2010 è pari a -2.4%).

La riduzione dei casi ordinari a bassa complessità si accompagna all'incremento dell'attività di day surgery (+26.6%), mentre il decremento degli accessi di day hospital è stato accompagnato dall'incremento di prestazioni ambulatoriali, a testimonianza di un progressivo trasferimento dell'attività di day hospital medico di tipo diagnostico verso un più appropriato setting assistenziale. Questa ultima tendenza trova conferma

Tabella 1. Cruscotto Informativo

RICOVERI ORDINARI					
	2011	2010	2009	Diff %	
				2011 VS 2009	2011 VS 2010
numero dimessi	8.938	9.060	7.930	12,7	-1,3
degenza media	5,6	5,7	5,6	-0,3	-1,5
peso medio*	1,43	1,42	1,45	-1,5	0,7
proporz dimessi con DRG chir	44,8	44,3	43,2	3,7	1,1
deg media DRG chir	5,9	5,8	5,8	2,3	2,5
peso medio DRG chir	1,89	1,88	1,94	-2,4	0,7
proporz dimessi DRG med	55,2	55,7	56,8	-2,8	-0,9
deg media DRG med	5,3	5,6	5,5	-4,0	-5,0
peso medio DRG med	1,06	1,07	1,09	-2,4	-0,6
RICOVERI DIURNI					
	2011	2010	2009	Diff %	
				2011 VS 2009	2011 VS 2010
Accessi day hospital	32.147	32.946	32.440	-0,9	-2,4
Casi day surgery	2.229	1.760	2.022	10,2	26,6
ALTRE ATTIVITÀ					
	2011	2010	2009	Diff %	
				2011 VS 2009	2011 VS 2010
prestazioni di pronto soccorso	46.058	44.315	41.567	10,8	3,9
osservazione breve	9.349	8.804	7.815	19,6	6,2
prestazioni ambulatoriali	769.118	699.553	665.856	15,5	9,9
interventi di sala operatoria	8.081	7.685	7.491	7,9	5,2

* Pesi relativi DRG versione 24a – Regione Toscana.

nel fatto che la proporzione dei casi di day hospital medici diagnostici e di follow-up sul totale dei casi di day hospital medici erogati è passata dal 79.1% del 2010 al 66.6% del 2011 (se si considerano gli accessi di day hospital, il valore scende a 60.3%).

A fronte di un costante incremento degli accessi di pronto soccorso (+10.8%) e dei casi di osservazione breve (+19.6%), migliora ulteriormente il filtro operato dal DEA relativamente ai ricoveri da pronto soccorso: la percentuale di questi ricoveri sul totale degli accessi di PS passa da 6.6% del 2010 al 6.2% fatto registrare nel 2011. Un altro indicatore che

testimonia l'ottima performance del Pronto Soccorso e dell'Osservazione Breve è rappresentato dalla riduzione dei ricoveri medici a bassa complessità (peso relativo <1) provenienti dal PS (si è passati dal un valor del 30,9% del 2010 ad un valore pari al 25% nel 2011).

Per quel che riguarda la composizione della casistica trattata in regime di ricovero ordinario, le tabelle successive mostrano la distribuzione dei ricoveri per Major Diagnostic Categories (MDC) e per DRG (primi 20).

Tabella 2. Distribuzione dei Ricoveri Ordinari per MDC

Major Diagnostic Categories	Dimessi 2011	Rango 2011	Rango 2010	Rango 2009
01–Malattie e disturbi sistema nervoso	1.513	1	1	1
08–Malattie e disturbi apparato osteomuscolare e tessuto connettivo	1.144	2	2	3
06–Malattie e disturbi apparato digerente	1.082	3	3	2
04–Malattie e disturbi apparato respiratorio	774	4	4	4
17–Malattie e disturbi mieloproliferativi e neoplasie scarsamente differenziate	651	5	6	6
12–Malattie e disturbi apparato riproduttivo maschile	536	6	5	5
03–Malattie e disturbi orecchio, naso e gola	436	7	9	7
11–Malattie e disturbi rene e vie urinarie	312	8	7	8
10–Malattie e disturbi endocrini, metabolici e nutrizionali	308	9	8	10
19–Malattie e disturbi mentali	287	10	12	12
16–Malattie e disturbi sangue ed organi ematopoietici e sistema immunitario	279	11	11	10
18–Malattie infettive e parassitarie	274	12	13	13
23–Fattori influenzanti lo stato di salute ed il ricorso ai servizi sanitari	256	13	15	17
02–Malattie e disturbi occhio	252	14	10	9
09–Malattie e disturbi pelle, tessuto sottocutaneo e mammella	187	15	14	15
05–Malattie e disturbi sistema cardiocircolatorio	155	16	17	14
15–Malattie e disturbi periodo perinatale	144	17	16	16
21–Traumatismi, avvelenamenti ed effetti tossici dei farmaci	97	18	18	20
22–Ustioni	71	19	19	18
07–Malattie e disturbi epatobiliari e pancreas	52	20	20	19
ALTRE MDC	127			

Le principali variazioni di rango, rispetto al 2010, hanno riguardato l'avanzamento delle MDC 03 – Malattie e disturbi di orecchio, naso e gola,

MDC 19 – Malattie e disturbi mentali e MDC 23 – Fattori influenzanti lo stato di salute ed il ricorso ai servizi sanitari (in questo ultimo caso, l'incremento di rango non è dovuto ad un aumento di casi del DRG aspecifico 467 – altri fattori che influenzano lo stato di salute, ma all'incremento della quota di quei DRG, afferenti alla MDC 23, che caratterizzano i ricoveri dei pazienti post-chirurgici); mentre l'arretramento più importante nella classifica delle MDC è stato quello della MDC 02 – disturbi dell'occhio (a causa di un forte incremento, superiore al 28%, del trasferimento dei casi afferenti a tale MDC nel più appropriato setting diurno).

Tabella 3. Distribuzione di frequenza dei primi 20 DRG – Ricoveri Ordinari

DRG	Tipo DRG	Casi 2011	Rango 2011	Rango 2010
410–Chemioterapia non associata a diagnosi secondaria di leucemia acuta	M	443	1	1
003–Craniotomia, età <18 anni	C	390	2	2
035–Altre malattie del sistema nervoso senza CC	M	274	3	3
341–Interventi sul pene	C	221	4	4
340–Interventi sul testicolo non per neoplasie maligne, età <18 anni	C	220	5	6
060–Tonsillectomia e/o adenoidectomia, età <18 anni	C	217	6	30
026–Convulsioni e cefalea, età <18 anni	M	183	7	7
429–Disturbi organici e ritardo mentale	M	170	8	12
234–Altri interventi su sistema muscolo–scheletrico e tessuto connettivo senza CC	C	166	9	9
012–Malattie degenerative del sistema nervoso	M	162	10	17
149–Interventi maggiori su intestino crasso e tenue senza CC	C	149	11	20
163–Interventi per ernia, età <18 anni	C	149	12	8
220–Interventi su arto inferiore e omero eccetto anca, piede e femore, età <18 anni	C	147	13	13
041–Interventi sulle strutture extraoculari eccetto l'orbita, età <18 anni	C	141	14	10
574–Diagnosi ematologiche/immunologiche maggiori eccetto anemia falciforme e coagulopatie	M	139	15	15
467–Altri fattori che influenzano lo stato di salute	M	137	16	14
091–Polmonite semplice e pleurite, età <18 anni	M	134	17	5
184–Esofagite, gastroenterite e miscellanea di malattie dell'apparato digerente, età <18 anni	M	127	18	11
422–Malattie di origine virale e febbre di origine sconosciuta, età <18 anni	M	122	19	23
298–Disturbi della nutrizione e miscellanea di disturbi del metabolismo, età <18 anni	M	119	20	16

Gli avanzamenti di rango più significativi hanno riguardato:

- Il DRG 060 – Tonsillectomia e/o adenoidectomia, età <18 anni: le spiegazioni di tale incremento sono riconducibili in parte all'allineamento alle linee guida di codifica della SDO nazionali e regionali, che prevedono l'utilizzo del codice di procedura della tonsillectomia per qualsiasi intervento demolitivo o riduttivo effettuato sulle tonsille, evitando così l'assegnazione dell'episodio di ricovero al DRG 058 – Interventi su tonsille e adenoidi eccetto solo tonsillectomia e/o adenoidectomia, età <18 anni; in larga misura, l'incremento dell'attività è secondario all'adozione di strategie aziendali volte al contenimento delle liste di attesa. I risultati ottenuti in tal senso sono stati molto positivi in quanto, si è passati dalle 46 settimane di attesa per i ricoveri ordinari e dalle 42 settimane per i ricoveri in day surgery del 2010 alle 10 settimane per i ricoveri ordinari ed alle 6 settimane per la day surgery nel 2011. Inoltre, nonostante l'incremento di questo DRG, l'elevata complessità degli altri casi trattati ha permesso all'Ospedale di incrementare comunque il peso medio;
- Il DRG 429 – Disturbi organici e ritardo mentale ed il DRG 012 – Malattie degenerative del sistema nervoso, in virtù del fatto che il nostro ospedale è sempre più considerato un riferimento regionale ed extraregionale per la diagnosi ed il trattamento delle patologie neurologiche;
- Il DRG 149 – Interventi maggiori su intestino crasso e tenue senza CC, che rappresenta uno dei DRG chirurgici a medio alta complessità (peso relativo superiore a 2,0) cresciuti in termini di volumi nel 2011.

Per quel che riguarda invece gli arretramenti di rango, questi riguardano tutti dei DRG, sia medici che chirurgici, a bassa complessità che hanno trovato una più appropriata collocazione nel regime diurno:

- Il DRG 163–Interventi per ernia, età <18 anni;
- Il DRG 041–Interventi sulle strutture extraoculari eccetto l'orbita, età <18 anni;
- Il DRG 467–Altri fattori che influenzano lo stato di salute;
- Il DRG 298–Disturbi della nutrizione e miscelanea di disturbi del metabolismo, età <18 anni.

Resta pressoché costante, rispetto al 2010, la quota di casistica ad elevata complessità, cioè caratterizzata da un peso relativo superiore a 3.0 (la tabella 4 descrive i primi 20 DRG che compongono questa quota di casistica); è incrementata dell'1,5% la quota di DRG a complessità medio alta (peso relativo ≥ 2.0).

Tabella 4. Distribuzione dei R.O. per peso relativo (DRG ad elevata complessità: peso >3)

DRG	Tipo DRG	Peso (*)	Casi 2011
003–Craniotomia, età <18 anni	C	4,06	390
075–Interventi maggiori sul torace	C	3,61	93
304–Interventi su rene e uretere, non per neoplasia con CC	C	3,15	87
406–Alterazioni mieloprolif. o neoplasie poco differ. con interventi maggiori con CC	M	4,87	60
532–Interventi sul midollo spinale senza CC	C	3,09	56
570–Interventi maggiori su intestino crasso e tenue con CC senza diagnosi gastrointestinale maggiore	C	4,1	51
566–Diagnosi relative all'apparato respiratorio con respirazione assistita <96 ore	M	3,11	46
569–Interventi maggiori su intestino crasso e tenue con CC con diagnosi gastrointestinale maggiore	C	4,10	40
386–Neonati gravemente immaturi o con sindrome da distress respiratorio	M	5,31	34
076–Altri interventi sull'apparato respiratorio con CC	C	3,33	34
481–Trapianto di midollo osseo	C	18,9	30
565–Diagnosi relative all'apparato respiratorio con respirazione assistita >o = 96 ore	M	3,11	28
578–Malattie infettive e parassitarie con intervento chirurgico	C	3,26	22
387–Prematurità con affezioni maggiori	M	3,03	16
108–Altri interventi cardiotoracici	C	5,01	15
507–Ustioni estese a tutto spessore con innesto di cute o lesione da inalazione senza CC o trauma significativo	C	3,40	15
146–Resezione rettale con CC	C	3,90	13
110–Interventi maggiori sul sistema cardiovascolare con CC	C	5,29	11
111–Interventi maggiori sul sistema cardiovascolare senza CC	C	3,48	10
542–Tracheostomia con ventilazione meccanica >o = 96 ore o diagnosi principale non relativa a faccia, bocca e collo senza intervento chirurgico maggiore	C	13,2	9

(*) il peso (tab. DRG Regione Toscana) attribuito al DRG 481 (caratterizzato da differenti pesi relativi in base alla tipologia dell'intervento effettuato) rappresenta la media dei pesi dei ricoveri effettuati.

Le tabelle successive mostrano la composizione della casistica della day surgery e del day hospital (primi 20 DRG)

Tabella 5. Distribuzione dei casi di day surgery (primi 20 DRG)

DRG	Casi 2011	%	% cumul
340–Interventi sul testicolo non per neoplasie maligne, età <18 anni	418	18,75	18,8
060–Tonsillectomia e/o adenoidectomia, età <18 anni	297	13,32	32,1
343–Circoncisione, età <18 anni	235	10,54	42,6
163–Interventi per ernia, età <18 anni	223	10,00	52,6
041–Interventi sulle strutture extraoculari eccetto l'orbita, età <18 anni	217	9,74	62,4
341–Interventi sul pene	99	4,44	66,8
169–Interventi sulla bocca senza CC	86	3,86	70,7
077–Altri interventi sull'apparato respiratorio senza CC	74	3,32	74,0
058–Interventi su tonsille e adenoidi eccetto solo tonsillectomia e/o adenoidectomia, età <18 anni	71	3,19	77,2
266–Trapianti di pelle e/o sbrigliamenti eccetto per ulcere della pelle/cellulite senza CC	64	2,87	80,0
270–Altri interventi su pelle, tessuto sottocutaneo e mammella senza CC	63	2,83	82,9
042–Interventi sulle strutture intraoculari eccetto retina, iride e cristallino	48	2,15	85,0
335–Interventi maggiori sulla pelvi maschile senza CC	40	1,79	86,8
062–Miringotomia con inserzione di tubo, età <18 anni	39	1,75	88,6
227–Interventi sui tessuti molli senza CC	38	1,70	90,3
229–Interventi su mano o polso eccetto interventi maggiori sulle articolazioni, senza CC	24	1,08	91,3
075–Interventi maggiori sul torace	23	1,03	92,4
076–Altri interventi sull'apparato respiratorio con CC	23	1,03	93,4
308–Interventi minori sulla vescica con CC	21	0,94	94,3
314–Interventi sull'uretra, età <18 anni	15	0,67	95,0

Relativamente alla day surgery, si evince come l'incremento complessivo di questa attività, rispetto al 2011, sia principalmente ascrivibile al maggior trasferimento in questo regime di ricovero dei DRG a rischio di inappropriata se erogati in regime diurno:

- 340–Interventi sul testicolo non per neoplasie maligne, età <18 anni (+54,8%);
- 060–Tonsillectomia e/o adenoidectomia, età <18 anni (+37,5%);
- 343–Circoncisione, età <18 anni (+33,5%);
- 163–Interventi per ernia, età <18 anni (22,5%);
- 041–Interventi sulle strutture extraoculari eccetto l'orbita, età <18 anni (60,7%);
- 341–Interventi sul pene (+45,6%).

Per quel che riguarda l'attività di day hospital medico, dalla tabella seguente, che mostra la distribuzione dei DRG trattati in questo setting assistenziale, emergono gli incrementi, rispetto allo scorso anno, dei seguenti DRG:

- 410–Chemioterapia non associata a diagnosi secondaria di leucemia acuta (+26,3%);
- 048–Altre malattie dell'occhio, età <18 anni (16,8%);
- 492–Chemioterapia associata a diagnosi secondaria di leucemia acuta o con uso di alte dosi di agenti chemioterapici (12,1%).

Tabella 6. Distribuzione degli accessi di day hospital (primi 20 DRG)

DRG	Casi 2011	%	% cumul
410–Chemioterapia non associata a diagnosi secondaria di leucemia acuta	2.362	7,3	7,3
048–Altre malattie dell'occhio, età <18 anni	2.122	6,6	13,9
423–Altre diagnosi relative a malattie infettive e parassitarie	1.907	5,9	19,9
301–Malattie endocrine senza CC	1.896	5,9	25,8
256–Altre diagnosi del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo	1.686	5,2	31,0
467–Altri fattori che influenzano lo stato di salute	1.653	5,1	36,2
333–Altre diagnosi relative a rene e vie urinarie, età <18 anni	1.151	3,6	39,7
299–Difetti congeniti del metabolismo	1.125	3,5	43,2
295–Diabete, età <36 anni	1.028	3,2	46,4
451–Avvelenamenti ed effetti tossici dei farmaci, età <18 anni	1.007	3,1	49,6
184–Esofagite, gastroenterite e miscellanea di malattie dell'apparato digerente, età <18 anni	985	3,1	52,6
284–Malattie minori della pelle senza CC	883	2,7	55,4
429–Disturbi organici e ritardo mentale	878	2,7	58,1
298–Disturbi della nutrizione e miscellanea di disturbi del metabolismo, età <18 anni	872	2,7	60,8
035–Altre malattie del sistema nervoso senza CC	755	2,3	63,2
026–Convulsioni e cefalea, età <18 anni	725	2,3	65,4
399–Disturbi sistema reticoloendoteliale e immunitario senza CC	609	1,9	67,3
241–Malattie del tessuto connettivo senza CC	535	1,7	69,0
179–Malattie infiammatorie dell'intestino	501	1,6	70,6
492–Chemioterapia associata a diagnosi secondaria di leucemia acuta o con uso di alte dosi di agenti chemioterapici	454	1,4	72,0

Le tabelle successive, illustrano sinteticamente le attività dei vari Dipartimenti (i dati relativi al 2010 sono stati riattribuiti considerando l'assetto dipartimentale 2011) .

Tabella 7. Attività dei Dipartimenti – Ricoveri Ordinari

NUMERO DIMESSI			
DIPARTIMENTI	2011	2010	diff. % 2011 vs 2010
DAI MEDICO CHIRURGICO NEUROSENSORIALE	2.321	2.037	13,9
DAI CHIRURGIA PEDIATRICA	2.095	2.281	-8,2
DAI PEDIATRIA INTERNISTICA	2.079	2.306	-9,8
DAI ONCOEMATOLOGIA	857	768	11,6
DAI EMERGENZA ACCETTAZIONE E DI AREA CRITICA	845	848	-0,4
DAI MEDICO CHIRURGICO FETO-NEONATALE	740	820	-9,8
DEGENZA MEDIA			
DIPARTIMENTI	2011	2010	diff. % 2011 vs 2010
DAI MEDICO CHIRURGICO FETO-NEONATALE	12,3	11,5	6,6
DAI PEDIATRIA INTERNISTICA	7,1	7,2	-1,2
DAI ONCOEMATOLOGIA	6,3	6,9	-8,9
DAI EMERGENZA ACCETTAZIONE E DI AREA CRITICA	5,2	4,8	10,3
DAI MEDICO CHIRURGICO NEUROSENSORIALE	4,1	4,3	-3,9
DAI CHIRURGIA PEDIATRICA	3,3	3,3	-0,2
PESO MEDIO			
DIPARTIMENTI	2011	2010	diff. % 2011 vs 2010
DAI MEDICO CHIRURGICO FETO-NEONATALE	2,01	2,05	-1,6
DAI ONCOEMATOLOGIA	1,97	1,86	5,6
DAI MEDICO CHIRURGICO NEUROSENSORIALE	1,52	1,64	-7,1
DAI EMERGENZA ACCETTAZIONE E DI AREA CRITICA	1,41	1,23	14,3
DAI PEDIATRIA INTERNISTICA	1,18	1,16	2,4
DAI CHIRURGIA PEDIATRICA	1,17	1,21	-3,1

Tabella 8. Attività dei Dipartimenti – Ricoveri Diurni

ATTIVITÀ DI DAY HOSPITAL			
DIPARTIMENTI	2011	2010	diff. % 2011 vs 2010
DAI PEDIATRIA INTERNISTICA	19.467	21.144	-7,9
DAI MEDICO CHIRURGICO NEUROSENSORIALE	4.849	4.592	5,6
DAI ONCOEMATOLOGIA	4.530	4.154	9,1
DAI CHIRURGIA PEDIATRICA	2.596	2.251	15,3
DAI EMERGENZA ACCETTAZIONE E DI AREA CRITICA	370	418	-11,5
DAI MEDICO CHIRURGICO FETO-NEONATALE	335	392	-14,5
ATTIVITÀ DI DAY SURGERY			
DIPARTIMENTI	2011	2010	diff. % 2011 vs 2010
DAI CHIRURGIA PEDIATRICA	1.523	998	52,6
DAI MEDICO CHIRURGICO NEUROSENSORIALE	542	575	-5,7
DAI EMERGENZA ACCETTAZIONE E DI AREA CRITICA	136	137	-0,7
DAI PEDIATRIA INTERNISTICA	19	40	-52,5
DAI ONCOEMATOLOGIA	5	2	150
DAI MEDICO CHIRURGICO FETO-NEONATALE	4	8	-50

La distribuzione per sesso ed età dei pazienti ricoverati nel 2011, confrontata con quella del biennio precedente, è illustrata nelle tabelle seguenti.

Tabella 9. Distribuzione percentuale per sesso dell'attività di ricovero ordinario e diurno

ANNI	Ricoveri Ordinari		Ricoveri Diurni	
	M	F	M	F
2011	60,1	39,9	56,0	44,0
2010	60,5	39,2	55,7	44,3
2009	62,4	37,6	57,5	42,8

Tabella 10. Distribuzione percentuale per fasce di età dell'attività di ricovero ordinario e diurno

Fasce di Età	Ricoveri Ordinari			Ricoveri Diurni		
	2011	2010	2009	2011	2010	2009
<1 anno	19,0	20,8	20,8	7,7	9,2	9,8
da 1 a 4 anni	29,2	30,3	29,8	25,8	25,4	28,6
da 5 a 14 anni	42,8	40,2	40,2	51,6	50,5	48,6
da 15 a 18 anni	6,0	6,0	6,0	8,8	8,8	7,6
>18 anni	3,1	2,7	3,2	6,1	6,1	5,3

La tabella 11 illustra le percentuali per Regione di residenza dei pazienti, mentre la tabella 12 suddivide i pazienti residenti in Toscana per Area Vasta di Residenza.

Tabella 11. Provenienza dei pazienti (anno 2011)

RICOVERI ORDINARI		RICOVERI DIURNI	
Provenienza	%	Provenienza	%
TOSCANA	75,17	TOSCANA	83,88
SICILIA	2,74	UMBRIA	2,13
EMILIA ROMAGNA	2,61	EMILIA ROMAGNA	2,00
UMBRIA	2,16	LAZIO	1,56
LOMBARDIA	1,95	CAMPANIA	1,34
ESTERO	1,95	LOMBARDIA	1,25
LAZIO	1,81	SICILIA	1,03
CALABRIA	1,80	CALABRIA	1,00
CAMPANIA	1,78	MARCHE	0,84
PUGLIA	1,49	ESTERO	0,79
PIEMONTE	1,34	PUGLIA	0,79
MARCHE	1,22	LIGURIA	0,78
LIGURIA	0,95	PIEMONTE	0,69
VENETO	0,81	ABRUZZO	0,51
SARDEGNA	0,69	VENETO	0,46
ABRUZZO	0,53	SARDEGNA	0,42
BASILICATA	0,41	BASILICATA	0,21
FRIULI VENEZIA GIULIA	0,36	FRIULI VENEZIA GIULIA	0,13
PROV. AUTON. BOLZANO	0,10	MOLISE	0,10
VALLE D'AOSTA	0,06	PROV. AUTON. TRENTO	0,05
PROV. AUTON. TRENTO	0,04	VALLE D'AOSTA	0,05
MOLISE	0,03	PROV. AUTON. BOLZANO	0,02

Tabella 12. Distribuzione dei pazienti toscani per Area Vasta di provenienza (anno 2011)

AV di Provenienza	R. Ordinari		R. Diurni	
	Dimessi	%	Casi	%
AV CENTRO	4.416	65,7	12.837	66,6
AV NORD-OVEST	1.337	19,9	3.440	17,8
AV SUD-EST	966	14,4	3.011	15,6

Per quel che riguarda la distribuzione per Regione di residenza, rispetto al 2010 i maggiori incrementi di pazienti trattati in regime di ricovero ordinario si sono realizzati per i residenti in Umbria, Lombardia, Emilia Romagna, Piemonte, Liguria e Marche; relativamente all'attività di diurna, la distribuzione regionale è rimasta pressoché costante, eccezion fatta per un incremento dei pazienti provenienti dal Lazio.

Per quel che riguarda i pazienti residenti in Toscana, anche nel 2011 cresce la percentuale di pazienti trattati, sia in regime ordinario che diurno, provenienti dalle Aree Vaste Nord-Ovest e Sud-Est.

Migliora sensibilmente l'attrazione extraregionale sia per quel che riguarda i ricoveri ordinari (tabella 13) che quelli diurni (tabella 14).

Tabella 13. Attrazione extraregionale (evoluzione 2007-2011) – Ricoveri Ordinari

ANNI	N. ricoveri fuori Regione	% Attrazione sul totale dei dimessi	Suddivisione per tipo DRG	
2011	2.219	24,8	C	38,5
			M	61,5
2010	2.015	22,2	C	42,4
			M	57,6
2009	1.723	21,7	C	40,3
			M	59,7
2008	1.379	21,8	C	38,9
			M	61,1
2007	1.318	18	C	36,1
			M	63,9

Tabella 14. Attrazione extraregionale (evoluzione 2007-2011) – Ricoveri Diurni

ANNI	Ric in mobilità attiva	%	quota DRG Chir	quota DRG Med
2011	3.706	16,1	3,4	96,6
2010	3.100	15,2	3,8	96,2
2009	1.898	13,1	7,7	92,3
2008	1.702	13,4	9,0	91,0
2007	1.438	12,6	7,6	92,4

L'attrazione extraregionale dei ricoveri ordinari aumenta la propria complessità (peso relativo di 1,80, rispetto all'1,74 del 2010). La tabella seguente mostra la distribuzione di frequenza dei primi 10 DRG relativi ai pazienti fuori Regione.

Tabella 15. Distribuzione di frequenza dei primi 10 DRG in mobilità attiva – Ricoveri Ordinari

DRG	Tipo	Peso	Dimessi	%	% cumul
410–Chemioterapia non associata a diagnosi secondaria di leucemia acuta	M	0,80	241	10,9	10,9
003–Craniotomia, età <18 anni	C	4,06	231	10,4	21,3
035–Altre malattie del sistema nervoso senza CC	M	1,01	145	6,5	27,8
012–Malattie degenerative del sistema nervoso	M	1,46	85	3,8	31,6
429–Disturbi organici e ritardo mentale	M	0,96	71	3,2	34,8
075–Interventi maggiori sul torace	C	3,61	62	2,8	37,6
574–Diagnosi ematologiche/immunologiche maggiori eccetto anemia falciforme e coagulopatie	M	0,97	50	2,3	39,9
026–Convulsioni e cefalea, età <18 anni	M	0,75	47	2,1	42,0
034–Altre malattie del sistema nervoso con CC	M	1,37	45	2,0	44,0
077–Altri interventi sull'apparato respiratorio senza CC	C	1,18	38	1,7	45,7

Per quanto attiene all'appropriatezza organizzativa, la verifica dei 20 DRG medici a rischio di inapproprietezza dell'allegato B del Patto Salute 2010-2012 (in base a quanto previsto dalla Delibera di Giunta Regionale 697 dello 01/08/2011), ed il confronto con le soglie di erogabilità minime in day hospital fissate dalla regione Toscana ha permesso di evidenzia-

re un pieno rispetto, da parte del nostro Ospedale, dei criteri di appropriatezza stabiliti: nessun DRG, come mostrato nella tabella seguente, ha fatto registrare in regime diurno valori percentuali inferiori a quelli previsti come soglia minima dalla Regione.

Tabella 16. Verifica sui 20 DRG medici a rischio di inappropriata (Patto Salute 2010-2012)

DRG	Descrizione DRG	Percentuale/ soglia DH	Cartelle DH		Cartelle RO	
			N°	%	N°	%
19	Malattie dei nervi cranici e periferici senza CC	41,7%	73	93,6	5	6,4
73	Altre diagnosi relative a orecchio, naso, bocca e gola, età >17 anni	64,9%	-	-	0	-
134	Ipertensione (eccetto urgenze)	38,3%	29	100,0	0	-
184	Esofagite, gastroenterite e miscelanea di malattie dell'apparato digerente, età <18 anni (eccetto urgenze)	51,0%	751	94,3	45	5,7
206	Malattie del fegato eccetto neoplasie maligne, cirrosi, epatite alcolica senza CC	58,7%	360	97,8	8	2,2
241	Malattie del tessuto connettivo senza CC	58,4%	395	94,0	25	6,0
243	Affezioni mediche del dorso (eccetto urgenze)	20,0%	28	75,7	9	24,3
245	Malattie dell'osso e artropatie specifiche senza CC	35,5%	78	89,7	9	10,3
256	Altre diagnosi del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo	26,0%	1.141	98,2	21	1,8
284	Malattie minori della pelle senza CC	73,9%	510	95,9	22	4,1
294	Diabete, età >35 anni (eccetto urgenze)	41,8%	8	100,0	0	-
295	Diabete, età <36 anni	86,1%	954	97,3	26	2,7
301	Malattie endocrine senza CC	82,4%	1.615	99,6	7	0,4
323	Calcolosi urinaria con CC e/o litotripsia mediante ultrasuoni	66,5%	2	100,0	0	-
332	Altre diagnosi relative a rene e vie urinarie, età >17 anni senza CC	45,6%	23	100,0	0	-
369	Disturbi mestruali e altri disturbi dell'apparato riproduttivo femminile	51,9%	106	99,1	1	0,9
395	Anomalie dei globuli rossi, età >17 anni (eccetto urgenze)	33,5%	92	100,0	0	-
411	Anamnesi di neoplasia maligna senza endoscopia	75,7%	154	99,4	1	0,6
429	Disturbi organici e ritardo mentale	40,2%	612	84,8	110	15,2
467	Altri fattori che influenzano lo stato di salute (eccetto urgenze)	54,2%	1.278	92,2	108	7,8

Un altro risultato importante da segnalare, relativamente all'appropriatezza, è quello relativo al rapporto tra day hospital a finalità diagnostica e di follow-up e day hospital totali: si è passati da un valore del 2010 pari a 79.1% ad un valore nel 2011 pari a 66.6%.

Per quel che riguarda la performance complessiva dell'ospedale, di seguito sono riportati i risultati del monitoraggio di alcuni dei più significativi indicatori del Laboratorio Management e Sanità (MeS) della Scuola Superiore Sant'Anna di Pisa, relativi all'attività erogata nell'anno 2011.

Percentuale di attrazione extraregionale per DRG ad alta complessità (peso relativo $\geq 2,5$). L'indicatore, calcolato per ciascuna struttura Ospedaliero – Universitaria della Toscana, è dato dalla proporzione tra numero di dimissioni di pazienti non toscani con un DRG ad alta complessità ed il totale dei dimessi con un DRG ad alta complessità. La tabella seguente mostra i risultati ottenuti dalle strutture toscane nel 2011 ed i confronto col dato 2010. Il Meyer si conferma, anche per il 2011, al primo posto di questa classifica.

Tabella 17. Attrazione extraregionale casistica ad alta complessità (peso relativo $\geq 2,5$)

AOU	VALORE 2010	VALORE 2011	Δ
AOU MEYER	40,85	41,50	2%
FONDAZ. MONASTERIO	17,79	16,16	-9%
AOU PISANA	14,73	14,15	-4%
AOU SENESE	13,92	13,64	-2%
AOU CAREGGI	8,89	9,14	3%
TOSCANA	14,19	13,93	-2%

Percentuale di prime visite specialistiche (Cardiologia, Ginecologia, Neurologia, Ortopedia, Otorinolaringoiatria, Oculistica, Dermatologia, Urologia e Chirurgia Generale) prenotate entro 15 giorni. La tabella seguente riporta il valore fatto registrare da ciascuna azienda toscana nel 2011 e lo scostamento con il valore regionale di riferimento (par a 35,54%). In questo caso, il Meyer, è praticamente a pari merito al primo posto con l'ASL 4 di Prato.

Tabella 18. Percentuale prime visite specialistiche prenotate entro 15 giorni

AZIENDA	VALORE 2011	Δ % RISPETTO AL VALORE REGIONALE
AUSL 4 PRATO	46,27	30,19
AOU MEYER	46,25	30,14
AUSL 10 FIRENZE	45,98	29,38
AOU SENESE	38,50	8,33
AUSL 8 AREZZO	37,85	6,50
AUSL 7 SIENA	37,53	5,60
AUSL 9 GROSSETO	35,61	0,20
AUSL 3 PISTOIA	35,47	-0,20
AUSL 12 VIAREGGIO	32,92	-7,37
AUSL 5 PISA	32,50	-8,55
AUSL 2 LUCCA	32,35	-8,98
FONDAZ. MONASTERIO	30,51	-14,15
AUSL 1 MASSA	29,86	-15,98
AOU PISANA	29,59	-16,74
AUSL 6 LIVORNO	27,60	-22,34
AOU CAREGGI	22,20	-37,54

Percentuale di visite diagnostiche (TAC, RMN, Eco, etc.) prenotate entro 30 giorni. La tabella seguente riporta il valore fatto registrare da ciascuna azienda toscana nel 2011 e lo scostamento con il valore regionale di riferimento (par a 43,31%). In questa particolare classifica, il Meyer occupa la terza posizione, dopo l'AOU Senese e l'AUSL 12 di Viareggio.

Tabella 19. Percentuale visite diagnostiche prenotate entro 15 giorni

AZIENDA	VALORE 2011	Δ % RISPETTO AL VALORE REGIONALE
AOU SENESE	70,08	61,81
AUSL 12 VIAREGGIO	67,00	54,70
AOU MEYER	54,19	25,12
AUSL 2 LUCCA	53,15	22,72
FONDAZ. MONASTERIO	52,61	21,47
AUSL 3 PISTOIA	49,95	15,33
AUSL 10 FIRENZE	45,09	4,11
AUSL 8 AREZZO	44,96	3,81
AOU PISANA	41,01	-5,31
AUSL 5 PISA	40,00	-7,64
AOU CAREGGI	39,62	-8,52
AUSL 1 MASSA	38,93	-10,11
AUSL 7 SIENA	38,38	-11,38
AUSL 4 PRATO	36,60	-15,49
AUSL 9 GROSSETO	35,37	-18,33
AUSL 6 LIVORNO	26,09	-39,76

Degenza media pre-operatoria (espressa in giorni) *degli interventi chirurgici programmati*. La tabella seguente mostra la distribuzione dei risultati relativi all'anno 2011, confrontati con quelli dell'anno precedente. Il Meyer, anche per il 2011, risulta la struttura di ricovero più "performante" ed è anche in netto miglioramento rispetto al 2010.

Tabella 20. Degenza media preoperatoria (interventi programmati)

Strutture	VALORE 2010	VALORE 2011	Δ
AOU MEYER	0,52	0,42	-19%
AREA VASTA NORD OVEST	0,75	0,69	-8%
AREA VASTA SUD EST	0,76	0,74	-3%
PRIVATO ACCREDITATO	0,67	0,75	12%
AREA VASTA CENTRO	0,78	0,78	0%
FONDAZ. MONASTERIO	0,82	0,82	0%
AOU PISANA	1,06	0,93	-12%
AOU CAREGGI	1,17	1,09	-7%
AOU SENESE	1,15	1,16	1%
TOSCANA	0,77	0,74	-4%

Appropriatezza chirurgica. Relativamente a tale parametro, l'Ospedale viene valutato attraverso i seguenti indicatori:

- % DRG medici dimessi da reparti chirurgici (ricoveri ordinari): il risultato del Meyer relativo al 2011 (pari a 19,75%) rispetta l'obiettivo regionale (fissato al 20%)
- % DRG medici dimessi da reparti chirurgici (ricoveri diurni): il risultato del Meyer relativo al 2011 (pari a 9,10%) anche in questo caso rispetta l'obiettivo regionale (fissato al 10%)
- % di standard raggiunti relativamente ai DRG chirurgici a rischio di inappropriata (erogabili in day surgery)¹: in questo caso il Meyer, con un valore di 75,05%, incrementa del 12,35% il valore ottenuto nel 2010, supera il valore di riferimento regionale (74,31%) e si colloca al primo posto tra le Aziende Ospedaliere – Universitarie ed al quarto posto complessivo dopo le AUSL di Firenze, Grosseto e Massa.

¹ La formula dell'indicatore è data dal rapporto tra la somma delle percentuali di raggiungimento degli standard dei DRG chirurgici LEA ed il numero di DRG chirurgici LEA erogati.

Per quel che riguarda, infine, i controlli interni di congruità, appropriatezza e qualità di compilazione della cartella clinica, sono state valutate 3.069 cartelle di ricovero ordinario (pari al 34,3% dei dimessi dell'anno).

I controlli di congruità hanno riguardato circa 2.500 cartelle cliniche di ricovero ordinario estratte utilizzando sia un campionamento random che dei criteri mirati (es. individuazione dei DRG anomali; individuazione di potenziali fenomeni di sovra- e sotto- codifica sulla base dell'evidenza di squilibri tra durata della degenza e peso relativo del ricovero; etc.). Di queste, circa 400 (16%) sono state ricodificate correttamente, sulla base delle indicazioni presenti nelle linee guida di codifica nazionali e regionali.

Per i controlli relativi all'appropriatezza organizzativa è stato effettuato un campionamento casuale semplice riferito alla sottopopolazione dei ricoveri ordinari afferenti ai 108 DRG a rischio di inapproprietezza previsti dal "Patto Salute", con l'esclusione dei ricoveri di 0-1 giorno (1.077 ricoveri complessivi nel 2011); da questa sottopopolazione è stato estratto un campione di 110 cartelle cliniche (10,2%) delle quali solo 8 sono risultate inappropriate applicando i criteri del PRUO pediatrico.

Per quel che riguarda, infine, la corretta compilazione della cartella clinica, è stata verificata la relativamente a 10 specifici item su un campione di 935 cartelle. La tabella seguente mostra, per ciascun item considerato, la compliance espressa in valori percentuali.

Tabella 21. Valutazione sulla corretta compilazione delle cartelle cliniche dei dimessi

ITEM	COMPLIANCE % MEYER 2011
correttezza dati identificativi del paziente	99,8
compilazione anamnesi	86,2
compilazione esame obiettivo	89,7
compilazione diario clinico	84,1
compilazione scheda terapia	87,1
compilazione dei consensi informati	84,9
compilazione della cartella anestesiologicala e del referto operatorio	90,2
presenza e compilazione dei referti diagnostici e delle consulenze	96,5
presenza e compilazione della lettera di dimissione	98,6
presenza della SDO correttamente compilata	88,7

CARATTERISTICHE DELL'OSPEDALIZZAZIONE PEDIATRICA IN ITALIA

di Luigi Sirianni

L'analisi che segue è stata condotta utilizzando i dati disponibili più recenti a livello nazionale, rappresentati dal Report SDO 2011 del Ministero della Salute e dal Database Nazionale dei ricoveri 2010.

Per quel che concerne i tassi di ospedalizzazione pediatrica, a livello nazionale, relativamente ai ricoveri ordinari, i dati 2011, confrontati con quelli del 2010, mostrano un decremento per tutte le fasce di età e sia per il regime ordinario che per quello diurno.

In Regione Toscana in tutte le fasce di età considerate, relativamente al regime ordinario, si assiste ad un decremento dei tassi di ospedalizzazione rispetto al 2010; relativamente ai ricoveri diurni, invece, il decremento è di pertinenza della sola fascia di età inferiore ad un anno, mentre per i pazienti con età compresa tra 1 e 14 anni si realizza un incremento, anche se modesto, dell'attività di ricovero diurno.

Tabella 22. Tassi di ospedalizzazione per fasce di età (per 1.000 abitanti)

Fasce di Età	ITALIA 2010		ITALIA 2011	
	Ricoveri Ordinari	Ricoveri Diurni	Ricoveri Ordinari	Ricoveri Diurni
meno di un anno	473,8	54,56	453,2	53,4
tra 1 e 4 anni	80,9	40,97	73,7	39,9
tra 5 e 14 anni	41,78	37,74	38,9	36,2

Fasce di Età	TOSCANA 2010		TOSCANA 2011	
	Ricoveri Ordinari	Ricoveri Diurni	Ricoveri Ordinari	Ricoveri Diurni
meno di un anno	414,21	70,72	361,6	63,8
tra 1 e 4 anni	59,02	49,96	53,8	52,4
tra 5 e 14 anni	33,8	46,89	33,3	47,3

Fonte: Report SDO 2011 Ministero della Salute.

Ordinando i valori dei tassi di ospedalizzazione fatti registrare dalle singole Regioni in maniera decrescente, la Toscana si conferma tra quelle più “virtuose”, occupando infatti il 18° posto relativamente alla fascia di età inferiore ad un anno, il 17° per quella da 1 a 4 anni ed il 18° per quella da 5 a 14 anni.

Relativamente alle suddette fasce di età, la tabella seguente illustra le degenze medie fatte registrare nel corso del 2011 ed il confronto con l’anno precedente.

Tabella 23. Degenze medie a confronto (Italia e Toscana) – pazienti dimessi da RO anni 2010-2011

Fasce di Età	DM ITALIA 2010	DM ITALIA 2011
meno di un anno	6,6	6,7
tra 1 e 4 anni	3,8	4,0
tra 5 e 14 anni	3,9	3,9
Fasce di Età	DM TOSCANA 2010	DM TOSCANA 2011
meno di un anno	7,3	7,6
tra 1 e 4 anni	4,2	4,2
tra 5 e 14 anni	3,8	4,0

Fonte: Report SDO 2011 Ministero della Salute.

Come si può notare, non si apprezzano grandissime differenze nei due anni. Più interessante, relativamente alle età comprese tra 0 e 14 anni, è il confronto tra i pesi medi dei ricoveri ordinari registrati nelle varie Regioni italiane e le variazioni fatte registrare nel 2011 rispetto al 2010.

La Regione Toscana, in questa speciale classifica, raggiunge il secondo posto nel 2011, superando la Regione Liguria.

Per analizzare in maniera più dettagliata le caratteristiche dell’ospedalizzazione pediatrica nazionale e regionale, è stato utilizzato il database ministeriale dei ricoveri nazionali 2010.

Attraverso la sua interrogazione è stato possibile ricostruire in maniera più precisa l’attività di ricovero ordinario per acuti (con l’esclusione del DRG 391 – neonato normale) erogata dalle Regioni italiane per i pazienti con età da 0 a 14 anni.

Tabella 24. Pesi medi a confronto (Regioni Italiane) – pazienti di età 0-14 dimessi da RO anni 2010-2011

REGIONE	PM 2011	PM 2010	Diff %
Veneto	0,916	0,921	-0,5
Toscana	0,874	0,837	4,5
Liguria	0,866	0,854	1,4
Friuli V.G.	0,855	0,808	5,8
Lazio	0,813	0,789	3,0
Piemonte	0,808	0,800	1,1
Campania	0,803	0,767	4,7
Emilia Romagna	0,796	0,767	3,8
Marche	0,779	0,712	9,4
P.A. Trento	0,714	0,629	13,5
Lombardia	0,709	0,694	2,2
Valle d'Aosta	0,700	0,769	-9,0
Sicilia	0,697	0,615	13,4
P.A. Bolzano	0,692	0,681	1,6
Umbria	0,687	0,646	6,3
Puglia	0,683	0,658	3,9
Calabria	0,660	0,641	2,9
Basilicata	0,652	0,674	-3,3
Molise	0,650	0,670	-2,9
Sardegna	0,624	0,636	-1,7
Abruzzo	0,620	0,604	2,7
ITALIA	0,758	0,730	3,9

Fonte: Report SDO 2011 Ministero della Salute

Se si considera il numero dei dimessi, la Regione Toscana si colloca al 9° posto della classifica nazionale.

Relativamente alla complessità della casistica trattata, misurata attraverso il peso medio e l'ICM (Indice di Case-Mix), nel 2010 la Toscana si posiziona al 3° posto, preceduta dal Veneto e dalla Liguria.

Attraverso gli stessi dati, possiamo analizzare il comportamento delle singole Regioni nei confronti dell'appropriatezza dei ricoveri, utilizzando come riferimento i DRG LEA del Patto Salute 2010-2012.

La tabella seguente mostra, per ciascuna Regione erogatrice, sia la quota di ricoveri ordinari a rischio di inappropriately appartenenti all'elenco dei DRG LEA del Patto Salute sul totale dei dimessi che, sempre relativamente a questi DRG, la proporzione tra i casi erogati in regime ordinario e quelli erogati complessivamente (in regime ordinario e diurno).

Tabella 25. Principali indicatori di attività di ricovero ordinario, pazienti di età 0-14 (sono esclusi i ricoveri afferenti al DRG 391 – neonato sano)

Regioni	dimessi	% dimessi	degenza media	peso medio *	ICM	ICP
Lombardia	125.503	18,0	4,8	0,69	0,95	0,99
Sicilia	74.750	10,7	4,7	0,61	0,84	0,95
Campania	70.912	10,2	4,7	0,77	1,05	0,95
Lazio	69.404	10,0	5,6	0,79	1,08	1,13
Puglia	64.199	9,2	4,5	0,66	0,90	0,92
Emilia Romagna	47.234	6,8	4,9	0,77	1,05	0,99
Piemonte	40.513	5,8	4,9	0,80	1,10	1,01
Veneto	38.022	5,5	5,6	0,92	1,26	1,15
Toscana	36.057	5,2	5,3	0,84	1,15	1,09
Calabria	22.031	3,2	4,3	0,64	0,88	0,87
Liguria	19.664	2,8	5,7	0,85	1,17	1,16
Sardegna	18.852	2,7	4,9	0,64	0,87	1,01
Abruzzo	16.402	2,4	4,5	0,60	0,83	0,91
Marche	15.777	2,3	5,0	0,71	0,98	1,02
Umbria	9.643	1,4	4,0	0,65	0,89	0,82
Friuli V.G.	8.195	1,2	4,9	0,81	1,11	1,00
P.A. Bolzano	6.090	0,9	4,6	0,68	0,93	0,94
Basilicata	4.848	0,7	4,2	0,67	0,92	0,86
P.A. Trento	4.036	0,6	4,8	0,63	0,86	0,97
Molise	2.939	0,4	4,6	0,67	0,92	0,93
Valle D'Aosta	970	0,1	4,1	0,77	1,05	0,84
ITALIA	696.041	100,0	4,9	0,73		

* Peso relativo DM 18/12/2008

Fonte: Database Nazionale SDO 2010 – Ministero della Salute

Come si può notare, la Regione Toscana raggiunge ottimi risultati in entrambe le misurazioni: si posiziona, infatti, al terzultimo posto, a pari merito col Veneto, per quel che riguarda la percentuale di pazienti dimessi con un DRG LEA del Patto Salute sul totale dei ricoveri ordinari effettuati ed al penultimo posto per quel che riguarda la percentuale dei dimessi da ricovero ordinario con un DRG LEA del Patto Salute sul totale di tutti i DRG LEA del Patto Salute erogati (in regime ordinario e diurno).

Di seguito vengono riportati i dati relativi alla mobilità interregionale che riguardano i ricoveri ordinari ed i pazienti con età da 0 a 14 anni.

Tabella 26. Ricoveri ordinari a rischio di inappropriatelyzza, pz. età 0-14 – Dati Regioni italiane 2010

Regioni	Proporzione tra i dimessi da ricovero ordinario con un DRG afferente all'elenco Patto Salute ed il totale dei dimessi da ricovero ordinario	Proporzione tra i dimessi da ricovero ordinario con un DRG afferente all'elenco Patto Salute ed il totale dei dimessi (ordinari e diurni) con uno dei DRG afferenti al Patto Salute
Lombardia	45,3	71,9
Molise	40,1	65,3
P.A. Bolzano	36,4	50,9
Liguria	34,0	39,3
Puglia	33,9	64,9
Emilia Romagna	32,4	64,9
Lazio	32,0	31,4
Valle D`Aosta	31,9	68,4
Campania	31,6	43,3
Sardegna	30,9	66,3
Friuli V.G.	30,8	43,9
Marche	30,8	58,5
Calabria	30,8	54,7
Umbria	29,2	70,6
Sicilia	27,7	54,6
Piemonte	26,1	60,0
Abruzzo	25,8	58,8
Toscana	24,9	36,9
Veneto	24,9	44,7
Basilicata	23,4	45,5
P.A. Trento	22,9	37,9
ITALIA	32,7	52,4

Fonte: Database Nazionale SDO 2010 – Ministero della Salute

Tabella 27. Mobilità interregionale – ricoveri ordinari di pazienti con età 0-14

Regioni	casi mobilità attiva	casi mobilità passiva	Saldo	% attrazio- ne su totale dimessi	% fughe su totale mobi- lità passiva
Lazio	9.551	3.670	5.881	13,76	6,9
Liguria	6.934	1.240	5.694	35,26	2,3
Toscana	6.485	2.089	4.396	17,99	3,9
Emilia Romagna	7.037	3.224	3.813	14,90	6,0
Lombardia	8.020	5.229	2.791	6,39	9,8
Veneto	3.647	2.947	700	9,59	5,5
Friuli V.G.	1.410	782	628	17,21	1,5
P.A. Bolzano	792	339	453	13,00	0,6
Marche	1.943	1.831	112	12,32	3,4
Umbria	1.291	1.594	-303	13,39	3,0
Valle D'Aosta	87	395	-308	8,97	0,7
Sardegna	864	1.252	-388	4,58	2,3
Molise	528	947	419	17,97	1,8
P.A. Trento	395	838	-443	9,79	1,6
Basilicata	703	1.546	-843	14,50	2,9
Abruzzo	1.358	2.780	-1.422	8,28	5,2
Piemonte	2.069	3.499	-1.430	5,11	6,5
Puglia	2.966	4.717	-1.751	4,62	8,8
Sicilia	2.134	4.374	-2.240	2,85	8,2
Calabria	988	3.909	-2.921	4,48	7,3
Campania	2.371	6.259	-3.888	3,34	11,7
	61.573	53.461	8.112		

Fonte: Database Nazionale SDO 2010 – Ministero della Salute.

La Regione Toscana occupa il 3° posto tra le Regioni che presentano un saldo positivo tra attrazioni e fughe extraregionali; si colloca al 2° posto in termini di % di attrazione extraregionale sul totale dei dimessi ed all'11° posto per quel che riguarda la percentuale di fughe extraregionali sul totale della mobilità passiva nazionale.

Il contributo del Meyer in termini di attrazione pediatrica è di rilievo, in quanto, sempre in riferimento alla suddetta fascia di età e sempre con l'esclusione del DRG 391 (neonato normale), rappresenta il 26% di tutta l'attrazione regionale.

Confrontando, infine, i dati relativi agli Ospedali Pediatrici dotati di autonomia amministrativo-gestionale, vediamo che il Meyer presenta la struttura che vanta il peso medio più elevato.

Tabella 28. Principali indicatori di attività di ricovero ordinario degli ospedali pediatrici autonomi italiani; pazienti di età 0-14

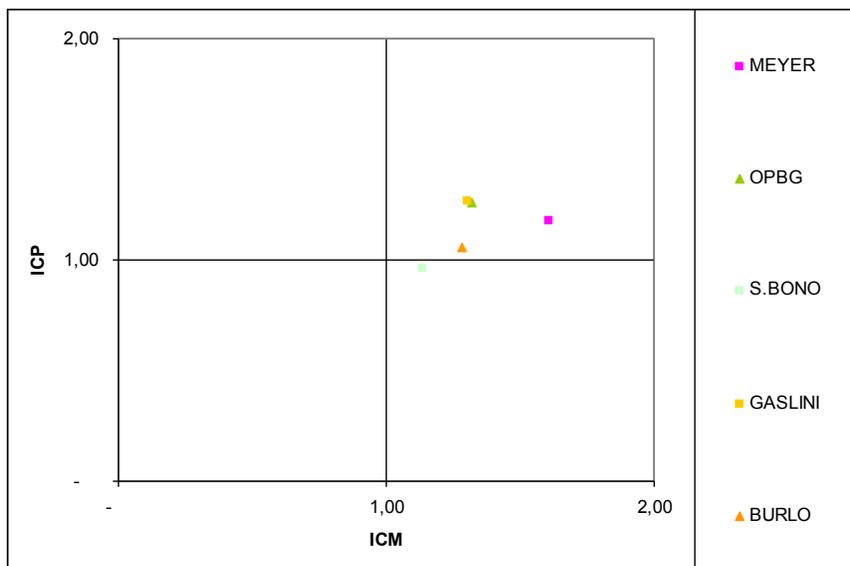
Ospedali Pediatrici Autonomi	dimessi	% dimessi rispetto alla Regione di appartenenza	degenza media	peso medio *	ICM vs standard nazionale	ICP vs standard nazionale
Bambino Gesù (Città del Vaticano)	20.676	54,4	6,2	0,96	1,32	1,26
Santo Bono (Napoli)	13.523	61,4	4,7	0,83	1,14	0,96
Gaslini (Genova)	13.372	19,3	6,2	0,95	1,31	1,27
Meyer (Firenze)	8.268	12,9	5,8	1,17	1,61	1,18
Burlo Garofolo (Trieste)	2.841	6,0	5,2	0,94	1,28	1,06

* Peso relativo DM 18/12/2008

Fonte: Database Nazionale SDO 2010 – Ministero della Salute.

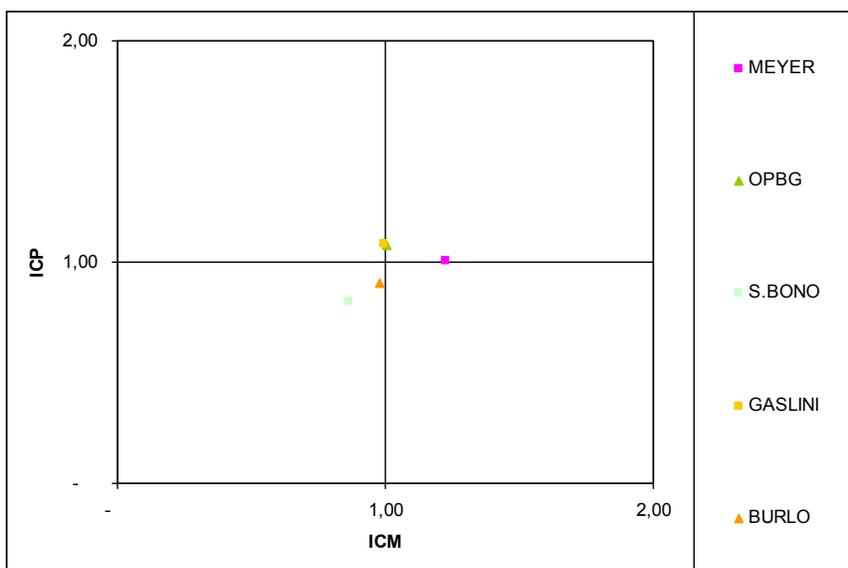
Gli ottimi risultati ottenuti dall'Ospedale nel 2010 sono riassunti nel grafico successivo, che mette a confronto l'ICM e l'ICP degli ospedali pediatrici autonomi italiani, ottenuti utilizzando come riferimento i valori nazionali (degenza media 4,9 e peso medio 0,73).

Grafico 1 – Confronto tra ICM e ICP degli ospedali pediatrici autonomi italiani



Considerata la differenza notevole che esiste tra la casistica trattata dai suddetti ospedali e quella erogata a livello nazionale nei confronti dei pazienti con età compresa tra 0 e 14 anni, lo stesso grafico, costruito utilizzando come valori di riferimento per la costruzione di ICP e ICM non più il dato nazionale ma la degenza media ed il peso medio ottenuti dall'insieme dell'attività erogata dai cinque ospedali pediatrici considerati (rispettivamente 5,7 e 0,96), assume una differente configurazione, anche se conferma il Meyer ad elevati livelli di performance.

Grafico 2 – Confronto tra ICM e ICP degli ospedali pediatrici autonomi italiani (universo di riferimento rappresentato dall'attività di ricovero erogata dagli stessi ospedali)



La tabella seguente illustra i risultati di appropriatezza, ricorrendo ai medesimi criteri applicati nella precedente tabella 26 sui dati regionali, relativamente ai principali ospedali pediatrici italiani.

Il Meyer presenta la minore percentuale di ricoveri potenzialmente inappropriati sul totale dei ricoveri effettuati, mentre per quel che riguarda la proporzione di DRG LEA del Patto salute erogati in regime ordinario sul totale di quelli erogati (in regime ordinario e diurno) presenta il secondo valore più basso.

Tabella 29. Ricoveri ordinari a rischio di inappropriatelyzza, pz. età 0-14 – Ospedali Pediatrici Autonomi 2010

Ospedali	Proporzione tra i dimessi da ricovero ordinario con un DRG afferente all'elenco Patto Salute ed il totale dei dimessi da ricovero ordinario	Proporzione tra i dimessi da ricovero ordinario con un DRG afferente all'elenco Patto Salute ed il totale dei dimessi (ordinari e diurni) con uno dei DRG afferenti al Patto Salute
GASLINI	39,5	40,1
S. BONO	38,3	38,7
BURLO	36,7	34,0
OPBG	36,1	17,0
MEYER	31,5	19,5

QUALITÀ DELL'ASSISTENZA

di *Monica Frassinetti*

Introduzione

Attraverso i propri staff della Qualità e della Gestione del Rischio Clinico, la Direzione Sanitaria promuove annualmente programmi di miglioramento della qualità delle cure. La produzione di linee guida basate sulle evidenze scientifiche con il monitoraggio dei risultati ottenuti dalla loro implementazione, lo sviluppo delle procedure che orientano nell'adozione dei migliori comportamenti all'interno dei processi di cura ed assistenziali, il monitoraggio degli indicatori che il sistema Qualità aziendale utilizza per l'analisi delle performance conseguenti, il controllo delle infezioni ospedaliere, la gestione della segnalazione degli errori, la promozione degli audit correttivi e la adozione delle azioni di miglioramento, l'implementazione delle buone pratiche nel quotidiano dell'assistenza, sono gli ambiti nei quali l'ospedale intero è coinvolto ed impegnato.

L'attività tiene a riferimento gli indirizzi regionali contenuti nel sistema Istituzionale di Accredimento e di Gestione del Rischio Clinico e si sviluppa capillarmente nelle varie strutture dell'ospedale attraverso l'azione di una rete di referenti sia medici che infermieristici. Le visite di verifica della Commissione regionale per l'Accreditamento Istituzionale ed un'ampia gamma di indicatori contenuti nel bersaglio di valutazione regionale delle performance aziendali, consentono la verifica del livello raggiunto in termini di qualità e sicurezza delle cure da ciascuna Struttura Operativa.

A partire dal 2011 l'azienda ha sottoposto questa complessa attività per il miglioramento dell'erogazione delle cure nel nostro ospedale anche ad una verifica e confronto effettuato da professionisti del settore provenienti dal Children Hospital of Philadelphia (CHOP).

Riportiamo i risultati di questa verifica, redatti dal suo conduttore nella relazione che segue.

Relazione del Dr. Michael Apkon
(Senior Vice President, Medical Affairs and Chief Medical Officer,
Ospedale Pediatrico di Philadelphia, USA)

Lo scopo della mia seconda visita all'AOU Meyer è consistito nel valutare lo sviluppo del sistema e dei programmi predisposti a supporto del risk management, della sicurezza dei pazienti e della implementazione della qualità, oltre che a fornire raccomandazioni che possano accelerare questo processo.

Ho trascorso 4 giorni con i componenti dello staff del risk management e dell'ufficio qualità. Durante la mia visita le modalità delle presentazioni e degli incontri mi ha permesso di dare un contributo e discutere l'argomento presentato. Il mio referente è stato il Direttore Sanitario.

Premessa

Nel giugno 2011 ho visitato il Meyer con altri due professionisti del CHOP. In quella occasione abbiamo avuto la prima opportunità di incontrare i responsabili del risk management, della sicurezza dei pazienti e dell'ufficio qualità, così come componenti delle equipe mediche e non mediche dell'ospedale.

In quella visita erano state fornite alcune raccomandazioni relative a:

- miglioramento dell'event reporting e del processo di revisione degli eventi;
- introduzione di un approccio strutturato al miglioramento;
- una migliore diffusione della formazione in ambito di lavoro di gruppo e comunicazione;
- strutturazione della comunicazione con particolare riferimento alle consegne e all'assunzione delle responsabilità (handoffs);
- attività finalizzate al miglioramento dell'accountability dei Responsabili e Coordinatori delle strutture dell'ospedale.

Relazione

Durante la visita del 2012 ho osservato progressi sostanziali nel campo della cultura della sicurezza. Ho anche verificato una effettiva collaborazione tra l'AOU e l'autorità sanitaria della Regione Toscana in ambito di sicurezza del paziente e del miglioramento della qualità.

Punti di forza

1. trasparenza

È apparso chiaro che c'è una più approfondita discussione in materia di errore e prevenzione del danno. Un esempio molto illuminante è stata la “storia di Jasmine”, una videodescrizione di un errore terapeutico e delle conseguenze di quell'errore. Questo è un metodo molto potente per coinvolgere gli operatori sanitari a tutti i livelli. Al momento della mia visita il video non era stato ancora distribuito, ma lo sarebbe stato a breve.

2. percorsi assistenziali e linee guida

Il Dr. De Masi e il Dr. Biermann hanno presentato l'attività di sviluppo di percorsi assistenziali e linee guida per la standardizzazione delle cure. Hanno dimostrato grande familiarità ed esperienza con la Evidence-Based Medicine. Si evidenzia come sia stato utilizzato un approccio sofisticato nella revisione della letteratura e nello sviluppo di standard di cura.

3. promozione del lavoro di gruppo e della comunicazione

Il lavoro del Dr. De Luca relativo all'uso della simulazione e quello della Dr.ssa Savelli sulla comunicazione nell'handoff, sono esempi del progresso e dei punti di forza acquisiti per il miglioramento della comunicazione e del lavoro in team. Questi approcci sono molto innovativi e la loro implementazione è stata approfonditamente preparata e finalizzata ad argomenti di grande rilevanza.

Valutazione dei miglioramenti successivi alle raccomandazioni effettuate nel corso del 2011

1. Migliorare l'analisi del sistema di reporting e degli errori

L'AOU usa il sistema di incident reporting on line della Regione Toscana. Si registra un leggero incremento della numerosità degli eventi tra il 2011 e il 2012. Questo fatto probabilmente riflette una maggiore attività di reporting, il che testimonia una maggiore attenzione alla sicurezza. Il sistema di event reporting consente una diversificazione di reports che permettono la valutazione della frequenza degli eventi per ciascuna disciplina e l'identificazione delle tendenze degli errori e dei tipi di evento. Il sistema consente anche di tracciare gli eventi per severità.

Il sistema consente l'identificazione delle aree di vulnerabilità, cosa che può essere usata per pianificare le priorità di intervento. Sarebbe utile raccogliere anche le informazioni relative alle cause degli errori attraverso la strutturazione di “root cause analysis”. Si suggerisce a tal fine uno strumento quale la “triage card” del “National Center for Patient Safety (www.patientsafety.gov/CogAids/RCA/index.html) che è sem-

plice da usare e consentirebbe all'ospedale la identificazione delle cause più comuni di errore nel corso del tempo.

È fondamentale il lavoro di incentivazione alla segnalazione, indipendentemente dal sistema di segnalazione adottato. Infatti, fornire un feedback agli operatori riguardo alle segnalazioni, ai risultati dell'analisi degli eventi e alle azioni adottate, aumenta la consapevolezza dell'importanza della segnalazione degli eventi.

2. Adottare un approccio strutturato per il miglioramento

Sono stati adottati sistemi di miglioramento strutturati e validati. Sono stati adottati buoni strumenti di misurazione in diverse aree di miglioramento e le diverse equipe stanno usando buoni sistemi di monitoraggio e di analisi dei problemi. Le azioni adottate dagli operatori specificamente dedicati a tali attività sembrano essere ben coordinati, ma possono comunque essere migliorati attraverso un maggior coinvolgimento del personale addetto all'assistenza. Lo staff clinico mostra un livello di coinvolgimento differente nelle diverse aree dell'ospedale. Un approccio basato sul modello Plan Do Study Act – PDSA, potrebbe essere una modalità. Potrebbe aiutare a migliorare le capacità, la comprensione e l'impegno degli operatori nelle attività di miglioramento della qualità.

3. Promuovere il lavoro di gruppo e la comunicazione

L'AOU ha fatto enormi progressi in molti settori. Il programma di simulazione coordinato dal Dr. De Luca continua ad avere un elevato impatto. Tale attività utilizza un approccio impostato a partire dall'analisi dei dati, per definire le priorità, come è stato fatto per il percorso sull'anafilassi. È un approccio multidisciplinare e moderno alla formazione, che bilancia adeguatamente l'attenzione al processo di cura con quello alla comunicazione. Il programma è usato in modo molto efficace per analizzare e risolvere i problemi legati ai processi di cura. Sarebbe utile coinvolgere in tale attività tanti altri settori dell'ospedale, ma probabilmente il fattore limitante è rappresentato dal non avere sufficiente personale esperto nel condurre formazione attraverso la simulazione.

4. Valutare l'uso della comunicazione strutturata per supportare il giro visite quotidiano e il passaggio delle consegna

Molto lavoro è stato svolto per migliorare la comunicazione tra il team assistenziale e le famiglie, così come tra gli stessi membri del team. L'introduzione della figura del medico tutor è un eccellente approccio per migliorare sia la continuità delle cure che la comunicazione. Il medico tutor è assegnato entro 24 ore dal ricovero e questo operatore serve come persona che coordina gli interventi di cura e la relazione con la famiglia. Un altro elemento di questo approccio è rappresentato dall'assicurare che venga predisposto un piano di assistenza interdisciplinare

per ogni paziente. L'adesione a queste performance è oggetto di verifica. C'è una certa variabilità di questa adesione, che fa registrare performance più basse nel dipartimento di emergenza urgenza e nell'area della terapia intensiva.

La figura del medico tutor può funzionare se l'adesione a tale procedura viene mantenuta ad un livello elevato. La conduzione di audit è un ottimo modo per migliorare la responsabilizzazione in questo approccio. Gli esiti degli audit potrebbero essere ancor più efficaci se ai medici venissero forniti report personalizzati di performance che mostrano i loro risultati confrontati con quelli dei loro pari. Per aumentare l'adesione a questa procedura potrebbe essere utile promuovere un progetto nel quale i medici delle equipe sono coinvolti nel cercare di capire e risolvere gli ostacoli che si frappongono al miglioramento della compliance. Ad esempio nelle aree dove i medici si scambiano frequentemente le consegne (come nella terapia intensiva), può essere sfidante trovare insieme il modo di soddisfare tutte le aspettative riguardanti la continuità assistenziale. La comprensione degli ostacoli può consentire di modificare comportamenti in modo tale che sarà possibile raggiungere gli obiettivi con una più elevata compliance.

Ci sono stati anche notevoli passi avanti nel miglioramento delle comunicazioni sul passaggio di consegne al momento della transizione da un setting ad alta intensità di cure ad uno a bassa intensità di cure. Questo lavoro, coordinato dalla Dr.ssa Angela Savelli, sta seguendo le priorità del Sistema Sanitario Regionale. Savelli ha creato gruppi interdisciplinari che hanno definito gli standard di processo e di contenuto, nonché gli strumenti e la modulistica da utilizzare. Il lavoro si basa su principi che utilizzano l'esperienza di altri centri e sviluppa l'approccio SBAR di comunicazione. Questo è davvero un ottimo programma che può servire da modello per le comunicazioni "hand-over" da trasferire in altri setting assistenziali. Appena vengono introdotti questi strumenti può essere utile monitorarne con audit l'applicazione per un certo periodo di tempo al fine di valutare l'adesione a questa nuova buona pratica. Seguirne l'attuazione con un progetto di miglioramento in cui lo staff del settore qualità lavora con il personale delle varie unità assistenziali per capire quali siano le difficoltà nella realizzazione, può aiutare a diffondere più rapidamente e con successo la buona pratica.

Il Diario Clinico Integrato è anch'esso un ottimo strumento per migliorare la comunicazione interdisciplinare attraverso la standardizzazione della documentazione resa disponibile per tutti i membri del team assistenziale.

5. Sicurezza nelle terapie farmacologiche

È stato introdotto un certo numero di pratiche importanti per migliorare la sicurezza nella somministrazione dei farmaci. Alcune di queste

possono essere una buona soluzione temporanea, mentre è in fase di realizzazione l'introduzione di una cartella clinica informatizzata e l'order entry informatizzato delle prescrizioni mediche esteso a tutto l'ospedale. Infatti è molto utile lavorare sulla sicurezza della somministrazione delle terapie, utilizzando gli approcci mostrati durante la mia visita, anche se alcuni di loro diventeranno obsoleti una volta introdotta la cartella clinica informatizzata.

Un obiettivo importante è stato lo sviluppo di una serie di procedure operative standard per l'uso dei farmaci. Gli standard sviluppati affrontano le più importanti sfide in materia di sicurezza dei farmaci, tra cui:

- l'uso appropriato di prescrizioni verbali;
- la gestione dei farmaci LASA;
- l'uso sicuro dei farmaci da somministrare al bisogno.

Complessivamente questo lavoro sta procedendo bene anche se sembra che ci sia una certa variabilità nel modo in cui le varie norme e raccomandazioni sono state recepite dalle diverse unità assistenziali.

È stato molto opportuno e saggio cominciare gli interventi di miglioramento concentrandosi sull'identificazione del paziente. Sono stati sviluppati standard di processo e modalità per l'applicazione di braccialetti di riconoscimento a tutti i pazienti. L'approccio sembra molto ben progettato. Sarebbe utile effettuare audit periodici per valutare l'adesione alla buona pratica. Inoltre sarebbe utile raccogliere dati qualora ci verificassero errori con pazienti che utilizzano questo strumento di identificazione.

L'ospedale sta iniziando a utilizzare meglio la tecnologia. Approcci come l'utilizzo della scheda unica di terapia sono un ottimo modo per migliorare la comunicazione tra gli operatori rendendo più chiaro quale sia il piano terapeutico per un dato paziente.

Vorrei incoraggiare l'ospedale a perseguire il suo piano di distribuzione capillare della cartella informatizzata. Intanto possono essere esplorate ulteriori aree di miglioramento, quali lo sviluppo di un "piano terapeutico integrato" (medication reconciliation) che può aiutare a garantire che il trattamento farmacologico sia adeguatamente trasmesso e seguito nei trasferimenti da un setting assistenziale all'altro dentro l'ospedale o nel passaggio dall'ospedale al territorio. L'American Society of Hospital Pharmacists mette a disposizione alcuni ingegnosi espedienti per la realizzazione di questo processo.

6. Guidare la responsabilizzazione

Una delle più grandi sfide di molti ospedali è quella di avere medici che adottino in modo affidabile le raccomandazioni di buona pratica clinica evidence-based. Questa sfida sembra riguardare anche il Meyer. Il gruppo del risk management e della qualità sta facendo un ottimo la-

voro per identificare le opportunità di miglioramento, raccogliendo la letteratura pertinente e individuando una serie di approcci per contribuire a introdurre queste pratiche.

Ci sono anche molte aree di miglioramento in cui sono in fase di completamento gli audit finalizzati alla valutazione delle performance. Nel complesso i risultati sono alquanto variabili e si registra una certa frustrazione derivante dalla percezione che le performance non siano sufficientemente alte.

Il divario tra rendimento atteso e quello osservato si presenta nell'utilizzo di linee guida chirurgiche (adeno tonsillectomia), nell'uso della checklist operatoria, nel ricorso alla profilassi antibiotica perioperatoria, nell'assegnazione del medico tutor e nell'impiego delle pratiche per la sicurezza del farmaco.

Detto divario nelle performance e la variabilità tra i diversi settori ospedalieri, non è un fenomeno inatteso. Anche il CHOP sperimenta simili sfide. Le ragioni sono complesse e vanno oltre la semplice accountability. Possibili ostacoli infatti sono rappresentati da conflitti e scetticismo circa l'importanza del problema affrontato o le soluzioni proposte. La complessità del fenomeno inoltre rende difficile uniformarsi. Manca inoltre una comunicazione efficace e personalizzata che consenta di comprendere le dinamiche.

Non ci sono soluzioni semplici rispetto al problema dell'accountability, ma ci sono possibili strategie per migliorare la responsabilizzazione dei professionisti. Esse includono:

- mantenere alta l'attenzione attraverso incontri periodici tra il personale sanitario e la dirigenza, all'interno dei quali valutare le performance, segnalare i problemi e individuare le soluzioni. Per essere efficace, questa attività deve contemplare la presenza del responsabile dello staff clinico al quale si richiede il cambiamento. Le figure apicali devono sovrintendere questi incontri perché sono quelle più efficaci nel guidare il cambiamento;
- fornire opportunità per i direttori di dipartimento e di struttura per condividere le priorità di miglioramento con il proprio staff. Strumenti quali incontri degli operatori sulla sicurezza, incontri in aula e altri forum, forniscono l'opportunità al direttore generale e agli altri leader dell'ospedale per sottolineare l'importanza dei vari impegni e per richiedere agli operatori maggiore impegno;
- promuovere iniziative come progetti di miglioramento che coinvolgano il personale front-line nell'individuazione e rimozione delle barriere;
- fornire un feedback specifico e individualizzato dei miglioramenti. L'attuale sistema di audit è una base molto buona, ma sarà più efficace per ottenere il cambiamento se gli operatori potranno imparare

dal confronto con i colleghi. Anche report anonimi dei risultati, che consentano però una identificazione indiretta, possono essere efficaci in tal senso. Anche i report personalizzati sono efficaci perché fanno leva sul desiderio di ognuno di eccellere e di essere in linea coi migliori valori di performance.

Inoltre vanno affrontati i problemi di sistema che potrebbero rendere difficile l'adesione al cambiamento e usare revisioni della performance e del sistema incentivante per stimolare la operatività, stanti i vincoli regolatori e culturali.

Durante la mia visita ho condiviso approcci che il CHOP sta usando per promuovere l'accountability e per incrementare una cultura equa e giusta. Questi approcci includono l'uso della "Performance Management Decision Guide" (che ho fornito in formato elettronico), che aiuta a stabilire un metodo per discriminare gli errori derivanti da scelte personali (es. allontanarsi da una pratica prevista). Abbiamo discusso gli approcci che stiamo adottando per identificare chiaramente le scelte attese, utilizzando il metodo della "Safety Absolutes", noto anche come "red rules". Ho presentato questo lavoro nel corso di una conferenza durante l'ultimo giorno della mia visita.

Conclusioni

Gli sforzi per migliorare la sicurezza e la qualità delle cure al Meyer stanno procedendo in modo efficace su molti fronti. Le priorità sono in linea con le aspettative del sistema sanitario regionale, nonché con quelle individuate da molte altre organizzazioni, tra cui il CHOP.

Gli staff del risk management e dell'ufficio qualità stanno sviluppando maggiori capacità e competenze e sperimentano con grande forza programmi di appropriatezza evidence based.

Ci sono alcune opportunità da perseguire per utilizzare in modo più efficace la metodologia di miglioramento. L'approccio attuale è più orientato a introdurre cambiamenti di pratiche definiti e a promuovere la responsabilizzazione. Può essere più efficace in alcuni casi iniziare con un obiettivo di miglioramento e poi tradurlo in pratica attraverso il coinvolgimento del personale del front-line che:

- prenda in considerazione facilitatori di performance chiave;
- cerchi di indagare le cause di errori attraverso la raccolta dati e l'analisi delle performances;
- passi attraverso una serie di cicli di PDSA che esaminano e perfezionano uno o più interventi che sono stati sviluppati in seguito all'analisi dei processi e degli errori;

- utilizzi un feedback individuale in risposta alle performance per accrescere l'accountability.

La Dr.ssa Frassinetti ha presentato progetti per una formazione specifica rivolta al miglioramento della performance che probabilmente saranno di ulteriore aiuto in questo intento.

Maggiori opportunità per accelerare questi percorsi sono legate ad un impegno più efficace della dirigenza clinica. In alcune la dirigenza è fortemente impegnata, in altre meno. Può essere utile lavorare con maggiore impegno alle strategie di gestione del cambiamento, affrontando tematiche che riguardano la dirigenza clinica. Ho condiviso un approccio che stiamo utilizzando al CHOP per valutare ed affrontare le cause di resistenza al cambiamento. Analisi simili possono essere utili in alcune aree del Meyer.

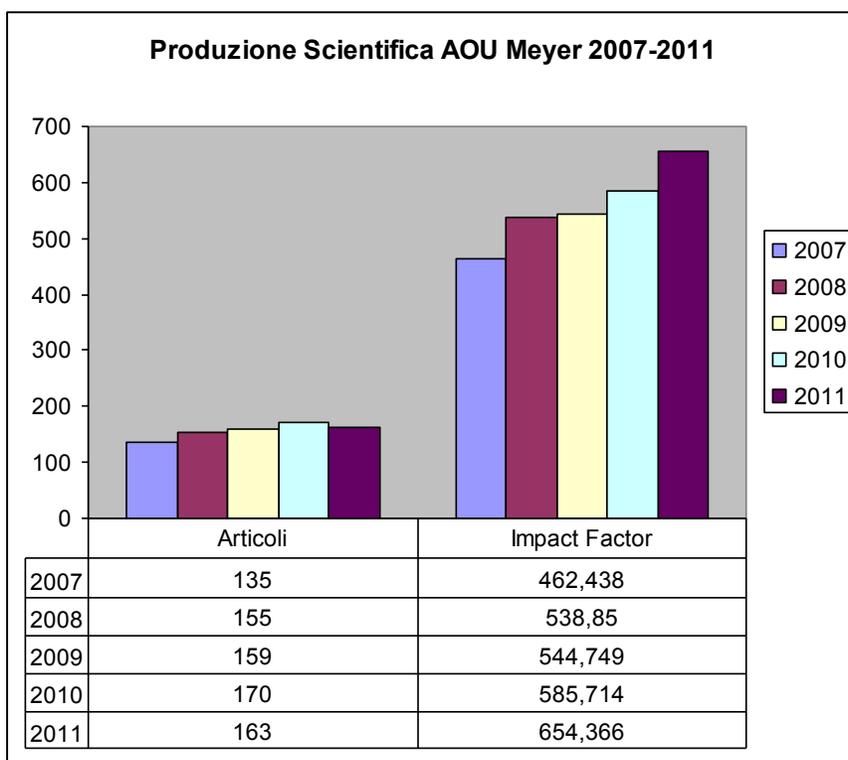
La gestione del rischio clinico e le attività di miglioramento della qualità al Meyer sono su una traiettoria stimolante ed efficace. Questo lavoro è coerente con altre attività promosse e sostenute dal Servizio Sanitario regionale della Toscana. Il rilievo della struttura nel panorama del servizio sanitario e il continuo sviluppo delle capacità al suo interno permetteranno al Meyer non solo di fornire un'assistenza di qualità ancora più elevata, ma anche di adattarsi con maggiore efficacia alle mutate aspettative nel mondo sanitario.

PARTE II
ATTIVITÀ SCIENTIFICA 2011

LA RICERCA SCIENTIFICA NEL MEYER: SINTESI QUALITATIVA E TREND TEMPORALI

di Katalin Majer

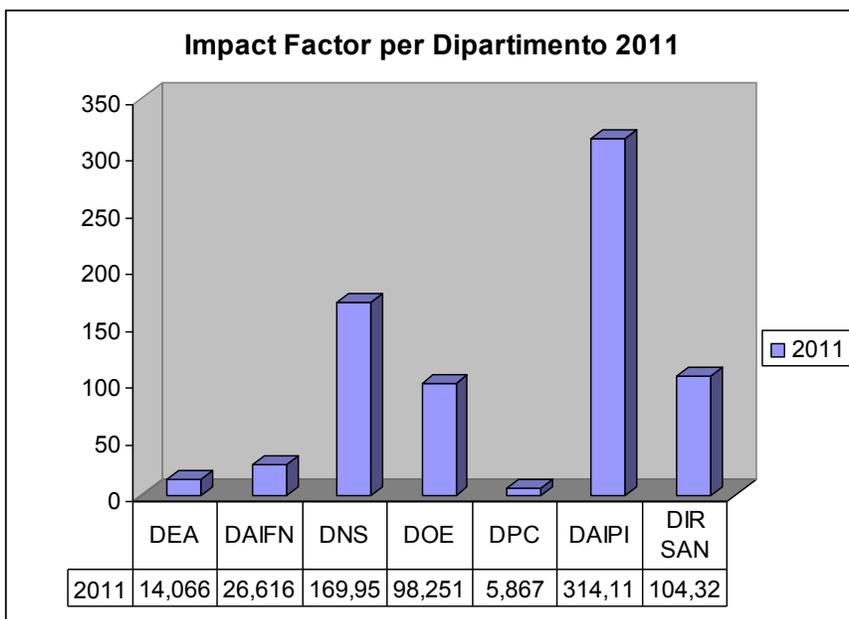
In questo capitolo vengono analizzati alcuni dati raccolti sulla base del numero delle pubblicazioni e dell'Impact Factor. La produzione scientifica del nostro Ospedale viene illustrata attraverso grafici che consentono di valutare l'andamento nel tempo, riportando il trend di sviluppo riferito al periodo 2007-2011.



Nel quinquennio di riferimento (2007-2011) si può osservare un aumento progressivo sia del numero totale degli articoli pubblicati che dell'Impact Factor complessivo annui¹.

Il numero di articoli è risultato leggermente inferiore nel 2011 rispetto all'anno precedente (7 articoli in meno), tuttavia è nettamente aumentato l'Impact Factor complessivo dell'Ospedale (+11,72 % rispetto al 2010 e +41,50% rispetto al 2007).

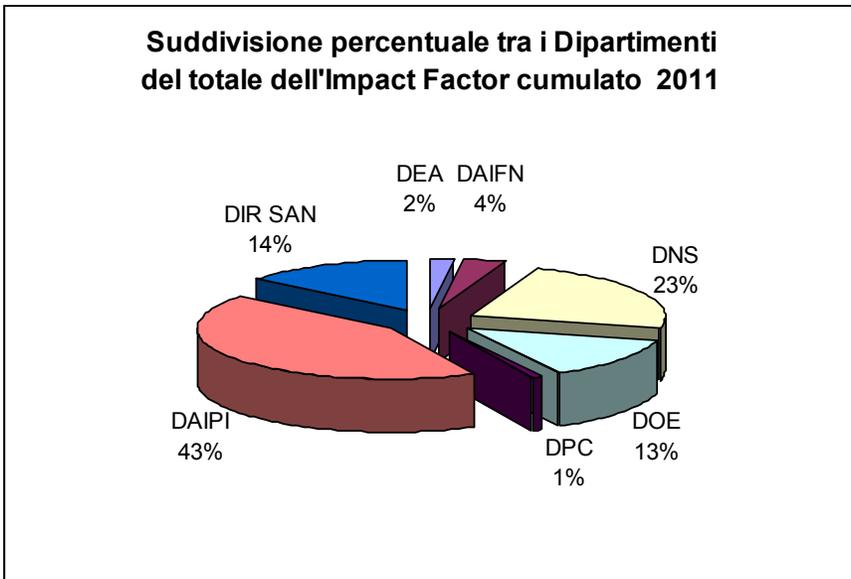
Il grafico evidenzia il contributo dei singoli Dipartimenti alla produzione scientifica dell'Ospedale, in termini di Impact Factor complessivo per Dipartimento, facendo riferimento all'organizzazione dipartimentale in vigore nel corso dell'anno 2011².



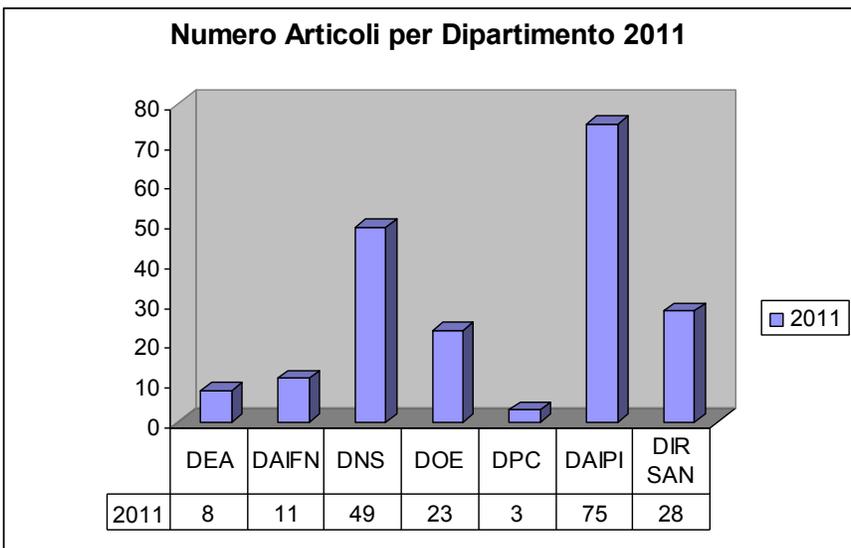
¹ I dati derivano dal censimento effettuato ai fini di costituire un'Anagrafe della Ricerca Biomedica, secondo le indicazioni dell'Università degli Studi di Firenze, sulla base dei dati trasmessi in modo individuale, con adesione volontaria, dal personale strutturato. Il valore dell'Impact Factor utilizzato è riferito all'anno 2010, con la sola eccezione delle riviste che hanno ottenuto un Impact Factor per la prima volta per l'anno 2011 (in questo caso il valore è riferito all'anno 2011).

² Le abbreviazioni utilizzate: DEA – DAI Emergenza Accettazione e Area Critica, DAIFN – DAI Medico Chirurgico Feto-Neonatale, DNS – DAI Neuroscienze, DOE – DAI Oncoematologia, DPC – DAI Pediatria Chirurgica, DAIFI – DAI Pediatria Internistica, DIR SAN – Area Direzione Sanitaria.

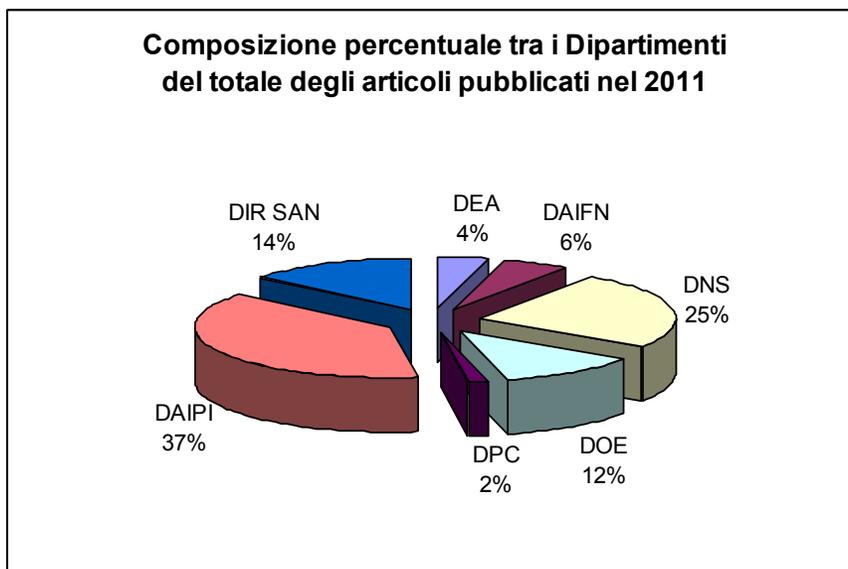
Il grafico riporta la suddivisione percentuale tra i Dipartimenti del totale dell'Impact Factor cumulado nel 2011:



Il contributo dei singoli Dipartimenti sulla base del numero degli Articoli pubblicati nel 2011 è il seguente:



Il grafico riporta la suddivisione percentuale tra i Dipartimenti del totale degli articoli pubblicati nell'anno 2011:



Di seguito si riporta l'elenco delle domande di brevetto di cui l'AOU Meyer è risultata titolare o co-titolare in data 31/12/2011:

- Domanda di brevetto europeo dal titolo "Method for streptococcus pneumoniae diagnosis and serotyping" (numero EP20090173437), depositata il 19/10/2009, estesa in PCT con domanda di brevetto internazionale (numero WO2011048104), inventori Chiara Azzari, Maria Moriondo e Massimo Resti. La domanda di brevetto è attualmente in fase nazionale europea (Italia, Francia, Germania, Inghilterra, Spagna) e in fase nazionale in India, (numero fase nazionale europea: EP 10 774 167.0, numero fase nazionale India: 937/MUMNP/2012);
- Domanda di brevetto italiano dal titolo "Method and kit for determining metabolites on dried blood spot sample" (numero FI2009A000272), depositata il 23/12/2009, estesa in PCT con domanda di brevetto internazionale (numero WO2011076859), inventori Giancarlo la Marca, Chiara Azzari e Massimo Resti. La domanda di brevetto è attualmente in fase nazionale europea (numero EP 2517016) e in fase nazionale USA (numero: US 2012273671);
- Domanda di brevetto USA dal titolo "Detecting Succinylacetone" (numero US2008274563), depositata il 04/05/2007, estesa in PCT con

domanda di brevetto è internazionale (numero WO2008US62694), inventori Blas Cerda [US]; Alex Cherkasskiy [US]; Yijun Li [US], Giancarlo La Marca (AOU Meyer). La domanda di brevetto è attualmente concessa negli USA (numero brevetto concesso USA: US8278116), in Europa (numero brevetto concesso Europa: EP2155185) ed estesa in fase nazionale in Canada (numero CA2686202), Cina (numero CN101742995), Australia (numero AU2008247428), Brasile (numero PI 0811536-2);

- Domanda di brevetto italiano dal titolo “Method for Detecting and Analyzing Pathogens in a Sample” (numero MI2007A001410), depositata il 13/07/2007, estesa in PCT con domanda di brevetto internazionale (numero WO2009024844), inventori Chiara Azzari, Massimo Resti, Maria Moriondo. La domanda di brevetto è attualmente estesa in fasi nazionali statunitense (numero US2010167272), giapponese (numero JP2010532987) ed italiana (numero IT2007MI01410).

LA VALUTAZIONE DEL COMITATO SCIENTIFICO INTERNAZIONALE

L'Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer sin dal 2009 ha un suo Comitato Scientifico Internazionale (CSI), organo indipendente a cui affida la valutazione sistematica delle attività di ricerca scientifica. Il CSI è stato recentemente rinnovato ed è composto dal Prof. Lorenzo Moretta (Presidente) e da Prof. Alan W. Flake (Philadelphia), Prof. Luigi Daniele Notarangelo (Boston), Prof. Giuseppe Pantaleo (Losanna).

Le valutazioni emerse a seguito dell'ultima "site visit" (svoltasi nel settembre 2012) permettono di monitorare i progressi ottenuti nel corso dell'ultimo anno e forniscono un quadro d'insieme sullo stato della ricerca scientifica presso il Meyer, anche in termini di raccomandazioni per sostenere ulteriormente lo sviluppo delle attività e di suggerimenti relativamente alle criticità individuate

Di seguito si riporta il testo della Relazione predisposta dal CSI al termine della "site visit".

La quarta "site visit" del Comitato Scientifico Internazionale (CSI) presso l'Azienda Ospedaliero-Universitaria Meyer, che rappresenta la prima visita dell'organo rinnovato, si è svolta nei giorni 17-18 settembre 2012. La visita è iniziata con un incontro con il Direttore Generale, Dr. Tommaso Langiano, che ha illustrato il programma della visita e alcuni aspetti critici, inclusi: a) aspetti di budget collegati alla situazione finanziaria del Sistema Sanitario Toscano che ha comportato anche che i fondi raccolti dalla Fondazione dell'Ospedale Pediatrico Meyer siano stati usati anche per supportare il budget dell'ospedale e per aumentare l'eccellenza nella cura dei pazienti; b) mancanza di spazi interni adeguati per la ricerca e – in collegamento a esso – la situazione della 'clean room' per la manipolazione di tessuti ossei e la lavorazione delle cellule staminali. Si tratta di una importante infrastruttura, la cui costruzione è stata completata e che è perfettamente attrezzata con apparecchiature di alta tecnologia, ma i permessi per il suo utilizzo sono ancora in sospenso per ritardi burocratici. Il Dr. Langiano ha informato il CSI di una serie di incontri organizzati regolarmente, incluso il seminario 'Ricerca e Clini-

ca' (con circa 50-75 partecipanti), e di importanti iniziative con lo scopo di migliorare la Gestione del Rischio Clinico. Il Dr. Langiano ha anche riportato l'interesse di acquisire un nuovo apparato per la next generation sequencing, al miglior servizio dei progetti di ricerca dell'Ospedale.

La visita è proseguita con gli incontri programmati con 1) il Dr. Lorenzo Genitori, Coordinatore Scientifico del Meyer; 2) i Direttori di Dipartimento; 3) i Ricercatori 'Top Ten' (selezionati sulla base dell'H-Index). Durante la seconda giornata, il CSI ha incontrato i ricercatori appartenenti al gruppo di progetto 'Giovani Ricercatori' e i candidati della selezione della seconda edizione dello stesso programma aziendale, per individuare i 10 progetti migliori da finanziare.

L'impressione generale (supportata anche dai dati scientimetrici) è stata di un miglioramento costante nella qualità delle attività scientifiche, in particolare nelle aree della Neurogenetica, della Nefrologia molecolare e cellulare e dell'Allergologia e dell'Immunologia Pediatrica.

Il CSI è rimasto particolarmente colpito dall'alta qualità degli studi realizzati dai Ricercatori "Top Ten" e dai ricercatori del gruppo di progetto 'Giovani Ricercatori'.

Il CSI ha incontrato anche gli oltre 40 candidati della seconda edizione del programma 'Giovani Ricercatori' con il mandato di identificare, anche tramite un colloquio individuale, i 10 progetti migliori presentati per il finanziamento. Numerosi progetti sono risultati interessanti, fattibili e innovativi. Il CSI ha fatto anche osservazioni utili per superare alcune difficoltà organizzative di questa sessione della site visit per un'eventuale futura ripetizione della stessa.

L'impressione emersa dalle due giornate della site visit è stata molto positiva. In particolare, è stato possibile constatare i seguenti fatti:

- Sono stati effettuati negli ultimi anni notevoli progressi nello sviluppo della ricerca, sotto la guida del Dr. Langiano, anche attraverso un cambiamento culturale dell'Ospedale che si sta trasformando in una istituzione ad elevata produttività scientifica;
- Nell'ambito dell'Ospedale ormai si sono consolidati diversi centri di ricerca di eccellente valore;
- Le relazioni presentate circa lo stato di sviluppo dei progetti di ricerca del primo gruppo dei 'Giovani Ricercatori' sono state imponenti e dimostrano che si tratta di un investimento con un ottimo ritorno;
- La numerosità delle candidature per il secondo programma per i giovani ricercatori ed il loro entusiasmo costituiscono segnali molto importanti;
- Il supporto alla ricerca da parte della Fondazione Meyer costituisce una opportunità prestigiosa;
- È stato fatto un grande sforzo per sviluppare un coordinamento delle attività di ricerca sotto la direzione del Dr. Langiano e il Dr. Geni-

tori con iniziative incluse: a) un seminario mensile su attività cliniche e di ricerca, b) la Giornata della Ricerca e c) il progetto ‘Giovani Ricercatori’. Queste iniziative sono di grande importanza e devono essere fortemente sostenute.

Il CSI ha anche evidenziato alcune criticità e aree di miglioramento. In particolare:

- La necessità di sviluppare un’infrastruttura per condurre i trial clinici;
- Lo sviluppo di una “policy” per l’identificazione, la piena utilizzazione, la condivisione delle tecnologie più importanti, innovative e costose;
- L’ulteriore sviluppo di spazi per la ricerca all’interno dell’Ospedale, ma anche l’utilizzo della “clean room”;
- La necessità di facilitare la comunicazione tra i vari Dipartimenti e gruppi di ricerca. In particolare, il CSI ha notato la sovrapposizione tra progetti illustrati da ricercatori appartenenti a Dipartimenti diversi. Questo fa supporre che non ci sia abbastanza comunicazione tra i ricercatori. Forse una giornata dedicata alla ricerca, dove i ricercatori dell’intero Ospedale potrebbero illustrare i loro studi tramite presentazioni brevi o poster, aiuterebbe a disseminare le informazioni sulle attività di ricerca in corso.

In conclusione, il Comitato Scientifico Internazionale è stato molto positivamente colpito dalla continua crescita di interesse e della produzione sia della ricerca clinica che di base presso l’Azienda Ospedaliero-Universitaria Meyer. Il CSI si complimenta con il Dr. Langiano per le numerose importanti iniziative che sono state realizzate per supportare le attività di ricerca.

LE LINEE DI RICERCA CLASSIFICATE PER DIPARTIMENTO

dei Direttori DAI dell'AOU Meyer

In questo capitolo sono riportate le relazioni elaborate dai singoli Dipartimenti, al fine di evidenziare i principali risultati conseguiti, relativamente all'attività scientifica nel 2011, nonché le principali linee progettuali per il 2012.

DAI EMERGENZA ACCETTAZIONE ED AREA CRITICA

Direttore: Dr. Francesco Mannelli

Attività di ricerca svolta nel 2011

TRAUMA CENTER

Area progettuale 1: Cambiamento del modello assistenziale per i pazienti con Trauma

Linea di ricerca 1: Sviluppo del “Sistema Trauma” in Toscana.

Descrizione del processo attraverso il quale è stato possibile l'apertura del primo Trauma Center Pediatrico presso l'ospedale A. Meyer.

Stato della ricerca: Paper: Ban K, Mannelli F, Mooney D, Lazzeri S, Busso-
lin L, Barkin R, Messineo A, Masi S, Frassinetti M.: “Developing a Pediatric
Trauma System in Tuscany, Italy: A Case Study in Transformative Change”.

Publicato su *J Trauma* 2011 Nov;71(5):1442-6

Area progettuale 2: La prevenzione degli incidenti

Linea di ricerca 1: Implementazione del Programma di Prevenzione del Trauma a Firenze.

Osservazione sul mancato utilizzo dei sistemi di ritenzione in auto (cinture di sicurezza) e sul mancato uso dei caschi in bicicletta nel territorio toscano.

Stato della ricerca: Pronto per pubblicazione – da sottoporre a rivista internazionale.

Linea di ricerca 2: Impatto del programma di Prevenzione del Trauma Stradale nelle Scuole Elementari di Firenze.

Test pre e post colloqui effettuati dai bambini sulla prevenzione dei traumi; sondaggio agli insegnanti sul comportamento del personale.
Stato della ricerca: In corso di revisione da parte degli autori.

Area progettuale 3: Miglioramento dei percorsi assistenziali diagnostico terapeutici nei pazienti con patologia traumatica

Linea di ricerca 1: Analgo-sedazione procedurale con l'uso di sevoflurano da parte di pediatri dell'emergenza componenti del trauma team in presenza di un medico anestesista.

Ottimizzazione delle competenze medico/infermieristiche e delle risorse strutturali nell'assistenza di pazienti che necessitano di sedazione per procedure dolorose per trattamento patologia traumatica.

Stato della ricerca: Progetto non espletato per parere negativo del CEL.

Linea di ricerca 2: Allenarsi al coraggio.

Studio sull'approccio per la gestione dell'ansia e del dolore in pazienti di età pediatrica che dovranno essere sottoposti ad intervento chirurgico in sala operatoria patologia traumatica/ortopedica. Confronto di diversi approcci attraverso questionari strutturati.

Stato della ricerca: In corso analisi dei dati.

DEA

Area progettuale 1: Analisi del cambiamento del modello assistenziale per i pazienti che si presentano al PS dell'AOU pediatrico A. Meyer: introduzione del medico unico pediatra dell'emergenza (Single Provider Model of Emergency Medicine) nella gestione di tutti gli accessi al PS

Linea di ricerca 1: Analisi retrospettiva sugli esiti di pazienti pediatriche trattati presso il DEA dell'Ospedale Meyer da Medici d'Emergenza o da Chirurghi per specifiche patologie (dolore addominale acuto, trauma cranico, dolore testicolare).

Viene esaminato se il passaggio a "Single Provider Model of Emergency Medicine" ha determinato differenze nel percorso assistenziale dei pazienti attraverso l'analisi di 3 patologie (trauma cranico, dolore addominale e dolore testicolare). Vengono messi a confronto i percorsi assistenziali attraverso l'analisi di ritorni non programmati al PS e complicazioni dopo la dimissione da PS; l'utilizzo di consulenze e di indagini radiografiche; l'invio dei pazienti in sala operatoria.

Stato della ricerca: Paper: Crosby BJ, Mannelli F, Nisavic M, Passannante A, Cline DM, Gillespie C, Messineo A, Ban K. "The impact of implementing the single provider model of emergency medicine in a pediatric hospital: a retrospective cohort analysis".

Publicato su EMJ BMJ Online April 4, 2012.

Area progettuale 2: Miglioramento dei percorsi diagnostico terapeutici nei pazienti che si presentano al PS/DEA dell'AOU Meyer

Linea di ricerca 1: Capacità dell'ecografia in urgenza per la diagnosi di fratture craniche in età pediatrica in pazienti con trauma cranico minore. Sensibilità e specificità dell'ecografia nel diagnosticare le fratture craniche versus TC: analisi su una casistica di pazienti che si sono presentati al PS dell'AOU Meyer con trauma cranico minore.

Stato della ricerca: Paper: Parri N, Crosby BJ, Glass C, Mannelli F, Sforzi I, Schiavone R, Ban K.M. "Ability of Emergency ultrasonography to detect pediatric skull fractures: a prospective, blinded, observational evaluation". Pubblicato su J Emerg Med 2012 May 10.

Linea di ricerca 2: Evitare l'utilizzo a scopo diagnostico della TC in pazienti in età pediatrica con dolore addominale acuto di origine non traumatica. Vengono esaminati mediante intervista telefonica gli esiti dei percorsi assistenziali dei pazienti con dolore addominale acuto dimessi da PS senza intervento chirurgico per verificare la correttezza della diagnosi senza l'utilizzo della TC per uso diagnostico.

Stato della ricerca: raccolta dati e valutazione degli stessi, stesura del manoscritto.

Linea di ricerca 3: Implementazione dell'attività infermieristica sul trauma minore pediatrico.

Produzione di un manuale per la gestione dei presidi di immobilizzazione da parte di infermieri del PS per la traumatologia.

Stato della ricerca: testo completato e presentato in corso di pubblicazione.

Linea di ricerca 4: Implementazione di un protocollo di sedoanalgesia in Pronto Soccorso.

Viene descritto il percorso formativo per permettere ai pediatri dell'emergenza di gestire in PS sedo-analgesie a pazienti sottoposti a procedure dolorose in urgenza.

Stato della ricerca: Progetto esteso al 2012.

Linea di ricerca 5: Utilizzo dell'ecografia toracica al PS nella diagnostica in pazienti pediatriche con patologia delle basse vie respiratorie.

Viene studiato la sensibilità e la specificità della ecografia toracica versus radiografia tradizionale per diagnosticare patologie polmonari (brucopulmonite, pleurite, pneumotorace, versamento pleurici) in pazienti pediatriche giunti al PS dell'AOU Meyer.

Stato della ricerca: Approvato da CEL, progetto esteso al 2012, in corso di arruolamento della casistica.

Area progettuale 3: Studi collaborativi DEA

Linea di ricerca 1: Indagine sul mantenimento della pratica del lavaggio delle mani parte del personale di assistenza prima del contatto con il paziente nel PS dell'AOU Meyer.

Viene concluso uno studio iniziato insieme ad altre 4 unità operative ospedaliere dell'adulto sulla pratica del lavaggio delle mani prima del contatto con il paziente, indagando, dopo interventi correttivi per il miglioramento della pratica, il mantenimento dei risultati ottenuti dal personale di assistenza del PS AO Meyer.

Stato della ricerca: pubblicazione: P. di Martino, K Ban, A Bartoloni, K Fowler, S Saint, F Mannelli "Assessing the sustainability of hand hygiene adherence prior to patient contact in the emergency department: a 1-year postintervention evaluation" *Am J Infect Control* 2011;39:14-8.

Linea di ricerca 2: MEREAFaPS – Monitoraggio Epidemiologico di Reazioni ed Eventi Avversi a Farmaci in PS.

Studio Multicentrico con altri 4 PS toscani per monitorizzare le reazioni e gli eventi avversi legati all'utilizzo di farmaci in pazienti che si presentano al PS dell'AOU Meyer. Capifila dello studio: Prof. Blandizzi – Università di Pisa. Per Firenze: Prof. Mugelli – Farmacologia Università di Firenze.

Stato della ricerca: studio tuttora in corso, esteso al 2012.

Linea di ricerca 3: Sorveglianza della sicurezza di farmaci e vaccini in pediatria.

Studio multicentrico coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità con l'obiettivo di stimare il rischio di ospedalizzazione associato alla assunzione di farmaci e/o vaccini per le seguenti patologie: piastrinopenie; lesioni esofago-gastroduodenali; problemi neurologici; malattie muco-cutanee non infettive e vasculiti e di descrivere la frequenza di ospedalizzazione per condizioni diverse da quelle elencate e che sono ritenute sospette reazioni avverse a farmaci e/o vaccini.

Stato della ricerca: studio in corso e confermato per il 2012, ha portato per il momento alla pubblicazione del lavoro: "Efficacy and safety of the pandemic A-H1N1 vaccine in children: a hospital based study in Italy" (Multicenter study group for drug and vaccine safety in children) pubblicato su *BMJ Open* 2011;2:e000167.

Linea di ricerca 4: Studio sulla efficacia dell'ondansetron e del domperidone nel trattamento sintomatico del vomito in bambini con gastroenterite acuta. Studio multicentrico coordinato dal dottor Marchetti dell'IRCSS Burlo Garofano di Trieste per valutare con uno studio randomizzato controllato a doppio cieco l'efficacia dell'ondansetron vs domperidone nel trattamento sintomatico del vomito in bambini con GE acuta.

Stato della ricerca: Approvato dal comitato etico in corso arruolamento dei pazienti, da completare nel 2012.

Già pubblicato il protocollo di studio su *BMC Pediatrics* 2011, 11-15 "Ondansetron versus domperidone for symptomatic treatment of vomiting in acute gastroenteritis in children: multicenter randomized controlled study".

Area progettuale 4: Case reports di pazienti assistiti al DEA: Descrizione su riviste internazionali di casi clinici hanno avuto accesso al DEA AOU Meyer

Linea di ricerca 1: Grave rhabdmiolisi con miocardite in un bambino di 2 anni.

Stato della ricerca: paper Bechi F., Collini S., Lasagni D., Resti M., Mannelli F.

“Severe Rhabdomyolysis wuth myocarditis in a 2-year-old child” *Pediatr Emerg Care* 2011 Apr;27(4): 309-11.

Area progettuale 5: Simulazione DEA/Trauma Center/Sala Operatoria

La simulazione ha un impatto positivo sul piano assistenziale, in particolare diminuisce il rischio di apprendimento sul paziente, fornisce un metodo di insegnamento sui processi assistenziali ed aiuta la cultura del lavoro in equipe e la collaborazione tra gli operatori sanitari.

Inoltre la simulazione svolta nei luoghi di lavoro (simulazione in situ) permette di testare l'ambiente in cui si assistono i pazienti fornendo elementi utili per un miglioramento organizzativo e tecnologico anche in funzione della riduzione del rischio clinico. La ricerca applicata alla simulazione ha anche il compito di confermare la reale efficacia del metodo nel trasferire l'apprendimento acquisito con la simulazione sul campo clinico.

Linea di ricerca 1: Descrizione delle attività svolte dal Programma di Simulazione in PS e Trauma Center

Descrizione del percorso compiuto per arrivare alla strutturazione di un programma di Simulazione nell'ospedale Meyer con indicazione dei corsi svolti e dei risultati ottenuti.

Stato della ricerca: manoscritto in corso di stesura.

Linea di ricerca 2: Nuova metodologia organizzativa della sala rossa al Pronto Soccorso.

Descrizione del processo attraverso il quale le simulazioni in situ hanno permesso di progettare ed implementare la ristrutturazione della sala rossa del DEA al fine di renderla più adatta all'assistenza intensiva dei pazienti che arrivano al DEA con patologia d' emergenza.

Stato della ricerca: manoscritto in corso di stesura.

Linea di ricerca 3: Segnalazioni rischio clinico durante le simulazioni.

La simulazione svolta nei luoghi di lavoro (simulazione in situ) permette di testare l'ambiente in cui si assistono i pazienti fornendo elementi utili per un miglioramento organizzativo e tecnologico anche in funzione della riduzione del rischio clinico. Vengono descritti i risultati ottenuti dall'introduzione di “Incident reporting” durante le simulazioni in situ.

Stato della ricerca: manoscritto in corso di stesura.

ENDOSCOPIA RESPIRATORIA

Area progettuale 1: Studi collaborativi Endoscopia Respiratoria

Linea di ricerca 1: Utilizzo di collagene di sottomucosa di connettivo suino (CORMATRIX ECM) e bovino (TUTOPATCH) nelle plastiche di ampliamento laringotracheale ai fini di valutare la ricostituzione di tessuto cartilagineo dopo innesto.

L'utilizzo di questa metodica permetterebbe di evitare il prelievo di cartilagine costale riducendo i rischi di ulteriore morbidity legati alla procedura chirurgica.

Responsabile: Dr. Mirabile

Stato della ricerca: Paper: Mirabile L, Serio P, Baggi R, Couloigner V. "Endoscopic anterior cricoid split and balloon dilatation in pediatric subglottic stenosis".

International Journal of Pediatric ORL; Novembre 2010.

Linea di ricerca 2: Tracheal team

Costituzione di team multidisciplinare per la gestione di bambini affetti da patologia tracheale congenita/acquisita con lo scopo di ottimizzarne la gestione riducendone morbidity e mortalità.

Responsabile Dr. Mirabile.

Stato della ricerca:

Linea di ricerca 3: MRGE

Valutazione dei segni endoscopici del reflusso gastroesofageo.

Responsabile: Dr. Mirabile Lorenzo, Cesare Greco, Paola Serio.

Stato della ricerca: Analisi dei dati in corso.

RIANIMAZIONE PEDIATRICA

Area progettuale 1: Riduzione delle infezioni in Terapia Intensiva Pediatrica

Linea di ricerca 1: Utilizzo scheda valutazione CVC.

Validazione protocollo medico-infermieristico di inserzione-gestione del cateterismo venoso centrale in PICU allo scopo di ridurre l'incidenza delle infezioni CVC correlate.

Responsabile Dr. Fognani G, Prunecchi S.

Stato della ricerca: Analisi dei dati in corso.

Area progettuale 2: Diagnosi precoce Insufficienza Renale Acuta

Linea di ricerca 1: Validazione biomarker NGAL tramite prelievo su siero nella popolazione pediatrica per la diagnosi delle fasi precoci dell'insufficienza renale acuta.

L'utilizzo di questa metodica permetterebbe di individuare lo sviluppo di danno renale prima del movimento di creatinina e azotemia, consentendo l'applicazione di manovre terapeutiche adeguate riducendo morbidity e mortalità connesse a tale complicità.

Responsabile: Dr. Meleleo.

Stato della ricerca: Progetto esteso al 2012.

Area progettuale 3: Impatto valutazione ecografica in Terapia Intensiva Pediatrica

Linea di ricerca 1: Ecografia polmonare: validazione dei reperti ecografici vs imaging radiologia tradizionale nella diagnosi e nel monitoraggio delle polmoniti.

Validare la sensibilità e la specificità degli ultrasuoni nella diagnosi/monitoraggio degli addensamenti broncopolmonari vs l'imaging di radiologia tradizionale allo scopo di ridurre il rischio per i bambini ricoverati in PICU ai danni dall'esposizione a radiazioni ionizzanti.

Responsabile: Dr. Melosi, Pardini.

Stato della ricerca: Progetto esteso al 2012.

Linea di ricerca 2: Valutazione dell'entità del versamento pleurico e dell'indicazione al drenaggio attraverso metodica ecografica in PICU.

L'utilizzo routinario di questa metodica permetterebbe una fine quantificazione dell'entità del versamento pleurico. Inoltre l'inserimento ecoguidato del drenaggio toracico permetterebbe di ridurre le complicanze legate alla metodica.

Responsabile: Dr. Melosi, L'Erario.

Stato della ricerca: Progetto esteso al 2012.

Linea di ricerca 3: Reclutamento polmonare eco guidato in PICU.

Valutazione del reclutamento polmonare in PICU attraverso metodica ecografica confrontata con le metodiche standard.

Responsabile Dr. Melosi, Cecchi.

Stato della ricerca: Progetto esteso al 2012.

Linea di ricerca 4: Valutazione ecografica della motilità diaframmatica in pazienti con paralisi/paresi congenita o acquisita.

Valutazione della motilità diaframmatica nel paziente ricoverato in PICU attraverso metodica ecografica bedside, confrontata con le metodiche radiologiche standard, con lo scopo di ottimizzare la diagnosi e ridurre l'esposizione dei pazienti alle radiazioni ionizzanti.

Responsabile Dr. Melosi.

Stato della ricerca: Progetto momentaneamente sospeso.

Linea di ricerca 5: Ruolo dell'ecografia polmonare nella valutazione dell'ALI/ARDS e dell'edema polmonare cardiogeno.

Valutazione della possibilità di monitorare la componente interstizio-parenchimale polmonare dell'ALI/ARDS e della componente interstiziale dell'edema polmonare cardiogeno con gli ultrasuoni, con lo scopo di ottimizzare il trattamento e ridurre l'esposizione dei pazienti alle radiazioni ionizzanti.

Responsabile Dr. Melosi.

Stato della ricerca: progetto esteso al 2012.

Linea di ricerca 7: Ecografia polmonare bedside in PICU: le Sindromi Ecografiche.

Validazione della identificazione ecografica delle patologie pleuriche e parenchimali polmonari confrontata con la diagnosi attraverso metodiche di imaging tradizionale.

Responsabile Dr. Melosi.

Stato della ricerca: Progetto esteso al 2012.

Area progettuale 4: Monitoraggio emodinamico

Linea di ricerca 1: Confronto tra valutazione dei volumi polmonari mediante termo diluizione transpolmonare e metodiche ecografiche.

Validazione di metodiche per il monitoraggio emodinamico in ambito intensivo pediatrico.

Responsabile: Dr. Melosi, Giugni, Calamandrei.

Stato della ricerca: Progetto momentaneamente sospeso.

Area progettuale 5: Neuromonitoraggio

Linea di ricerca 1: Correlazione tra il diametro del nervo ottico misurato con metodica ecografica e la PIC misurata con metodica tradizionale.

Validazione di metodiche per il neuro monitoraggio in ambito intensivo pediatrico.

Responsabile: Dr. Melosi, Cecchi, Rossetti, B. Spacca.

Stato della ricerca: progetto esteso al 2012.

Area progettuale 6: Controllo del dolore e riduzione delle sindromi astinenziali in Rianimazione Pediatrica

Linea di ricerca 1: Il metadone nella prevenzione delle crisi astinenziali da oppiacei.

Valutazione della prevenzione e del controllo delle crisi astinenziali da oppiacei mediante l'impiego del metadone al fine di ridurre la morbilità ed i tempi di degenza in terapia intensiva del paziente critico.

Lo studio si avvalerà dell'impiego della scala di valutazione dei sintomi astinenziali Withdrawal Assessment Tool 1 (WAT-1).

Responsabili: Dr.ssa L'Erario, Dr.ssa Rizzo.

Stato della ricerca: progetto momentaneamente sospeso.

Linea di ricerca 2: Validazione della scala WAT-1 come metodo per la valutazione della astinenza da sospensione di oppiacei.

Ad oggi non esistono metodi validati per la valutazione della insorgenza di sintomi astinenziali in ambito pediatrico. La Withdrawal Assessment Tool-1 per la sua elevata sensibilità e specificità sembrerebbe essere un metodo di valutazione promettente. Tale progetto ha, pertanto, lo scopo di valutarne la attendibilità.

Responsabili: Dr.ssa L'Erario, Dr.ssa Rizzo.

Stato della ricerca: progetto momentaneamente sospeso.

Linea di ricerca 3: Gestione del dolore perioperatorio nel bambino ustionato in trattamento con metadone.

Valutare la necessità di analgesici rescue nell'immediato perioperatorio nel paziente ustionato in trattamento con metadone.

Responsabili: Dr.ssa L'Erario, Dr.ssa Rizzo.

Stato della ricerca: progetto momentaneamente sospeso.

Area progettuale 7: Neuroranimazione

Linea di ricerca 1: Valutazione retrospettiva di casi di stato di male refrattario convulsivo trattati con ketamina e.v.

Analisi retrospettiva dei dati clinici ed elettroencefalografici di 5 casi di stato di male refrattario convulsivo trattati con ketamina e.v. dopo l'inefficacia del protocollo terapeutico internazionale.

Responsabili: Dr.ssa L'Erario, Dr.ssa Costanza Cecchi, Dr.ssa Rosati.

Stato della ricerca: dati pubblicati nell'articolo "Efficacy and safety of ketamine in refractory status epilepticus in children" Neurology, in press.

Linea di ricerca 2: Studio prospettico sull'efficacia della ketamina e.v. nel trattamento dello stato di male epilettico refrattario, convulsivo e non convulsivo.

Attualmente le linee guida del trattamento dello stato di male epilettico refrattario prevedono il ricorso al coma barbiturico e all'infusione di propofol dopo l'insuccesso di terapia con benzodiazepina, dintoina e/o acido valproico. Entrambi i trattamenti presentano importanti effetti collaterali, che sono, invece, modesti nell'uso della ketamina. Tale progetto di ricerca ha l'obiettivo di valutare l'efficacia e la sicurezza dell'impiego della ketamina come primo trattamento dello stato di male epilettico refrattario.

Responsabili: Dr.ssa L'Erario, Dr.ssa Costanza Cecchi, Dr.ssa Rosati.

Stato della ricerca: progetto esteso al 2012.

Area progettuale 8: Rianimazione Aperta

Linea di ricerca 1: L'esperienza della rianimazione aperta a distanza di un anno dal suo inizio: il punto di vista degli operatori e dei genitori dei piccoli pazienti.

Negli ultimi anni

Lo studio analizza con questionari anonimi l'esperienza dell'apertura del reparto per dodici ore continuative diurne all'accesso dei genitori, testando il parere degli operatori sanitari e dei genitori ad un anno dall'inizio. Lo scopo è di individuare le difficoltà incontrate e vagliare le possibili soluzioni, nell'idea di valorizzare l'umanizzazione delle cure intensive in area critica.

Responsabili: Tanganelli, Bondi, Giugni, Olmi.

Stato della ricerca: Progetto esteso al 2012.

Area progettuale 9: Transplants organ procurement management

Linea di ricerca 1: Specificità e problematiche del transplants organ procurement management in ambito pediatrico: review dell'organizzazione.

Lo studio valuta le problematiche specifiche dell'attività di "procura degli

organi e tessuti per il trapianto in ambito pediatrico” e analizza retrospettivamente la casistica del nostro ospedale.

Responsabili: Giugni, Cecchi, Masini, Abarca.

Stato della ricerca: Progetto esteso al 2012.

SALA OPERATORIA

Area progettuale 1: Anestesia loco regionale

Linea di ricerca 1: Valutazione dell'efficacia della clonidina come farmaco adiuvante nei blocchi nervosi periferici. Valutazione dell'efficacia della clonidina impiegata a dosi di 1 o 2mg/Kg (in associazione all'anestetico locale) nel prolungamento della durata del blocco nervoso periferico confrontata con l'impiego del solo anestetico locale.

Responsabile: Dr. Leonardo Bussolin, Silvia Cianferoni, Valentina Simone, Paolo Rufini, Francesca Rossetti.

Stato della ricerca: Progetto esteso al 2012.

Area progettuale 2: Impiego dell'ecografia in sala operatoria

Linea di ricerca 1: Valutazione ecografica dell'intubazione tracheale.

Valutazione della corretta posizione del tubo endotracheale con una scansione ecografica locale, con particolare riferimento ai pazienti in età neonatale nei quali la sola auscultazione toracica potrebbe risultare fuorviante, in particolare nelle situazioni al limite con l'intubazione bronchiale.

Responsabile: Dr. Francesca Rossetti, Francesca Melosi, Leonardo Bussolin.

Stato della ricerca: Progetto esteso al 2012.

Linea di ricerca 2: valutazione ecografica dello spazio sottopubico.

Valutazione ecografica dello spazio sottopubico durante l'esecuzione del blocco di Dalens, con particolare riferimento alla rilevazione della mancata diffusione bilaterale dell'anestetico locale dovuta alla presenza di un setto membranoso locale.

Responsabile: Dr. Domenico Albino, Francesca Rossetti, Leonardo Bussolin.

Stato della ricerca: Progetto esteso al 2012.

Area progettuale 3: Sviluppo della metodica ECG nel rilevare la corretta posizione della punta dei cateteri venosi centrali in pediatria

Linea di ricerca 1: Studio multicentrico per la validazione del metodo elettrocardiografico nel posizionamento degli accessi venosi centrali in pediatria.

L'impiego dell'ECG intracavitario è una metodica di controllo intra-operatorio della corretta posizione della punta del catetere venoso centrale che, nell'adulto, sta sostituendosi al controllo standard post-operatorio con RX torace. L'impiego di questa metodica permette di valutare, momento per momento, se il catetere sta prendendo la giusta direzione verso l'atrio, eliminando quindi l'eventuale necessità di ripetere di nuovo una seconda manovra invasiva di riposizionamento nel caso che l'RX torace dimostri un mal posizionamento.

Lo scopo di questo studio è valutare fattibilità, sicurezza ed accuratezza della metodica nel paziente pediatrico.

I risultati dello studio in oggetto ci permetteranno di capire se questa metodica può sostituirsi al controllo standard post-operatorio della punta del catetere venoso centrale con RX torace, riducendo così la radioesposizione del paziente e del personale.

Responsabile: Dott.ssa Francesca Rossetti.

Stato della ricerca: Progetto esteso al 2012.

Area progettuale 4: Anestesia durante procedure di emodinamica ed elettrofisiologia interventistiche

Lo studio confronta due diverse tecniche anestesiolgiche (TIVA e Anestesia inalatoria) in pazienti pediatriche sottoposti a procedure interventistiche di emodinamica ed elettrofisiologia.

Si analizzano le differenze ed i vantaggi in termini di stabilità emodinamica, complicanze intra e postoperatorie e lunghezza della degenza.

Responsabile Dr. Giugni, Dr. Cecchi, Dr. Cazzaniga.

Stato della ricerca: Progetto esteso al 2012.

Programma di ricerca per il 2012

TRAUMA CENTER

Area progettuale 1: Valutazione di impatto del Trauma Center pediatrico: analisi indici di qualità (splenectomia) dal 2009 al 2012

Linea di ricerca 1: Analisi dati epidemiologici con ricerca degli interventi di splenectomia post traumatica effettuati in pazienti di età 0-14 negli anni 2009-2012 e paragonati con gli anni precedenti.

Risultati attesi. Il trattamento del paziente pediatrico in un trauma center pediatrico dedicato porta ad una migliore gestione e ad un trattamento più conservativo delle lesioni post traumatiche.

Stato della ricerca: preparazione protocollo di studio per collaborazione con epidemiologi della AOU Meyer.

Area progettuale 2: La prevenzione degli incidenti

Linea di ricerca 1: Progetto Tutor della Salute, prevenzione incidenti in strada e in bicicletta.

Stato della ricerca: In collaborazione con la ASL 10 SS Educazione alla Salute e con la Regione Toscana, in previsione dei mondiali di ciclismo (Toscana 2013) è in via di sviluppo un progetto di prevenzione nelle scuole primarie e nella scuola dell'infanzia per la diffusione di informazioni sull'importanza dell'uso del casco in bicicletta e dei dispositivi di sicurezza in auto (seggiolini, rialzi e cinture di sicurezza). Circa 6000 studenti del III anno della scuola superiore della Regione Toscana verranno formati da personale sanitario e non nelle varie province Toscane sul corretto uso dei

suddetti dispositivi di sicurezza. A loro volta i ragazzi formati (Tutor della Salute) formeranno un totale di circa 20.000 bambini della scuola primaria e dell'infanzia.

Risultati attesi. Al termine dell'intervento verrà verificato con opportune metodiche se l'informazione fornita venga mantenuta nel tempo e se i risultati capace di modificare i comportamenti dei singoli: misura dell'efficacia dell'intervento. La misura potrà consentire l'ulteriore sviluppo di altri interventi di prevenzione sulla popolazione pediatrica riguardo la sicurezza in auto e in bicicletta.

DEA

Area progettuale 1: Miglioramento dei percorsi diagnostico terapeutici nei pazienti che si presentano al PS/DEA dell'AOU Meyer

Linea di ricerca 1: Ruolo dell'ecografia del cranio per la diagnostica di fratture nel paziente di età <2 anni con trauma cranico.

Alla luce dei risultati ottenuti con il precedente lavoro pubblicato su analoga tematica è stato promosso uno studio osservazionale prospettico multicentrico internazionale volto a rilevare il ruolo dell'ecografia per la diagnosi di frattura cranica in pazienti con traumatismo cranico. Il protocollo di studio è particolarmente rivolto a pazienti di età <2 anni.

Stato del progetto: approvato dal CEL e dai C.E. dei centri satellite. In corso arruolamento. Risultati attesi: è evidente che la maggior parte dei pazienti di età <2 anni con trauma cranico e frattura lineare non presentano lesioni intracraniche o presentano lesioni minime non necessitanti trattamento. La diagnostica ecografica di frattura comporterebbe un risparmio dell'utilizzo di esami radiografici (TC e/o RX) nella popolazione di pazienti definiti a medio rischio di lesione intracranica in una fascia di età in cui risultano maggiormente a rischio di malignità da radioesposizione.

Linea di ricerca 2: Utilizzo dell'ecografia toracica al PS nella diagnostica in pazienti pediatriche con patologia delle basse vie respiratorie.

Stato della ricerca: È stato eseguito arruolamento non consecutivo dei pazienti. Al momento disponibile un campione di circa 100 pazienti analizzati e comparati con RX. Prosegue arruolamento.

Risultati attesi: l'ecografia del torace ha sensibilità e specificità tali da consentire la diagnosi di patologia infettiva polmonare determinando un risparmio dell'utilizzo di radiografie toraciche, migliorando l'assistenza del paziente in Pronto Soccorso, razionalizzando l'utilizzo delle risorse.

Linea di ricerca 3: Implementazione del percorso di sedo-analgesia procedurale in Pronto Soccorso presentato nel 2011

Risultati attesi: diffusione delle capacità tecniche al personale medico e infermieristico del DEA per eseguire una sedazione/analgesia in sicurezza in pazienti afferenti al DEA che necessitino di eseguire procedure dolorose applicando e implementando le linee guida AAP 1992 e ACEP 2001.

Linea di ricerca 4: Sperimentazione di sedoanalgesia mediante la somministrazione di farmaci per vie di somministrazione alternative.

Stato della ricerca: Si tratta di uno studio multicentrico farmacologico prospettico il cui protocollo di arruolamento è in fase di redazione.

Risultati attesi: il più facile accesso e la più rapida somministrazione di farmaci analgesici/sedativi consente di ridurre il tempo di esecuzione della procedura e di conseguenza la necessità di ricovero con riduzione dell'impatto sul paziente. L'utilizzo di vie alternative a quella endoveosa/intramuscolare, riduce il dolore del paziente in modo analogo alla somministrazione tradizionale, riduce il discomfort del paziente e risulta più economico.

Linea di ricerca 5: implementazione del percorso diagnostico assistenziale del paziente con trauma cranico minore in pronto soccorso.

Stato della ricerca: Analisi di dati retrospettivi circa la gestione di tale patologia da parte del vecchio modello di Pronto Soccorso, rispetto al nuovo modello di medico unico. È stato variato il target del manoscritto in corso di redazione sulla base di nuovi dati emersi dalla letteratura. Previsto l'invio a rivista peer review entro la fine dell'anno.

Linea di ricerca 6: Analisi epidemiologica, di diagnosi, trattamento e outcome di pazienti con trauma cranico minore negli anni 2004-2012.

Stato della ricerca: Prevista presentazione protocollo di studio al CEL entro fine anno. Risultati attesi: miglioramento del percorso diagnostico assistenziale del paziente con trauma cranico minore.

Area progettuale 2: Simulazione DEA/Trauma Center/Sala Operatoria

La simulazione ha un impatto positivo sul piano assistenziale, in particolare diminuisce il rischio di apprendimento sul paziente, fornisce un metodo di insegnamento sui processi assistenziali ed aiuta la cultura del lavoro in equipe e la collaborazione tra gli operatori sanitari.

Inoltre la simulazione svolta nei luoghi di lavoro (simulazione in situ) permette di testare l'ambiente in cui si assistono i pazienti fornendo elementi utili per un miglioramento organizzativo e tecnologico anche in funzione della riduzione del rischio clinico. La ricerca applicata alla simulazione ha anche il compito di confermare la reale efficacia del metodo nel trasferire l'apprendimento acquisito con la simulazione sul campo clinico.

Tutta l'attività di simulazione svolta nel 2011 e non completata viene continuata nel 2012.

ENDOSCOPIA RESPIRATORIA

Area progettuale 1: Studi collaborativi Endoscopia Respiratoria

Inserimento di patch di collagene di sottomucosa suina nella trachea di lagomorfo per valutazione di: genesi di cartilagine dal patch di collagene inserito tempi di rigenerazione della cartilagine stessa Stato avanzamento

lavori: sacrificati tutti gli animali, a 2 dei quali non è ancora stata prelevata la trachea. In attesa del riscontro istologico sulle trachee già prelevate ed inviate in anatomia patologica.

Responsabile: Dr. Mirabile.

RIANIMAZIONE PEDIATRICA

Area progettuale 1: Diagnosi precoce Insufficienza Renale Acuta

Linea di ricerca 1: Validazione biomarker NGAL tramite prelievo su siero nella popolazione pediatrica per la diagnosi delle fasi precoci dell'insufficienza renale acuta.

Responsabile: Dr. Giugni, Melosi.

Stato della ricerca: Arruolamento pazienti incorso.

Risultati attesi: L'utilizzo di questa metodica permetterebbe di individuare lo sviluppo di danno renale prima del movimento di creatinina e azotemia, consentendo l'applicazione di manovre terapeutiche adeguate riducendo morbilità e mortalità connesse a tale complicanza.

Area progettuale 2: Impatto valutazione ecografica in Terapia Intensiva Pediatrica

Linea di ricerca 1: Ecografia polmonare: validazione dei reperti ecografici vs imaging radiologia tradizionale nella diagnosi e nel monitoraggio delle polmoniti.

Responsabile: Dr. Melosi

Stato della ricerca: Arruolamento pazienti in corso.

Risultati attesi: validare la sensibilità e la specificità degli ultrasuoni nella diagnosi/monitoraggio degli addensamenti broncnpneumonici vs l'imaging di radiologia tradizionale allo scopo di ridurre il rischio per i bambini ricoverati in PICU ai danni dall'esposizione a radiazioni ionizzanti.

Linea di ricerca 2: Valutazione dell'entità del versamento pleurico e dell'indicazione al drenaggio attraverso metodica ecografica in PICU.

L'utilizzo routinario di questa metodica permetterebbe una fine quantificazione dell'entità del versamento pleurico. Inoltre l'inserimento eco guidato del drenaggio toracico permetterebbe di ridurre le complicanze legate alla metodica.

Responsabile: Dr. Melosi, L'Erario.

Stato della ricerca: Arruolamento pazienti in corso.

Risultati attesi: L'utilizzo routinario di questa metodica permetterebbe una fine quantificazione dell'entità del versamento pleurico. Inoltre l'inserimento eco guidato del drenaggio toracico permetterebbe di ridurre le complicanze legate alla metodica.

Linea di ricerca 3: Reclutamento polmonare eco guidato in PICU.

Responsabile Dr. Melosi, Cecchi, Giugni

Stato della ricerca: Arruolamento pazienti in corso.

Risultati attesi: Valutazione del reclutamento polmonare in PICU attraverso metodica ecografica confrontata con le metodiche standard.

Linea di ricerca 4: Ruolo dell'ecografia polmonare nella valutazione dell'ALI/ARDS e dell'edema polmonare cardiogeno.

Responsabile Dr. Melosi.

Stato della ricerca: progetto esteso al 2012.

Risultati attesi: Valutazione della possibilità di monitorare la componente interstizio-parenchimale polmonare dell'ALI/ARDS e della componente interstiziale dell'edema polmonare cardiogeno con gli ultrasuoni, con lo scopo di ottimizzare il trattamento e ridurre l'esposizione dei pazienti alle radiazioni ionizzanti.

Linea di ricerca 5: Ecografia polmonare bedside in PICU: le Sindromi Ecografiche.

Responsabile Dr. Melosi.

Stato della ricerca: Arruolamento pazienti in corso.

Risultati attesi: Validazione della identificazione ecografica delle patologie pleuriche e parenchimali polmonari confrontata con la diagnosi attraverso metodiche di imaging tradizionale.

Area progettuale 3: Neuromonitoraggio

Linea di ricerca 1: Correlazione tra il diametro del nervo ottico misurato con metodica ecografica e la PIC misurata con metodica tradizionale.

Responsabile: Dr. Melosi, Cecchi, Rossetti, B. Spacca.

Stato della ricerca: Arruolamento pazienti in corso.

Risultati attesi: Validazione di metodiche non invasive per il neuro monitoraggio in ambito intensivo pediatrico.

Area progettuale 5: Rianimazione Aperta

Linea di ricerca 1 : L'esperienza della rianimazione aperta a distanza di un anno dal suo inizio: il punto di vista degli operatori e dei genitori dei piccoli pazienti

Negli ultimi anni

Responsabili: Tanganelli, Giugni, Olmi.

Stato della ricerca: Arruolamento pazienti in corso.

Risultati attesi: Lo studio analizza con questionari anonimi l'esperienza dell'apertura del reparto per dodici ore continuative diurne all'accesso dei genitori, testando il parere degli operatori sanitari e dei genitori ad un anno dall'inizio . Lo scopo è di individuare le difficoltà incontrate e vagliare le possibili soluzioni, nell'idea di valorizzare l'umanizzazione delle cure intensive in area critica.

Area progettuale 6: Transplants organ procurement management

Linea di ricerca 1: Specificità e problematiche del transplants organ procurement management in ambito pediatrico: review dell'organizzazione e dell'attività.

Responsabili: Giugni, Cecchi, Melosi, Masini, Abarca, Santucci.

Stato della ricerca: Arruolamento pazienti in corso.

Risultati attesi: Lo studio valuta le problematiche specifiche dell'attività

di “procura degli organi e tessuti per il trapianto in ambito pediatrico” e analizza retrospettivamente la casistica del nostro ospedale negli ultimi tre anni di attività.

SALA OPERATORIA

Area progettuale 1: Anestesia loco regionale

Linea di ricerca 1: Valutazione dell'efficacia della clonidina come farmaco adiuvante nei blocchi nervosi periferici.

Responsabile: Dr. Leonardo Bussolin, Silvia Cianferoni, Valentina Simone, Paolo Rufini, Francesca Rossetti.

Stato della ricerca: Arruolamento pazienti in corso.

Risultati attesi: Valutazione dell'efficacia della clonidina impiegata a dosi di 1 o 2mg/Kg (in associazione all'anestetico locale) nel prolungamento della durata del blocco nervoso periferico confrontata con l'impiego del solo anestetico locale.

Area progettuale 2: Impiego dell'ecografia in sala operatoria

Linea di ricerca 1: Valutazione ecografica dell'intubazione tracheale

Responsabile: Dr. Francesca Rossetti, Francesca Melosi, Leonardo Bussolin.

Stato della ricerca: Arruolamento pazienti in corso.

Risultati attesi: Valutazione della corretta posizione del tubo endotracheale con una scansione ecografica locale, con particolare riferimento ai pazienti in età neonatale nei quali la sola auscultazione toracica potrebbe risultare fuorviante, in particolare nelle situazioni al limite con l'intubazione bronchiale.

Linea di ricerca 2: valutazione ecografica dello spazio sottopubico

Responsabile: Dr. Domenico Albino, Francesca Rossetti, Leonardo Bussolin.

Stato della ricerca: Arruolamento pazienti in corso.

Risultati attesi: Validazione ecografica dello spazio sottopubico durante l'esecuzione del blocco di Dalens, con particolare riferimento alla rilevazione della mancata diffusione bilaterale dell'anestetico locale dovuta alla presenza di un setto membranoso locale.

Area progettuale 3: Sviluppo della metodica ECG nel rilevare la corretta posizione della punta dei cateteri venosi centrali in pediatria

Linea di ricerca 1: Studio multicentrico per la validazione del metodo elettrocardiografico nel posizionamento degli accessi venosi centrali in pediatria.

Responsabile: Dr. ssa Francesca Rossetti

Stato della ricerca: Arruolamento pazienti in corso.

Risultati attesi: L'impiego dell'ECG intracavitario è una metodica di controllo intra-operatorio della corretta posizione della punta del catetere venoso centrale che, nell'adulto, sta sostituendosi al controllo standard post-operatorio con RX torace. L'impiego di questa metodica permette di valutare, momento per momento, se il catetere sta prendendo la giusta

direzione verso l'atrio, eliminando quindi l'eventuale necessità di ripetere di nuovo una seconda manovra invasiva di riposizionamento nel caso che l'RX torace dimostri un mal posizionamento.

Lo scopo di questo studio è valutare fattibilità, sicurezza ed accuratezza della metodica nel paziente pediatrico.

I risultati dello studio in oggetto ci permetteranno di capire se questa metodica può sostituirsi al controllo standard post-operatorio della punta del catetere venoso centrale con RX torace, riducendo così la radio esposizione del paziente e del personale.

Area progettuale 4: Anestesia durante procedure di emodinamica ed elettrofisiologia interventistiche

Responsabile: Dr. Giugni, Dr. Cecchi, Dr. Cazzaniga

Stato della ricerca: Arruolamento pazienti in corso.

Risultati attesi: Lo studio confronta due diverse tecniche anestesologiche (TIVA e Anestesia inalatoria) in pazienti pediatriche sottoposti a procedure interventistiche di emodinamica ed elettrofisiologia.

Si analizzano le differenze ed i vantaggi in termini di stabilità emodinamica, complicanze intra e postoperatorie e lunghezza della degenza

Collaborazioni internazionali nell'ambito della ricerca scientifica

Collaborazione internazionale 1: Ban K M, MD – Department of Emergency Medicine, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts per lo studio Ability of Emergency Ultrasonography to Detect Pediatric Skull Fractures: A Prospective, Observational Study. Responsabile Dr. N Parri

Collaborazione internazionale 2: Crosby BJ, MD e Glass C., MD – Department of Emergency Medicine, Wake Forest University, Winston-Salem, North Carolina per lo studio Ability of Emergency Ultrasonography to Detect Pediatric Skull Fractures: A Prospective, Observational Study. Responsabile Dr. N Parri.

Elenco finanziamenti per le attività di ricerca

2011:

Finanziamento 1: Istituto Superiore di Sanità per lo studio: “Sorveglianza della sicurezza di farmaci e vaccini in pediatria”.

Responsabili locali: Dr. Mannelli, Prof. de Martino, Dr.ssa Chiappini

Finanziamento 2: AIFA per lo “Studio sulla efficacia dell'ondansetron e del domperidone nel trattamento sintomatico del vomito in bambini con gastroenterite acuta”.

Studio multicentrico coordinato dal Dr. Marchetti dell'IRCSS Burlo Garofano di Trieste per valutare con uno studio randomizzato controllato a doppio cieco l'efficacia dell'ondansetron vs domperidone nel trattamento sintomatico del vomito in bambini con GE acuta.

Responsabile locale: Dr.ssa Pazzaglia.

DAI MEDICO CHIRURGICO FETO-NEONATALE

Direttore: Prof. Gianpaolo Donzelli

Attività di ricerca svolta nel 2011

Area progettuale 1: Neuroprotezione neonatale

L'asfissia perinatale è responsabile di una moderata o severa encefalopatia è di 1-4 ogni 1000 neonati a termine, nei paesi industrializzati. Questa encefalopatia si presenta con necessità di rianimazione alla nascita, depressione neurologica, convulsioni ed anormalità elettroencefalografiche. Nonostante il miglioramento nelle tecniche di assistenza sia alla gravidanza a rischio che al neonato critico, la patologia ipossico ischemico cerebrale da cause perinatali è tuttora la causa maggiore di morte o di deficit neurologico permanente. Mentre l'asfissia moderata determina sequele neurologiche permanenti fino al 20% dei neonati, tale percentuale sale fino al 100% se l'asfissia è severa. Complessivamente fino al 30% dei casi di paralisi cerebrale sono conseguenza di un danno ipossico-ischemico perinatale. Elevato è il costo affettivo e economico per le famiglie e complessivamente per il sistema sanitario. Il trattamento con ipotermia si è affermato negli ultimi anni come presidio terapeutico innovativo per cercare di assicurare la massima neuroprotezione cerebrale di neonati asfittici. Tuttavia è possibile che il co-trattamento con farmaci neuroprotettivi possa ulteriormente potenziare la sua efficacia. La dimensione progettuale della ricerca è dimostrare che il trattamento combinato ipotermia-farmaci è sicuro ed efficace. Per questo sono stati condotti studi di farmacocinetica del topiramato e del fenobarbital somministrato a neonati ipotermici e paralleli studi di safety e di efficacia. I risultati ottenuti confermano l'efficacia del "brain o whole body cooling" per la prevenzione e/o riduzione della danno cerebrale neonatale, ipossico ischemico dipendente, integrati dalla terapia farmacologica.

Linea di ricerca 1: Farmacocinetica del topiramato e del fenobarbital in neonati asfittici in trattamento con ipotermia.

Filippi L, la Marca G, Cavallaro G, Fiorini P, Favelli F, Malvagia S, Donzelli G, Guerrini R. Phenobarbital for neonatal seizures in hypoxic ischemic encephalopathy: a pharmacokinetic study during whole body hypothermia. *Epilepsia*. 2011 Apr;52(4):794-801.

Filippi L, la Marca G, Fiorini P, Poggi C, Cavallaro G, Malvagia S, Pellegrini-Giampietro DE, Guerrini R. Topiramate concentrations in neona-

tes treated with prolonged whole body hypothermia for hypoxic ischemic encephalopathy. *Epilepsia*. 2009 Nov;50(11):2355–61.

Linea di ricerca 2: Safety del co-trattamento con topiramato

Filippi L, Poggi C, la Marca G, Furlanetto S, Fiorini P, Cavallaro G, Plan-
tulli A, Donzelli G, Guerrini R. Oral topiramate in neonates with hypo-
xic ischemic encephalopathy treated with hypothermia: a safety study. *J*
Pediatr. 2010 Sep;157(3):361–6. Epub 2010 May 31.

Linea di ricerca 3 : Valutazione efficacia selezione dei neonati al trattamen-
to con ipotermia

Filippi L, Catarzi S, Gozzini E, Fiorini P, Falchi M, Pisano T, la Marca G,
Donzelli G, Guerrini R. Hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic en-
cephalopathy: may an early amplitude-integrated EEG improve the selec-
tion of candidates for cooling? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012 May 4.
[Epub ahead of print]

Linea di ricerca 4: strategie per ridurre gli effetti avversi del trattamento
con ipotermia

Filippi L, Catarzi S, Padrini L, Fiorini P, la Marca G, Guerrini R, Don-
zelli G.P. Strategies for reducing the incidence of skin complications in
newborns treated with whole-body hypothermia. *J Matern Fetal Neonatal*
Med. 2012 May 14. [Epub ahead of print]

Linea di ricerca 5 : Safety del co-trattamento con topiramato

Filippi L, Poggi C, la Marca G, Furlanetto S, Fiorini P, Cavallaro G, Plan-
tulli A, Donzelli G, Guerrini R. Oral topiramate in neonates with hypo-
xic ischemic encephalopathy treated with hypothermia: a safety study. *J*
Pediatr. 2010 Sep;157(3):361–6.

*Area progettuale 2: prevenzione o attenuazione dell'entità della retinopatia del
nato prematuro (ROP)*

La ROP è una malattia vascolare della retina che si manifesta in neonati
prematuro. La sua evoluzione può portare alla cecità in seguito a distacco
della retina per trazione. È provocata dalla formazione di nuovi vasi nella
periferia retinica, soprattutto nei neonati con basso peso corporeo alla na-
scita (il rischio è tanto maggiore quanto minore è il tempo di gestazione).
In particolare, l'ossigenoterapia a cui sono sottoposti i prematuri può de-
terminare la comparsa della malattia. L'attività di ricerca, si basa sui risultati
ottenuti in collaborazione con il Dipartimento di Biologia dell'Università
di Pisa, che hanno dimostrato come il sistema adrenergico giochi un ruolo
importante nella promozione della angiogenesi retinica nel modello muri-
no di "Oxygen-induced Retinopathy", modello universalmente accettato
di retinopatia proliferativa nell'uomo. È stato concluso un trial clinico con-
dotto in collaborazione con l'IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Po-
liclinico – Università degli Studi di Milano per valutare safety and efficacy
del trattamento con propranololo in neonati affetti da uno stadio precoce

di Retinopatia del Prematuro (ROP), lesione che determina nel neonato pretermine una riduzione delle competenze visive, fino alla cecità.

Linea di ricerca 1: Ruolo del sistema adrenergico nella promozione della angiogenesi retinica nel modello animale

Ristori C, Filippi L, Dal Monte M, Martini D, Cammalleri M, Fortunato P, la Marca G, Fiorini P, Bagnoli P. Role of the adrenergic system in a mouse model of oxygen-induced retinopathy: antiangiogenic effects of beta-adrenoreceptor blockade. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011 Jan 5;52(1):155-70. Martini D, Monte MD, Ristori C, Cupisti E, Mei S, Fiorini P, Filippi L, Bagnoli P. Antiangiogenic effects of β_2 -adrenergic receptor blockade in a mouse model of oxygen-induced retinopathy. *J Neurochem.* 2011 Dec;119(6):1317-29. doi: 10.1111/j.1471-4159.2011.07530.x. Epub 2011 Nov 2.

Filippi L, Cavallaro G, Fiorini P, Daniotti M, Benedetti V, Cristofori G, Araimo G, Ramenghi L, La Torre A, Fortunato P, Pollazzi L, la Marca G, Malvagia S., Bagnoli P, Ristori C, Dal Monte M, Bilia AR, Isacchi B, Furlanetto S, Tinelli F, Cioni G, Donzelli G, Osnaghi S, Mosca F. Study protocol: safety and efficacy of propranolol in newborns with Retinopathy of Prematurity (PROP-ROP): ISRCTN18523491. *BMC Pediatr.* 2010 Nov 18;10:83.

Linea di ricerca 2: ricerca di un preparato topico oculare a base di propranololo sul modello animale.

In corso studio sul modello murino di OIR per valutare l'efficacia del trattamento topico con propranololo (collaborazione con Dipartimento di Biologia dell'Università di Pisa).

In corso studio su coniglio per valutare la farmacocinetica del trattamento topico con propranololo (collaborazione con Dipartimento di Farmacologia e Dipartimento di Scienze e Tecnologie Farmaceutiche dell'Università di Firenze).

Linea di ricerca 3: Ruolo del sistema adrenergico nella promozione della angiogenesi tumorale:

In corso numerose collaborazioni con il Dipartimento di Biologia dell'Università di Pisa, Dipartimento di Biochimica dell'Università di Firenze, Dipartimento di Endocrinologia dell'Università di Firenze, Dipartimento di Anatomia dell'Università di Firenze per valutare l'efficacia dei β -bloccanti non selettivi nel ridurre la aggressività dei tumori. Sottomesso un lavoro epidemiologico condotto insieme al Dipartimento di Cardiologia Geriatrica dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Careggi.

Area progettuale 3: Registro italiano "nascita e trapianto"

Molti progressi, sia sul piano medico che chirurgico, sono stati fatti nella gestione della gravidanza in donne che hanno ricevuto un trapianto. La valutazione dello stato di salute della madre, il feto ed il neonato a medio termine sono relativamente conosciuti. In collaborazione con il Centro Nazionale Trapianti ed Istituto Superiore di Sanità abbiamo avviato uno

studio epidemiologico che prevede la raccolta di dati per la realizzazione del primo registro italiano, dei nati da madre, in precedenza sottoposta a trapianto d'organo solido (rene, fegato, polmone, cuore etc). Obiettivo generale del registro Nascita e Trapianto (NEO-TRA) della è di realizzare linee guida condivise tra centri trapiantologici e servizi di assistenza alla gravidanza, al parto e al neonato. Lo studio prende in considerazione anche indicatori del grado di "benessere" raggiunto dalla donna e approfondisce gli effetti a lungo termine (neuroevolutivi, immunologi, etc) per il feto ed il neonato con appositi programmi di Follow-up .

Linea di ricerca 1: effetti dell'assunzione feto-neonatale di diversi farmaci immunosoppressori: valutazione nel breve, mediane lungo periodo.

Area progettuale 4 : Cure palliative neonatali

L'introduzione di nuove terapie e di sofisticati supporti tecnologici hanno reso possibile l'assistenza a neonati gravemente malati che in un recente passato non avrebbero avuto questa opportunità. In molte occasioni però questi sforzi terapeutici non sono sufficienti ad assicurare una sopravvivenza con una accettabile qualità della vita. Nel mondo occidentale, la morte di un neonato dipende dalle complicanze derivate dalla gravità della patologia o dalla impossibilità di guarigione. Ne consegue un'attenzione crescente nei confronti delle cure palliative neonatali e la necessità di definirne i confini. Le cure palliative neonatali presentano delle peculiarità in quanto richiedono competenze, organizzazione e risorse diverse da quelle che si rendono necessarie per gli adulti e i bambini di altre età. Sulla base di un'esperienza diretta avvenuta con gli operatori medici ed infermieristici della Terapia Intensiva Neonatale dell'Ospedale S. Pierre di Bruxelles, centro NIDCAP (Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program) è in corso l'elaborazione di un modello di assistenza al neonato terminale e di sostegno ai genitori nella fase del lutto.

Skupski DW, Chervenak FA, McCullough LB, Bancalari E, Haumont D, Simeoni U, Saugstad O, Donn S, Arabin B, Greenough A, Donzelli G, Levene M, Sen C, Carbonell X, Dudenhausen JW, Vladareanu R., Antsaklis A, Papp Z, Aksit M, Carrapato M. Ethical dimensions of periviability. J Perinat Med. 2010 Nov;38(6):579-83. Epub 2010 Aug 31. PubMed PMID: 20807009.

Donzelli G. Declaration of the newborn's rights. J Matern Fetal Neonatal Med. 2010 Apr;23(4):241-3. PubMed PMID: 19626570.

Linea di ricerca 1: analisi epidemiologica sulle "consuetudini" delle cure palliative e assistenza al lutto in Italia e in Europa

Area progettuale 5: "Fetal programming": origine fetale delle malattie croniche dell'adulto

Alcune malattie croniche che si manifestano nella vita, come la malattia coronarica, il diabete tipo II, l'obesità ed alcune sindromi psicopatologiche possono essere correlate a fattori presenti durante la vita fetale. Questi fat-

tori possono influenzare negativamente lo sviluppo di diversi tipi di cellule, tessuti e apparati predisponendo l'organismo a condizioni patologiche. Per adattarsi a un ambiente sfavorevole, il feto metterebbe in secondo piano lo sviluppo di organi non essenziali, come ad esempio il rene, il pancreas o il sistema muscolo-scheletrico, a favore di altri organi come il cervello. Questo succede grazie alla capacità di rispondere a stimolazioni ambientali senza variazioni della sequenza genica, producendo delle variazioni nella "traiettoria fenotipica", che poi diventano variazioni permanenti (fetal programming). In sinergia e collaborazione con l'attività di ricerca del Centro Europeo Ricerche sulla Sclerodermia dell'Università degli Studi-AOU Careggi abbiamo intrapreso uno studio, finalizzato a valutare se il basso peso alla nascita, vuoi per prematurità o per ritardo di crescita intrauterino è un fattore di rischio per la comparsa di sclerodermia nell'età adulta. In corso inoltre studi di analisi metabolomica nelle pazienti sclerodermiche con basso peso alla nascita e relativi controlli.

Linea di ricerca 1: studio multicentrico, randomizzato caso-controllo su fattori perinatali e sclerodermia.

Area progettuale 6: Diagnosi precoce di preeclampsia

La preeclampsia, nota anche come gestosi, è una sindrome caratterizzata dalla presenza, singola o in associazione, di sintomi quali edema, proteinuria o ipertensione in una donna gravida. Dalle iniziali delle parole inglesi di questi tre sintomi (*Edema, Proteinuria, Hypertension*) è stato coniato l'acronimo EPH, con il quale si indicava la concomitante presenza di questa triade sintomatologica (gestosi trisintomatica). P, e H a seconda del sintomo riscontrato. La preeclampsia è una malattia relativamente comune in gravidanza ed è ancora oggi causa di morbilità e mortalità materna e fetale. Gli esiti sono condizionati dalla tempestività dell'intervento medico, motivo per cui il riconoscimento precoce della malattia o addirittura l'identificazione delle donne a rischio sono di vitale importanza nella storia della malattia. Inoltre, è noto che, nonostante la patogenesi della malattia origini in epoca gestazionale precocissima, i segni ed i sintomi della preeclampsia si manifestano in uno stadio più tardivo della gravidanza, durante il terzo trimestre. La presenza di una malattia allo stato subclinico è il razionale di questa ricerca per l'identificazione di indici in grado di predire lo sviluppo della malattia in anticipo sulla manifestazione clinica.

Linea di ricerca 1: Identificazione precoce di markers per la diagnosi di preeclampsia nel primo trimestre.

Area progettuale 7: Chirurgia per malformazioni neonatali rare

Questa attività di ricerca chirurgica neonatale è strettamente collegata con il servizio dei difetti per il trattamento perinatale delle più importanti malformazioni congenite: ernia diaframmatica, atresia esofagea, malformazioni anorettali (MAR), megacolon Congenito/M di Hirschsprung-MdiH. L'obiettivo principale di tutta l'attività è la valutazione qualitativa dei trattamenti terapeutici.

Savelli S, Antonello M, Pasquini L, Noccioli B, Fonda C. A well-documented multimodality imaging approach to fetus in fetu: pre- and postnatal imaging features. *Pediatr Radiol* (2011) 41:1337-1431

Noccioli B, Ciardini E, Centonze N., Severi E. Trattamento in tempo unico senza colostomia delle malformazioni ano-rettali alte del neonato. *Ospedali d'Italia Chirurgia* (2011) 2.

Noccioli B, Ciardini E, Centonze N, Severi E, Taverna M, Pistolesi F. Pull-through transanale in tempo unico per la malattia di Hirschsprung *Ospedali d'Italia Chirurgia* (2011).

Comunicazione dei risultati delle ricerche

Manifestazioni scientifiche di rilievo, nelle quali i dati delle ricerche sono stati illustrati su invito:

XIV Congresso Nazionale SIMP. I volti della Maternità. Firenze 31 marzo – 2 aprile 2011;

67° Congresso Nazionale della Società Italiana di Pediatria (SIP), Roma, 9 giugno 2011;

7th International Workshop on Neonatology, Cagliari 29 October 2011;

10th World Congress of Perinatal Medicine, Punta Del Este, Uruguay November 7th 2011;

Congresso Nazionale: Lo screening della pre-eclampsia al 1° trimestre di gravidanza: attualità e prospettive. Milano 11 novembre 2011.

Principali collaborazioni nazionali ed internazionali nell'ambito della ricerca scientifica

Istituto Superiore di Sanità;

Centro Nazionale Trapianto;

Department of Molecular Biology of Cancer, Institute of Experimental Medicine, Academy of Sciences of the Czech Republic;

Comitato Nazionale di Bioetica;

Jefferson Medical College, Philadelphia;

European Association of Perinatal Medicine;

Centro NIDCAP (Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program). Università di Bruxelles.

Elenco finanziamenti per le attività di ricerca

2011:

Dalla scoperta dell'efficacia antiangiogenica del propranololo nella retinopatia del prematuro ad una economica ed efficace terapia contro la angiogenesi

tumorale?” Responsabile del progetto: Dr. Luca Filippi Ente finanziatore: Ente Cassa di Risparmio di Firenze;

Creazione Registro Italiano “gravidenza e neonato da donna trapiantata di organo solido” (NET). Responsabile del Progetto: Prof. Gianpaolo Donzelli. Ente finanziatore: Centro Nazionale Trapianti (CNT).

Programma di ricerca per il 2012

Trattamento con ipotermia e topiramato in neonati con encefalopatia ipossico-ischemica.

Safety del co-trattamento con topiramato: valutazione della safety del trial in corso;

Efficacy del co-trattamento con topiramato nel neonato: valutazione dei risultati del trial clinico;

Efficacy del co-trattamento con topiramato e memantina nel modello animale: conclusione studi sul modello animale.

Prevenzione o attenuazione dell’entità della retinopatia del nato prematuro (ROP)

Realizzazione di un preparato topico oculare a base di propranololo sul modello animale

Valutazione collaborativi multicentrica sul del ruolo del sistema adrenergico nella promozione della angiogenesi tumorale.

Area progettuale registro italiano “nascita e trapianto” (NEO-TRA)

Analisi conclusiva della prima coorte italiana di gravidanze con trapianto di fegato. Preparazione per la realizzazione di un workshop in collaborazione con CNT, ISS e SIMP.

Area progettuale cure palliative neonatali

Realizzazione raccomandazioni su scala europea: fine studio pilota (fine progetto 2013).

Area progettuale “Fetal programmino”: origine fetale delle malattie croniche dell’adulto

Conclusione dello studio.

Area progettuale “Diagnosi precoce di preeclampsia”

Conclusione dello studio pilota.

Area progettuale “Chirurgia per malformazioni neonatali rare”

Avanzamento dello studio sugli esiti di patologia chirurgica neonatale rara.

DAI NEUROSCIENZE

Direttore: Prof. Renzo Guerrini

Attività di ricerca svolta nel 2011

Area progettuale 1: Chirurgia dell'Epilessia

Linea di ricerca 1: Integrazione multimodale di metodiche di esplorazione funzionale non invasive nella valutazione prechirurgica dei bambini con epilessia farmaco resistente.

Pubblicazioni: Barba C, Montanaro D, Frijia F, Giordano F, Blümcke I, Genitori L, De Masi F, Guerrini R. Focal cortical dysplasia type IIb in the rolandic cortex: Functional reorganization after early surgery documented by passive task functional MRI. *Epilepsia*. 2012 Aug;53(8):e141-e145.

Linea di ricerca 2: Correlazione risultati istopatologici con dati elettroclinici in pazienti sottoposti ad intervento di Chirurgia dell'Epilessia presso l'AOU Meyer.

Pubblicazioni: Barba C, Coras R, Giordano F, Buccoliero AM, Genitori L, Blümcke I, Guerrini R. Intrinsic epileptogenicity of gangliogliomas may be independent from co-occurring focal cortical dysplasia. *Epilepsy Res*. 2011 Nov;97(1-2):208-13.

Linea di ricerca 3: Studio collaborativo europeo sul trattamento chirurgico dell'epilessia in pazienti con Neurofibromatosi di tipo 1.

Pubblicazioni: Barba C et al. Epilepsy surgery in Neurofibromatosis type 1. *Epilepsia*, 2012 Vol 53, Supplement s5, p. 32.

Divulgazione dei risultati: 10th European Congress on Epileptology, London, UK, 30 Settembre-4 Ottobre 2012. Poster dal titolo: Epilepsy surgery in Neurofibromatosis type 1.

Area progettuale 2: Neuropsicologia

Linea di ricerca 1: Valutazione della capacità di identificazione degli stimoli visivi in bambini con Epilessia Occipitale.

Pubblicazioni: Brancati C, Barba C, Metitieri T, Melani F, Pellacani S, Viggiano MP, Guerrini

R. Impaired object identification in idiopathic childhood occipital epilepsy. *Epilepsia*. 2012 Apr;53(4):686-94.

Area progettuale 3: Neurofisiologia

Linea di Ricerca 1: Studio della riorganizzazione funzionale nelle malformazioni dello sviluppo corticale mediante un approccio multimodale

Pubblicazioni: Barba C, Giovannelli F, Frijia F, Borgheresi A, De Ciantis A, Montanaro D, Cincotta M., Guerrini R. (Italy). An integrated multimodal approach for assessing functional reorganization in unilateral polymicrogyria. *Clinical Neurophysiology*, 2011, Vol 22, Supplement 1, p. S3-S4.

Divulgazione dei risultati: 14th European Congress of Clinical Neurophysiology, Comunicazione orale dal titolo: An integrated multimodal ap-

proach for assessing functional reorganization in unilateral polymicrogyria Barba C, Giovannelli F, Fria F, Borgheresi A, De Ciantis A, Montanaro D, Cincotta M, Guerrini R. (Italy).

Linea di ricerca 2: Studio neurofisiologico in bambini con encefalopatia epilettica.

Pubblicazioni: Melani F, Mei D, Pisano T, Savasta S, Franzoni E, Ferrari AR, Marini C, Guerrini R. CDKL5 gene-related epileptic encephalopathy: electroclinical findings in the first year of life. *Dev Med Child Neurol*. 2011 Apr;53(4):354-60.

Area progettuale 4: Neurochirurgia Funzionale e Stereotassica

Linea di ricerca 1: Sviluppo tecnica SEEG con casco stereotassico Leksell.

Linea di ricerca 2: DBS del Gpi per distonie secondarie associate a PCI.

Divulgazione dei risultati: Presentazione Congresso ESPN Amsterdam Maggio 2012.

Area progettuale 5: Chirurgia mini-invasiva delle craniostenosi

Linea di ricerca 1: Sviluppo tecniche neuroendoscopiche mininvasive.

Divulgazione dei risultati: Presentazione Congresso Nazionale SILPS Roma Giugno 2011 e Bologna 2012

Linea di ricerca 2: Sviluppo distrattori cranici (“spring”) in materiale riassorbibile

Divulgazione dei risultati: presentazione Congresso Nazionale SILPS Roma Giugno 2011 e Bologna 2012

Area progettuale 6: Neurogenetica

Linea di ricerca 1: Analisi di mutazione in pazienti con epilessia.

Analisi di mutazione nei geni noti associati ad epilessia in pazienti provenienti dalla Clinica di Neurologia Pediatrica e da centri Italiani e esteri mediante sequenziamento diretto e MLPA.

Studi di correlazione genotipo-fenotipo nell’ampia casistica di pazienti con epilessia:

Caratterizzazione del quadro fenotipico dei pazienti con mutazioni o delezioni del gene SCN1A;

Definizione dello spettro fenotipico delle pazienti con epilessia ad insorgenza precoce e mutazioni del gene PCDH19;

Identificazione di delezioni/duplicazioni del gene CDKL5 in pazienti con encefalopatia epilettica a insorgenza precoce. Definizione del quadro clinico. Approfondimento elettrofisiologico dei pazienti con alterazioni in questo gene;

Identificazione di mutazioni nel gene GLUT1 in pazienti con sindromi da deficit del trasportatore di glucosio o epilessia mioclonica astatica. Sviluppo di un trattamento mediante dieta chetogena dei pazienti con alterazioni in questo gene.

Pubblicazioni:

Mullen SA, Marini C, Suls A, Mei D, Della Giustina E, Buti D, Arsov T, Damiano J, Lawrence K, De Jonghe P, Berkovic SF, Scheffer IE, Guerrini R. Glucose transporter 1 deficiency as a treatable cause of myoclonic astatic epilepsy. *Arch Neurol*. 2011;68:1152-5;

Melani F, Mei D, Pisano T, Savasta S, Franzoni E, Ferrari AR, Marini C, Guerrini R. CDKL5 gene-related epileptic encephalopathy: electroclinical findings in the first year of life. *Dev Med Child Neurol*. 2011;53:354-60;

Marini C, Scheffer IE, Nabbout R, Suls A, De Jonghe P, Zara F, Guerrini R. The genetics of Dravet syndrome. *Epilepsia*. 2011;52 Suppl 2:24-9.

Linea di ricerca 2: Analisi di mutazione in pazienti con malformazioni corticali.

Analisi di mutazione nei geni noti associati a malformazioni corticali in pazienti provenienti dalla Clinica di Neurologia Pediatrica e da centri Italiani e esteri mediante sequenziamento diretto e MLPA.

Studi di correlazione genotipo-fenotipo nell'ampia casistica di pazienti con malformazioni corticali:

Definizione e ampliamento dello spettro fenotipico dei pazienti con eterotopia periventricolare e mutazioni del gene FLNA

Caratterizzazione clinica e neuroradiologica dei pazienti con mutazioni del gene TUBB2B

Definizione di nuovi fenotipi associati a mutazioni del gene ARX

Pubblicazioni:

Conti V, Marini C, Gana S, Sudi J, Dobyns WB, Guerrini R. Corpus callosum agenesis, severe mental retardation, epilepsy, and dyskinetic quadriplegia due to a novel mutation in the homeodomain of ARX. *Am J Med Genet A*. 2011;155A:892-7.

Parrini E, Rivas IL, Toral JF, Pucatti D, Giglio S, Mei D, Guerrini R. In-frame deletion in FLNA causing familial periventricular heterotopia with skeletal dysplasia in males. *Am J Med Genet A*. 2011;155A:1140-6.

Area progettuale 7: Allergologia ed oftalmologia pediatrica

Linea di ricerca 1: Trattamento delle ulcere corneali con ciclosporina.

Area progettuale 8: Reumatologia ed oftalmologia pediatrica

Linea di ricerca 1: Trattamento delle uveiti.

*Programma di ricerca per il 2012**Area progettuale 1: Chirurgia dell'Epilessia*

Linea di ricerca 1: Prosecuzione della linea di ricerca del 2011: integrazione multimodale di metodiche di esplorazione funzionale non invasive nella valutazione prechirurgica dei bambini con epilessia farmacoresistente, in particolare con l'utilizzo della EEGfMRI, acquisita dalla Clinica di Neurologia Pediatrica nell'agosto 2012 in leasing.

Risultati attesi: a) sviluppo di protocolli per l'utilizzo in età pediatrica di metodiche di esplorazione funzionale non invasive b) riduzione della necessità di ricorso a metodiche di registrazione invasive, costose e potenzialmente pericolose.

Linea di ricerca 2: Proseguimento della linea di ricerca del 2011: correlazione risultati istopatologici con dati elettroclinici in pazienti sottoposti ad intervento di Chirurgia dell'Epilessia presso l'AOU Meyer.

Risultati attesi: definizione di pattern specifici elettroclinici in relazione alla presenza di lesioni cerebrali epilettogene come i tumori e le malformazioni dello sviluppo corticale.

Linea di ricerca 3: Analisi delle caratteristiche cliniche e di neuroimaging e dei risultati chirurgici nei candidati alla chirurgia dell'epilessia in età pediatrica operati presso l'AOU Meyer.

Risultati attesi: individuazione dei fattori prognostici di outcome chirurgico positivo allo scopo di incrementare il numero di pazienti liberi da crisi.

Linea di ricerca 4: Analisi degli sbilanci genomici mediante array-CGH in pazienti con displasia corticale focale

Risultati attesi: Definizione delle basi genetiche della presenza delle displasie corticali focali in pazienti sottoposti ad intervento di Chirurgia dell'Epilessia presso l'AOU Meyer.

Area progettuale 2: Neuropsicologia

Linea di ricerca 1: Proseguimento della linea di ricerca: Valutazione della capacità di identificazione degli stimoli visivi In bambini con Epilessia Occipitale

Risultati attesi: Valutare se i bambini affetti da epilessia coinvolgente primariamente le regioni occipitali presentino una compromissione nell'elaborazione visiva e nella capacità di identificare le caratteristiche strutturali dello stimolo visivo e se tale disfunzione sia correlata ad una alterazione funzionale piuttosto che strutturale delle vie visive. Tale studio potrebbe contribuire ad intervenire in modo mirato in bambini con difficoltà scolastiche.

Linea di ricerca 2: Analisi dell'outcome cognitivo-comportamentale nei candidati alla chirurgia dell'epilessia in età pediatrica operati presso l'AOU Meyer

Risultati attesi: individuazione dei fattori prognostici dell'outcome cognitivo-comportamentale nei bambini sottoposti a chirurgia dell'epilessia, per la programmazione di interventi riabilitativi mirati

Linea di Ricerca 3: Sviluppo della memoria visiva a lungo termine in bambini con agnosia visiva

Risultati attesi: Identificare le variabili che influenzano la memoria visiva a lungo termine in bambini con lesioni cerebrali acquisite, per la programmazione di interventi riabilitativi mirati.

Area progettuale 3: Neurofisiologia

Linea di ricerca 1: Studio con metodiche neurofisiologiche e di neuroimaging di pazienti con forma neurodegenerativa dell' Istiocitosi a cellule di Langherans (ICL).

Risultati attesi: Elaborazione di un protocollo di valutazione multimodale per l'identificazione precoce di pazienti con forma neurodegenerativa di ICL. Questo studio potrebbe contribuire a definire il timing per l' inizio del trattamento.

Linea di ricerca 2: Analisi con metodiche neurofisiologiche di pazienti in età pediatrica con disturbo del sonno.

Risultati attesi: Elaborazione di un protocollo di studio per la differenziazione parasonnie versus crisi epilettiche in sonno, in età pediatrica, allo scopo di ottimizzare il trattamento farmacologico.

Linea di ricerca 3: Analisi oscillazioni ad alta frequenza (HFO) in bambini sottoposti a registrazioni EEG invasive mediante elettrodi intracranici. Risultati attesi: Identificazione dei parametri per l'utilizzo delle HFO come biomarker della zona epilettogena, allo scopo di ottenere una migliore definizione della zona da resecare e di conseguenza, migliori risultati chirurgici.

Linea di ricerca 4: Prosecuzione della linea di ricerca: Studio neurofisiologico in bambini con encefalopatia epilettica.

Risultati attesi: Caratterizzazione elettroclinica delle encefalopatie epilettiche nel primo anno di vita ai fini di una diagnosi eziologica precoce.

Area progettuale 4: Neurochirurgia Funzionale e Stereotassica

Linea di ricerca 1:

Nuove indicazioni DBS per patologie psichiatriche;

Sviluppo protocollo per selezione pazienti, valutazione risultati, ottimizzazione della scelta del target per la stimolazione

Linea di ricerca 2:

Ottimizzazione software di ricostruzione Neuroimaging per SEEG e piano di resezione;

Creazione di software con script dedicati alla rielaborazione delle immagini post-impianto elettrodi di profondità con lo scopo di facilitare l'analisi dei dati di registrazione neurofisiologica e il successivo piano di resezione.

Area progettuale 5: Chirurgia di riparazione delle lesioni del sistema nervoso periferico

Linea di ricerca 1:

Sviluppo di nuove tecniche di riparazione di lesioni del nervo faciale (anastomosi faciale-trigemino)

Ottimizzazione della selezione dei pazienti;

Protocollo di Esplorazione Neurofisiologica;

Chirurgia di riparazione precoce al fine di ottenere migliori risultati nella re innervazione.

Area progettuale 6: Neurogenetica

Linea di ricerca 1: Analisi di mutazione in pazienti con epilessia e/o malformazioni corticali

Analisi di mutazione nei geni noti associati ad epilessia e/o malformazioni corticali e determinazione di nuove correlazioni genotipo-fenotipo.

Linea di ricerca 2: Identificazione di nuovi geni associati a eterotopia periventricolare mediante array-CGH e analisi di RNA interference.

Studio funzionale di geni localizzati in regioni cromosomiche che sono risultate delete all'array-CGH in pazienti con eterotopia periventricolare mediante RNA interference su ratti. Questo studio permette di stabilire se l'inattivazione di uno di questi geni causa eterotopia periventricolare. L'analisi su 100 pazienti con eterotopia periventricolare mediante sequenziamento diretto e Next Generation Sequencing permetterà di valutare la frequenza di mutazioni nell'eventuale gene candidato.

Linea di ricerca 3: Identificazione di nuovi geni associati a epilessia.

Analisi di linkage e di sequenziamento esomico hanno portato all'identificazione di nuovi geni associati ad epilessia. In particolare il Laboratorio di Neurogenetica ha contribuito all'identificazione del gene PRRT2 come responsabile di epilessia familiare infantile, discinesie parossistiche e emicrania emiplegica. È attualmente in corso lo studio sistematico di pazienti con questa tipologia di fenotipo. Inoltre è in corso lo studio di una casistica di pazienti che ci permetterà di definire meglio la recente associazione tra alterazioni nel gene KCNQ2 ed encefalopatie epilettiche ad esordio precoce.

Linea di ricerca 4: Applicazione della metodica Next-Generation Sequencing per lo studio di un gruppo di geni associati ad encefalopatie epilettiche. Analisi simultanea di 36 geni mediante Target Sequencing in pazienti con encefalopatie epilettiche. In particolare saranno inclusi nello studio pazienti che sono risultati negativi all'analisi di mutazione di geni noti e ad array-CGH. Tale applicazione di Next-Generation sequencing permetterà in tempi rapidi e a costi contenuti lo studio di un elevato numero di geni contemporaneamente.

Linea di ricerca 5: Applicazione della metodica Next-Generation Sequencing per l'analisi dell'esoma di pazienti con epilessia e/o malformazioni corticali. Analisi di Whole Exome Sequencing in pazienti con epilessie e/o malformazioni corticali (trasmesse con modalità autosomica dominante o recessiva) per identificare nuovi geni associati a queste patologie. Le varianti identificate verranno filtrate con tools bioinformatici al fine di selezionare quelle con un ruolo potenzialmente causativo. Sempre in silico verrà valutata la funzione e il pattern di espressione delle proteine codificate dai geni in cui sono state identificate varianti potenzialmente causative.

Area progettuale 7: Allergologia ed oftalmologia pediatrica

Linea di ricerca 1: Incidenza del cheratocono nella Cheratocongiuntivite vernalis.

Linea di ricerca 2: Trattamento delle ulcere corneali in corso di blefarite.

Area progettuale 8: Ematologia ed oftalmologia pediatrica

Linea di ricerca 1: Sperimentazione di un nuovo farmaco per il trattamento della congiuntivite Ligneo (Investigation New Drug con FDA Americano).

Area progettuale 9: Neuro-oncologia ed oftalmologia pediatrica

Linea di ricerca 1: Studio dell'evoluzione delle neoplasie delle vie ottiche per mezzo di tomografia a coerenza ottica (OCT).

Collaborazioni internazionali nell'ambito di ricerca scientifica

Collaborazione internazionale 1:

Prof. I. Blumcke, Dr. Roland Coras.

Ente e struttura di riferimento: Department of Neuropathology, University Hospital Erlangen, Erlangen, Germany.

Oggetto della collaborazione: Studio istopatologico di displasie corticali focali

Responsabili presso il Meyer: Prof. Renzo Guerrini, Dr.ssa Carmen Barba.

Collaborazione internazionale 2:

Prof.ssa. Helen Cross, Dr. Thomas Jacques.

Ente e struttura di riferimento: UCL-Institute of Child Health, Great Ormond Street Hospital for Children, London, UK.

Oggetto della collaborazione: Chirurgia dell'Epilessia nella Neurofibromatosi tipo I.

Responsabili presso il Meyer: Prof. Renzo Guerrini, Dr.ssa Carmen Barba.

Collaborazione internazionale 3:

Dr. Kees Braun.

Ente e struttura di riferimento: University Medical Center Utrecht, Rudolf Magnus Institute, Utrecht, The Netherlands.

Oggetto della collaborazione: Time to Stop Study.

Responsabili presso il Meyer: Prof. Renzo Guerrini, Dr.ssa Carmen Barba.

Collaborazione internazionale 4:

GOSH London, United Kingdom – Chirurgia dell'Epilessia (Dr. Giordano, Dr.ssa Spacca, Dr. Genitori).

Collaborazione internazionale 5:

Hospital Sain Juan de Deu Barcelona, Espana – Chirurgia delle Craniostenososi (Dr. Genitori, Dr. Giordano).

Collaborazione internazionale 6:

CHU Grenoble e Rennes, France Chirurgia dell'Epilessia e Funzionale (Dr. Giordano, Dr. Genitori).

Collaborazione internazionale 7:

Dr. Alfonso Represa, Dr. Carlos Cardoso.

Ente e struttura di riferimento: Institut de Neurobiologie de la Méditerranée (INMED), Marseille, France.

Oggetto della collaborazione: Identification of new causative genes for brain malformations through functional approaches in rat embryos.

Responsabile presso il Meyer: Prof. Renzo Guerrini.

Collaborazione internazionale 8:

Dr. Christopher Walsh.

Ente e struttura di riferimento: Howard Hughes Medical Institute, Children's Hospital Boston, Harvard Medical School, Boston, USA.

Oggetto della collaborazione: Genotype-phenotype correlation studies in patients with periventricular heterotopia and polymicrogyria.

Responsabile presso il Meyer: Prof. Renzo Guerrini.

Collaborazione internazionale 9:

Dr. William Dobyns.

Ente e struttura di riferimento: Seattle Children's Hospital, Seattle, WA, USA.

Oggetto della collaborazione: Clinical and genetic characterization of patients with neuronal migration disorders.

Responsabile presso il Meyer: Prof. Renzo Guerrini.

Collaborazione internazionale 10:

Dr. Anthony James Barkovich.

Ente e struttura di riferimento: Pediatric Neuroradiology, Department of Radiology, University of California San Francisco, CA, USA.

Oggetto della collaborazione: Definition of a developmental and genetic classification for malformations of cortical development.

Responsabile presso il Meyer: Prof. Renzo Guerrini.

Collaborazione internazionale 11:

Dr. Samuel Frank Berkovic.

Ente e struttura di riferimento: Epilepsy Research Centre, Melbourne Brain Centre, Austin Health, Heidelberg, VIC Australia.

Oggetto della collaborazione: Genetics of epilepsy.

Responsabile presso il Meyer: Prof. Renzo Guerrini.

Collaborazione internazionale 12:

Dr. David Keays.

Ente e struttura di riferimento: IMP Institute of Molecular Pathology, Wien, Austria.

Oggetto della collaborazione: Identification of new causative genes for brain

malformations through Next Generation Sequencing approach.
Responsabile presso il Meyer: Prof. Renzo Guerrini.

Collaborazione internazionale 13:

Prof. Jamel Chelly.

Ente e struttura di riferimento: Institut Cochin – Genetics and Pathophysiology of neurodevelopmental and neuromuscular diseases. Paris, France.

Oggetto della collaborazione: Genetics of cortical gyral dysgenesis and pathophysiology of tubulin-related malformations of cortical development.

Responsabile presso il Meyer: Prof. Renzo Guerrini.

Collaborazione internazionale 14:

Prof. Peter De Jonghe.

Ente e struttura di riferimento: VIB Institute, University of Antwerp, Antwerp, Belgium.

Oggetto della collaborazione: Identification of novel epilepsy genes and genetic variants predisposing to epilepsy (EuroEPINOMICS).

Responsabile presso il Meyer: Prof. Renzo Guerrini.

Elenco finanziamenti per le attività di ricerca

2011:

Finanziamento 1:

Bando Ricerca Finalizzata 2010-2011, Ministero della Salute Titolo del progetto: “Reorganization of cortical function after surgery for lesional epilepsy in children”. Responsabile presso AOU Meyer: Dr.ssa Carmen Barba.

Finanziamento 2:

Finanziamento di circa 15.000 Euro per acquisto casco stereotassico di Leksell (donazione privati – concerto Nomadi) per sviluppo chirurgia dell’epilessia e DBS – Responsabile Dr. Flavio Giordano.

Finanziamento 3:

Finanziamento di circa 25.000 Euro per acquisto microdriver per sviluppo deep brain stimulation (DBS) (donazione privati – Azienda tessile Otto d’Ame) – Responsabile Dr. Flavio Giordano.

Finanziamento 4:

Finanziamento di circa 35.100 Euro (fondazione ONLUS “Per Elisa” per la Ricerca sul Medulloblastoma) – Responsabile Dr. Lorenzo Genitori – Dr.ssa Regina Mura.

Finanziamento 5:

Titolo: Functional genomics and neurobiology of epilepsy: a basis for new therapeutic strategies

Ente Finanziante: EU PROGRAM: FP6 (EPICURE Project (LSH-037315).
Responsabile presso il Meyer: Prof. Renzo Guerrini.

Finanziamento 6:

Titolo: Rare disease: use of clinical trial simulation for the choice and optimization of study Design

Ente Finanziante: EU PROGRAM: Era-Net (CRESim Project).

Responsabile presso il Meyer: Prof. Renzo Guerrini.

Finanziamento 7:

Titolo: Genetics of cortical gyral dysgenesis and pathophysiology of tubulin-related malformations of cortical development.

Ente Finanziante: EU PROGRAM: E-RARE2 (TUB-GENCODEV Project).

Responsabile presso il Meyer: Prof. Renzo Guerrini.

Finanziamento 8:

Titolo: Clinical and genetic study of early onset epilepsies of unknown aetiology

Ente Finanziante: Ministero della Salute (Ricerca Finalizzata).

Responsabile presso il Meyer: Dr.ssa Carla Marini.

Finanziamento 9:

Titolo: Drug treatment and neuroprotection in hypoxic-ischemic brain injury and neonatal – infantile seizures: 1) Pharmacokinetic and dose-finding study using a new tandem mass spectrometry micromethod; 2) Efficacy and tolerability profile; 3) Experimental in vitro and in vivo animal models.

Ente Finanziante: Regione Toscana (Progetto Regionale).

Responsabile presso il Meyer: Prof. Renzo Guerrini.

Finanziamento 10:

Titolo: Progetto Malattie Rare: Percorsi assistenziali, diagnosi patogenetica e follow-up terapeutico di alcune malattie neurologiche rare in Toscana.

Ente Finanziante: Regione Toscana.

Responsabile presso il Meyer: Prof. Renzo Guerrini.

Eventi organizzati presso la AOU Meyer nel 2011

Evento 1:

5 Marzo 2011: Convegno Efficacia e limiti della Stimolazione Vagale nel trattamento dei pazienti con epilessia farmaco resistente.

Evento 2:

1-2 Settembre 2011: Meeting della “Taskforce for Paediatric Epilepsy Surgery” dell’ILAE (International League against Epilepsy).

Evento 3:

18-19 Novembre 2011: Meeting autunnale dell'UTASK (European Task-force on Paediatric Epilepsy Surgery).

DAI ONCOEMATOLOGIA

Direttore: Dr.ssa Monica Frassinetti (Direttore Sanitario)

Relazione SODC Oncoematologia

Dr. Maurizio Aricò

Attività di ricerca svolta nel 2011

Area progettuale 1: Isticitosi a cellule di langerhans (ICL/LCH)

Linea di ricerca 1: Identificazione di fattori patogenetici della ICL.

Generazione di un modello in vitro e ruolo della IL17. Gli studi condotti dal gruppo cooperativo costituito dai gruppi di Firenze (PI, M. Aricò), Stoccolma (PI, J-I.Henter), Parigi (PI, A.Tazi), Lione (PI, C.Delprat) ha permesso di sviluppare, a partire da cellule del sangue periferico di pazienti pediatriche, un modello in vitro di granuloma lesionale. Il modello si basa sulla generazione di cellule giganti multinucleate derivate dai monociti circolanti, stimolati con GM-CSF e IL4, caratteristicamente senza la aggiunta, solitamente indispensabile nei controlli, di IL17. Questo ha condotto alla ipotesi che i pazienti con ICL abbiano una specifica propensione a secernere in maniera autocrina IL17, che alimenta la sopravvivenza e la aggressività locale della lesione granulomatosa (Coury F, et al. *Nat Med.* 2008;14:81-7. *Langerhans cell histiocytosis reveals a new IL-17A-dependent pathway of dendritic cell fusion*).

Studio delle caratteristiche del modello in vitro, dei fattori connessi con la sopravvivenza delle cellule lesionali, della chemiosensibilità. Lo studio condotto finora ha permesso di giungere alla evidenza che:

Anticorpi anti-IL-17A inibiscono la sopravvivenza delle cellule dendritiche lesionali (LCH DC), confermando il ruolo di IL17 come fattore di sopravvivenza autocrino.

Il pattern di espressione dei membri della famiglia Bcl-2 mostra che le DC di controllo esprimono il fattore anti-apoptotico MCL1, con una sopravvivenza di due giorni. La incubazione con IL17 induce una variazione del fenotipo a semi-maturo (CD40^{high} HLADR^{low} mixed CD68+CD1a⁺), con espressione di MCL1 e BCL2A1. Questo induce a cascata la attivazione di NF- κ B e di BCL2A1; come effetto, la sopravvivenza delle DC aumenta a 14 giorni ed è strettamente correlata alla espressione di BCL2A1. Queste DC, trattate con IL17, diventano resistenti ad 11 dei 17 agenti chemioterapici che abbiamo testato in vitro. Dosi elevate di VBL e ARAC riducono la espressione di MCL1 ed inducono al morte di DC. La combinazione di anticorpi neutralizzanti anti-IL-17A ha un effetto sinergico con gli anti-blastici, suggerendo un uso terapeutico in una malattia sostenuta da IL17 come la ICL (Olsson Åkefeldt et al, submitted).

Linea di ricerca 2: Trial clinici multicentrici per la diagnosi e cura della LCH. Nell'ambito della Histiocyte Society da molti anni sono condotti trials clinici multicentrici randomizzati per lo sviluppo della terapia della LCH. Tutti gli studi di questo tipo sono stati coordinati a livello nazionale dal PI. Di recente è stato concluso lo studio LCH-III che dimostra che il prolungamento del trattamento ha significativamente diminuito i fallimenti legati alla riattivazione di malattia nei pazienti esenti da coinvolgimento degli organi a rischio. Inoltre, nei pazienti con organi a rischio la aggiunta randomizzata da MTX non ha condotto ad un vantaggio terapeutico (Gadner et al., submitted).

Linea di ricerca 3: Studio delle complicanze neurodegenerative della LCH. La complicanza più devastante della LCH è la forma neurodegenerativa che comporta un interessamento progressivo del sistema nervoso centrale in particolare a livello del cervelletto e del tronco encefalo. È noto che i pazienti con diabete insipido sono a rischio maggiore di LCH-ND. Non ne sono note ad oggi la patogenesi né un trattamento efficace.

Si tratta di uno studio prospettico caso-controllo che prevedeva di reclutare, all'interno dei centri italiani di oncoematologia, almeno 15 soggetti con diagnosi istologica di ICL, di età pediatrica/giovane-adulta, suddivisi tra casi e controlli con rapporto di 1:2. I casi sono stati definiti in presenza di lesioni neuroradiologiche compatibili con forma neurodegenerativa di ICL. I controlli sono stati selezionati sulla base di assenza di lesioni neurodegenerative documentate alla RM cranio-encefalo e presenza di fattori di rischio noti per lo sviluppo di tale complicanza quali diabete insipido e/o lesioni ossee del massiccio facciale. Tutti i soggetti arruolati sono stati sottoposti, presso il nostro Centro, ad un comune protocollo di valutazione che comprendeva esame obiettivo neurologico accurato, valutazione neuropsicologica, valutazione neurofisiologica e RM cranio-encefalo con specifiche caratteristiche. Ad oggi sono stati arruolati 8 casi e 16 controlli. Due pazienti arruolati come controlli sono diventati casi per il riscontro, durante lo studio, di alterazioni neuroradiologiche compatibili con forma neurodegenerativa di ICL. I risultati preliminari indicano che un esame clinico-neurologico accurato insieme alla valutazione dei potenziali somatosensoriali ed acustici possano rappresentare strumenti sensibili, di basso costo e facile esecuzione per l'individuazione dei pazienti affetti da forma neurodegenerativa di ICL da sottoporre a RM cranioencefalo.

Area progettuale 2: Linfociticosi emofagocitici familiare e sindromi correlate (Lef/fhl/hlh)

Il gruppo di ricerca diretto dal PI serve da centro di riferimento per la LEF in Italia da oltre 25 anni. Il registro raccoglie dati clinici e campioni biologici di tutti i pazienti riferiti per sospetta LEF. Il PI svolge il ruolo di referente nazionale in tutti gli organismi cooperativi in questo ambito.

Linea di ricerca 1: Definizione di un protocollo diagnostico standardizzato per la LEF. Il gruppo cooperativo Europeo *CURE-HLH*, costituito da

Amburgo, Parigi, Firenze, Stoccolma, Brescia, ha sviluppato un protocollo diagnostico basato su test funzionali in grado di identificare un difetto di espressione di perforina o di degranulazione linfocitaria. Questi difetti sono predittivi di un difetto proteico riconducibile a mutazioni nei relativi geni malattia. Il progetto è stato finanziato dalla comunità europea nell'ambito FP7 (Bryceson YT, et al. *Blood*. 2012 Mar 22;119(12):2754-63).

Linea di ricerca 2: Correlazioni genotipo-fenotipo nella LEF.

Nell'ambito del medesimo progetto CURE-HLH il nostro centro era responsabile del WP dedicato alle correlazioni genotipo-fenotipo. Lo studio è stato completato con successo ed i dati pubblicati (*Sieni E, et al. J Med Genet*. 2011 May;48(5):343-52).

Linea di ricerca 3: Definizione di un protocollo terapeutico e dei fattori clinici di rischio nella LEF.

Nell'ambito del gruppo cooperativo intercontinentale era stato definito il protocollo di terapia HLH-94, che costituisce lo standard terapeutico attuale. Sono stati pubblicati i risultati a lungo termine dello studio, che documentano la possibilità di sopravvivenza di circa il 50% dei casi di HLH (Trottestam H, et al.; Histiocyte Society. *Blood*. 2011 Oct 27;118(17):4577-84). Nel frattempo è stato condotto il successivo studio HLH-2004, che è giunto a conclusione nel dicembre 2011, ed i cui dati sono in fase di valutazione collegiale.

Come sviluppo del precedente è stato avviato lo studio internazionale EURO-HIT-HLH che viene coordinato dal nostro gruppo a Firenze, il cui C.Etico lo ha approvato, aprendolo all'arruolamento.

È stata condotta retrospettivamente una revisione delle caratteristiche cliniche dei pazienti arruolati negli studi 94 e 2004, allo scopo di identificare i fattori prognostici (Trottestam H, et al. *Acta Paediatr*. 2012 Mar;101(3):313-8). In collaborazione con il centro di Genova abbiamo condotto inoltre una rivalutazione critica degli aspetti neuroradiologici dei bambini con HLH (Rego I, et al. *Pediatr Blood Cancer*. 2012 May;58(5):810-4).

Linea di ricerca 4: Studio funzionale e microscopico dei centrosomi di cellule citotossiche.

I risultati mostrano che i centrosomi di cellule NK e iNKT dirigono i lisosomi secretori verso la sinapsi immunologica. Dunque la polarizzazione del centrosoma fornisce un meccanismo rapido ed efficace di risposta per portare i granuli secretori alla sinapsi immunologica nelle cellule CTLs, NK e iNKT (*Stinchcombe et al., BMC Biol*. 2011 Jun 28;9:45).

Area progettuale 3: Leucemie – Linfomi

Linea di ricerca 1: Leucemia Linfoblastica Acuta (LLA).

Il gruppo di lavoro AIEOP-LLA ha portato avanti la valutazione dello studio AIEOP-BFM-LLA2000, chiuso all'arruolamento, di cui il PI è co-responsabile clinico; in particolare è stato documentato il contributo della analisi molecolare della malattia residua minima nella stratificazione dei pazienti, con identificazione precoce di quelli a prognosi sfavorevole (Schrappe M,

et al. *Blood*. 2011 Aug 25;118(8):2077-84).

La analisi del protocollo AIEOP-8805 per la LLA a fenotipo B maturo ha confermato che una chemioterapia breve ed intensa è molto efficace nella terapia di questa malattia, senza eccessivi effetti indesiderati a breve o lungo termine (Pillon M, et al. *Pediatr Blood Cancer*. 2011 Apr;56(4):544-50).

Linea di ricerca 2: Linfoma di Burkitt.

La malattia minima disseminata rilevabile nel sangue periferico identifica un sottogruppo a cattiva prognosi tra i bambini con LB ad alto rischio. Questo sottogruppo potrebbe meritare una intensificazione di terapia anche con strategie differenti, tra cui l'impiego di MoAb anti CD20 (*Musolino L, et al, J Clin Oncol*. 2011 May 1;29(13):1779-84).

Area progettuale 4: Tumori cerebrali

Il nostro centro recluta un numero elevato di pazienti con tumore cerebrale grazie alla attività in azienda del neurochirurgo Dr. L. Genitori. Questo ci offre la opportunità di sviluppare progetti di ricerca biologici e clinici. Linea di ricerca 1: Modulazione della barriera emato-encefalica.

Lo studio di un modello murino ci ha permesso di documentare che il pre-trattamento con morfina favorisce l'accumulo intracellulare di doxorubicina nel tessuto cerebrale, tradizionalmente impedito dalla presenza della barriera ematoencefalica. Questi dati suggeriscono che la morfina, attraverso la inibizione dei meccanismo di efflusso, possa rendere le concentrazioni di doxorubicina utilizzabili a scopo terapeutico nei tumori cerebrali. Il modello proposto potrebbe essere utilizzato anche per favorire l'accumulo intracerebrale di altre molecole efficaci ma tradizionalmente non in grado di raggiungere il target intracellulare (*Sardi I et al., Cancer Chemother Pharmacol*. 2011 Jun;67(6):1333-40).

Area progettuale 5: Tumori rari

Facendo seguito alla esperienza precedente del centro di Firenze nell'ambito dei tumori rari, anche nel gruppo di lavoro AIEOP-TREP, si porta avanti il progetto di valutazione della frequenza e delle caratteristiche dei tumori surrenalici nel bambino e nell'adulto, in ambito regionale. La parte relativa al paziente adulto viene condotta da Prof. M. Mannelli (Università di Firenze) mentre a noi compete la valutazione della incidenza e delle caratteristiche dei casi pediatrici.

Nell'ambito della attività associativa AIEOP abbiamo preso in considerazione aspetti diversi della organizzazione della rete oncologica pediatrica in Italia, con risvolti organizzativi o socio-sanitari, tra cui la presenza di limiti di età nell'accesso alle strutture pediatriche.

Area progettuale 6: Oncoematologia pediatrica in Italia

Nell'ambito della attività associativa AIEOP abbiamo preso in considerazione aspetti diversi della organizzazione della rete oncologica pediatrica in Italia, con risvolti organizzativi o socio-sanitari, tra cui la presenza di limiti di età nell'accesso alle strutture pediatriche (*Ferrari A., et al. Pediatr Hematol*

Oncol. 2012 Feb;29(1):55-61), la presenza di bambini stranieri che si avvalgono della rete AIEOP (*Rondelli R, et al. Ital J Pediatr. 2011 Sep 18;37:44*), la frequenza e capacità dei soggetti guariti dopo tumore infantile di sposarsi e procreare (*Pivetta E, et al. Haematologica. 2011 May;96(5):744-51*).

Programma di ricerca per il 2012

Area progettuale 1: Istiocitosi a cellule di Langerhans (ICL/LCH)

Linea di ricerca 1: Identificazione di fattori patogenetici della ICL.

Descrizione delle caratteristiche colturali di un modello in vitro e studio comparativo del comportamento in vitro dei genitori. Gli studi condotti dal gruppo cooperativo sopra descritto ha permesso di sviluppare, a partire da cellule del sangue periferico di pazienti pediatrici, un modello in vitro di granuloma lesionale. Lo studio morfologico delle colture ottenute, a diversi tempi, suggerisce un pattern di comportamento che richiama quello della reazione alla presenza di un patogeno intracellulare. Lo studio in corso del pattern delle proteine espresse ci potrebbe condurre alla identificazione della categoria di appartenenza del possibile patogeno. Inoltre la coltura di elevati volumi di sangue periferico dei genitori sembra documentare un comportamento differenziale delle madri dei piccoli pazienti, con possibili implicazioni nei meccanismi di patogenesi e di eventuale trasmissione perinatale di un patogeno, coinvolto nella patogenesi della LCH. Studio del metabolismo lipidico del modello in vitro e possibili implicazioni terapeutiche. Lo studio del modello in vitro sopra esposto suggerisce un ruolo significativo per i lipidi, il cui accumulo in vacuoli si identifica anche all'esame morfologico microscopico elettronico. Sono in corso studi per la caratterizzazione del metabolismo lipidico per valutare la eventuale presenza di potenziali target metabolici suscettibili di inibizione a scopo terapeutico.

Linea di ricerca 2: Trial clinici multicentrici per la diagnosi e cura della LCH. Nell'ambito della Histiocyte Society e dell'AIEOP, è in fase di approvazione dal comitato etico aziendale del Meyer il successivo trial LCH-IV, che ancora una volta sarà coordinato in Italia dal PI.

Linea di ricerca 3: Studio delle complicanze neurodegenerative della LCH. Lo studio sopra esposto sarà proseguito allo scopo di mettere a punto un protocollo di sorveglianza. Si prevede la preparazione del manoscritto e la sua submission entro il 2012.

Area progettuale 2: Linfoistocitosi emofagocitica familiare e sindromi correlate (LEF/FHL/HLH)

Linea di ricerca 1: Studio della LEF ad esordio in età adulta.

La LEF esordisce in generale in età infantile o giovanile. Analizzando i dati del nostro registro abbiamo identificato 11 pazienti di età compresa tra 18 e 43 anni (mediana, 23 anni), con storia familiare non significativa. Lo studio genetico ha documentato mutazioni bialleliche in geni-malattia, confer-

mando la diagnosi di FHL2 (n=6), FHL3 (n=2), FHL5 (n=1), XLP1 (n=2). Questi dati confermano che la malattia va sospettata anche in età >18 anni, ponendola in diagnosi differenziale di citopenie, insufficienza epatica, alterazioni neurologiche, specie quando una malattia linfoproliferativa sia sospettata ma non confermata (*Sieni E. et al., PlosOne, in press*).

Linea di ricerca 2: Identificazione di nuovi difetti genetici nella FHL. Allo scopo di identificare il gene malattia implicato nel 20% circa di casi in cui il difetto genetico rimane ad oggi non assegnato, abbiamo avviato un genome-wide sequencing su un gruppo di 5 famiglie con LEF e malattia caratterizzata da familiarità o evidente difetto costituzionale. I risultati preliminari saranno disponibili alla fine del mese di settembre 2012. Su questa base proseguiremo nella identificazione delle mutazioni riscontrate, nella analisi dei possibili geni candidati e nel confronto tra famiglie per la possibile ricorrenza di difetti genetici.

Linea di ricerca 3: Studio di nuove strategie terapeutiche. La identificazione di IFNG come mediatore centrale della patogenesi della LEF ha aperto la strada alla ipotesi che sia possibile intervenire su questo pathway a scopo terapeutico. La azienda NovImmune SA ha sviluppato NI-0501, un anticorpo monoclonale anti-interferon gamma (anti-IFN γ), che ha recentemente superato la fase della sperimentazione in volontari sani ed ottenuto il riconoscimento di "orphan drug". Il file è stato presentato all'EMA per la approvazione del protocollo di trattamento di fase I, nel bambino con LEF. Il trial multicentrico NI-0501-04, che vede come sponsor NovImmune, è in fase finale di definizione. Soggetti da trattare sono bambini affetti da sindrome emofagocitica in fase di riattivazione dopo trattamento convenzionale (HLH94) ovvero con LEF e risposta insufficiente alla terapia convenzionale. Il trial sarà coordinato dallo scrivente; ad oggi hanno accettato di partecipare i seguenti centri pediatrici: Italia: Firenze, Roma OBG, Monza, Genova IGG, Napoli Pausilipon, Padova; Inghilterra: GOS, Londra; Spagna: Bilbao e Barcellona; Germania: Munster; Rep. Ceca: Praga; USA: Cincinnati. Lo studio fa parte del progetto FIGHT HLH, recentemente finanziato dalla comunità europea.

Linea di ricerca 4: Studio della frequenza di mutazioni monoalleliche dei geni FHL-correlati nella sindrome emofagocitica secondaria/MAS. È noto che mutazioni bialleliche nei geni FHL-correlati sono alla base della LEF di vario sottotipo. Una ampia proporzione di bambini che sviluppano una sindrome emofagocitica in realtà non hanno mutazioni nei geni noti e appartengono quindi alla categoria denominata come "secondaria". Affine a questa, praticamente indistinguibile, è la sindrome emofagocitica che complica una parte dei pazienti con malattie reumatiche, denominata MAS. Alcuni dati preliminari suggeriscono che pazienti con MAS hanno mutazioni monoalleliche di geni LEF-correlati. Intendiamo esplorare sistematicamente tutti i pazienti con forme "secondarie"/MAS per comprendere quale è il reale contributo di mutazioni monoalleliche a questa forma. Anche questa attività sarà svolta in collaborazione internazionale, nel con-

testo del progetto FIGHT-HLH. Il WP relativo alle analisi genetiche (che saranno eseguite tutte nel nostro laboratorio) sarà diretto dal PI scrivente.

Linea di ricerca 5: Studio del ruolo di mutazioni del gene UNC13D, responsabili della FHL3, in pazienti con ALPS o DALD.

La sindrome linfoproliferativa autoimmune (ALPS), caratterizzata da manifestazioni autoimmuni, linfadenopatia/splenomegalia ed espansione delle cellule T CD4-CD8 negative, è causata da un difetto genetico che altera la via del recettore FAS, importante nel controllo periferico dell'omeostasi linfocitaria. Il 50% dei soggetti ALPS presenta mutazioni in FAS, FASL, e CASP10; i restanti casi sono probabilmente da attribuirsi a mutazioni in geni non ancora conosciuti. Un nostro precedente lavoro indicava che mutazioni nel gene PRF1, responsabile della linfoistiocitosi emofagocitica familiare (FHL2), possono contribuire al fenotipo ALPS; abbiamo adesso esteso l'analisi di casi di ALPS e DALD al gene UNC13D responsabile della forma FHL3. L'alta frequenza di mutazioni trovate suggerisce che varianti nel gene UNC13D possano essere considerate parte di un background oligogenico che predispone all'insorgenza di sindromi ALPS e DALD. Mutazioni dei geni FAS e UNC13D possono cooperare interferendo con la risposta anti-virale ed impedendo al sistema immunitario di spegnersi (Aricò et al, submitted).

Area progettuale 3: Leucemie – Linfomi

Linea di ricerca 1: Leucemia linfoblastica acuta PH+

Come naturale sviluppo della valutazione dell'outcome del trattamento di bambini con LLA Ph⁺, condotto in passato dal PI a nome dell'AIEOP in un consorzio internazionale (Aricò M, et al., NEJM 2000), il gruppo ha sviluppato un trial terapeutico randomizzato controllato che introduce l'uso di TKI di prima generazione (imatinib). Lo studio, coordinato in Italia dal PI, si è ora concluso e la analisi dei dati suggerisce che imatinib insieme alla chemioterapia intensiva tipo BFM è ben tollerata e può essere di beneficio per il trattamento di questi bambini (Biondi A, et al. Lancet Oncol. 2012 Aug 13. [Epub ahead of print])

Linea di ricerca 2: LLA in soggetti con S. Down.

I bambini con S.Down hanno un rischio aumentato di sviluppare una LLA a precursori B (BCP-ALL). Fattori prognostici e outcome del trattamento dei pazienti DS-ALL trattati nei protocolli attuali sono incerti. Abbiamo analizzato nel contesto di un consorzio internazionale (in cui il PI rappresenta l'Italia), 653 casi di DS-ALL arruolati prospetticamente in 16 trial. L'età <6 anni, la conta di leucociti <10x10⁹/L, la presenza di ETV6-RUNX1 e le trisomie 4 e 10, oltre alla iperdiploidia elevata sono fattori prognostici favorevoli per la DS-ALL (Buitenkamp et al., submitted).

Linea di ricerca 3: Studio del ruolo predisponente delle mutazioni monoalleliche nei geni LEF-correlati a malattie neoplastiche o autoimmuni. Il registro Internazionale della LEF, avviato nel 1985, ha raccolto ad oggi oltre 200 famiglie in cui la malattia si è manifestata in almeno un sogget-

to. La identificazione del marcatore genetico ci ha permesso di dare ai medici curanti ed alle famiglie stesse informazioni preziose da utilizzare per le scelte terapeutiche, compresa la indicazione al trapianto di CSE. Inoltre, abbiamo messo a disposizione delle famiglie affette la possibilità di studiare i familiari potenzialmente portatori, per le implicazioni che questo può avere per ciascuno di loro. Dati iniziali, raccolti in maniera non sistematica su alcuni pazienti con malattie tumorali o autoimmuni, suggeriscono che la presenza di mutazioni monoalleliche siano più frequenti in pazienti con linfoma o malattie autoimmuni. Per chiarire questi aspetti stiamo riesaminando tutte le famiglie studiate nel nostro Registro e trovate affette da malattie quali LEF tipo 2-5, XLP, M. Chediak-Higashi o S. di Griscelli. In particolare stiamo raccogliendo informazioni cliniche, in aggiunta a quanto già segnalato al momento della diagnosi, in merito alla presenza di malattie rilevanti. Con questi dati costruiremo una analisi del rischio di sviluppare neoplasie o malattie immuno-mediate in soggetti solo per l'essere portatori di mutazioni monoalleliche dei geni FHL-correlati.

Linea di ricerca 4: Studio del ruolo predisponente di mutazioni monoalleliche dei geni LEF-correlati nel linfoma anaplastico in età pediatrica
 Il linfoma anaplastico a grandi cellule (ALCL) costituisce il 15% dei linfomi non-Hodgkin (NHL) in età pediatrica. Poiché alcuni elementi della sua manifestazione clinica sono in comune con la sindrome emofagocitica, in passato abbiamo studiato una piccola coorte di pazienti con ALCL per la presenza di mutazioni di PRF, trovando mutazioni nel 27% dei casi. Abbiamo deciso di estendere lo studio con altri 40 casi consecutivi, portando la coorte ad un totale di 84 casi, studiati anche per i geni SH2D1A, PRF1 e UNC13D, tutti FHL-correlati. Abbiamo anche studiato la espressione di perforina su tessuto tumorale. Mutazioni sono presenti in 23/84 pazienti (27.4%). Non abbiamo trovato mutazioni nel gene SH2D1A; 21 pazienti (25%) avevano un totale di 10 differenti mutazioni di *PRF1*, monoalleliche in 20/21 pazienti. Le nuove mutazioni p.R28C e p.A211V non erano presenti in 100 controlli sani; R232H, N252S (in 2 casi) e T450M erano note in FHL2, così come A91V, trovata in 11 pazienti (13%). Due pazienti avevano mutazioni di UNC13D, una nota ed una nuova, assente nei controlli. In conclusione mutazioni monoalleliche di PRF sono frequenti in pazienti con ALCL in età pediatrica, suggerendo un ruolo predisponente di un difetto parziale della citotossicità linfocitaria. Mutazioni di UNC13D sono molto meno frequenti, assenti quelle di SH2D1A (*Ciambotti et al., manuscript in preparation*).

Area progettuale 4: Tumori cerebrali

Proseguono gli studi illustrati per il 2011. In particolare:

Linea di ricerca 1: Modulazione della barriera emato-encefalica

Sono in corso esperimenti per verificare che l'effetto documentato per la morfina sia condiviso con altri farmaci che interferiscono con i meccanismi di efflusso.

Linea di ricerca 2: Valutazione della potenzialità di cellule NK autologhe e allogeniche di lisare cellule staminali tumorali derivanti da tumori cerebrali pediatrici

Questa linea di ricerca si propone di verificare la capacità di cellule NK di lisare in vitro cellule staminali tumorali isolate da colture primarie di tumori cerebrali pediatrici. Il protocollo di allestimento delle colture primarie è stato messo a punto per le più frequenti tipologie di tumore cerebrale ed è quindi possibile utilizzarle come bersaglio in test citotossici che prevedono come effettori sia la popolazione NK autologa, isolata dal sangue periferico del paziente, che popolazioni NK allogeniche. Le colture cellulari allestite a partire da prelievi operatori effettuati presso la nostra neurochirurgia vengono analizzate per l'espressione di un pannello di marcatori tipici di cellule staminali neurali e marcatori di differenziazione. Dal sangue periferico vengono isolate le NK e stimolate allo scopo di testare la loro capacità di riconoscere e lisare le cellule staminali tumorali. I primi risultati sembrano indicare la suscettibilità delle cellule staminali tumorali alla lisi da parte delle NK attivate. Il progetto, coordinato dal PI, viene realizzato in collaborazione con il Dipartimento di medicina sperimentale dell'Università di Genova.

Collaborazioni internazionali nell'ambito di ricerca scientifica

Christine Delprat, Faculté de Médecine Lyon. Oggetto: sviluppo e studio del modello in vitro della LCH. Lione, Francia.

Daniel Hanau, Henri De La Salle. INSERM U725 Biology of Dendritic Cells. Etablissement Francais du Sang-Alsace. 67065 Strasbourg, France. Oggetto: caratterizzazione ultrastrutturale e del pattern di espressione proteica delle colture cellulari ottenute dal modello in vitro di LCH.

Abdellatif Tazi, Chef de Service de Pneumologie, Coordonnateur du Centre de Référence de l'Histiocytose Langerhansienne, Hôpital Saint-Louis, 75475 PARIS. Oggetto: 1. studi clinici e correlazioni con il modello in vitro in pazienti adulti.

Jan-Inge Henter, Paediatric Onco-Haematology Unit Director Karolinska Hospital, Karolinska Institutet, S-17176 Stockholm, Sweden. Oggetto: 1. studi clinici e correlazioni con il modello in vitro in famiglie con LCH; 2. FHL e sindromi correlate.

Ching-Hon Pui, St. Jude Children Research Hospital, Memphis TN. Oggetto: LLA.

Martin Schrappe, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Klinik für Allgemeine Pädiatrie, 24105 Kiel, Germany. Oggetto: LLA.

Jan Sary, Department Pediatric Hematology and Oncology, University Hospital Motol, 150 06 Praha 5-Motol, Czech Republic. Oggetto LLA, LEF.

Gillian M Griffiths, Cambridge Institute for Medical Research, University of Cambridge, Hills Road, Cambridge CB2 0XY, UK. Oggetto: LEF.

Alexandra Filipovich, Michael B. Jordan, Division of Hematology / Oncology at Cincinnati Children's Hospital Medical Center.

Kimberly Gilmour, Great Ormond Street Children Hospital, London UK.
 Oggetto: FHL.
 Gritta Janka, Kinderklinik, University of Hamburg, Germany. Oggetto:
 FHL.

Elenco finanziamenti per le attività di ricerca

2011:

Destinatario Istituzionale	Regione Toscana
Titolo ricerca	Childhood Histiocytoses: getting deeper in pathogenesis and exploring novel therapeutic approaches
Responsabile	Maurizio ARICO'
Data convenzione	25/03/2011
Cod. ricerca	RF-TOS-2008-1219488
Data Inizio	01/06/2011
Data fine autorizzata	31/05/2013
Importo	Euro 230.000

Destinatario Istituzionale	AOU Meyer
Titolo ricerca	“Tumori rari del surrene”
Responsabile	Maurizio ARICO'
Data convenzione	01.01.2011
Cod. ricerca	Bando malattie rare ex DGR 139/2008
Data Inizio	01/01/2011
Data fine autorizzata	31/12/2012
Importo	Euro 55.000

Destinatario Istituzionale	AOU Meyer
Titolo ricerca	“Comprehensive diagnosis and treatment for intracranial pediatric ependymoma”
Responsabile	Maura Massimino, INT Milano; responsabile locale M.Aricò
Data convenzione	11.11.2009
Cod. ricerca	Bando malattie rare ex DGR 139/2008
Data Inizio	01/01/2010
Data fine autorizzata	31.12.2011
Importo	Euro 40.000

Relazione SODC Immunoematologia, Medicina Trasfusionale e Laboratorio Terapie Cellulari

Dr. Franco Bambi

Attività di ricerca svolta nel 2011

Area progettuale 1: Terapia cellulare – Medicina rigenerativa

Linea di ricerca 1: Prodotti per terapia cellulare – Trasferimento in condizioni GMP in collaborazione con il Cardiocentro Ticino e successivamente con il Laboratorio di Terapie Cellulari Avanzate di Vicenza (Dr. Astori). Sono state affrontate le principali criticità correlate al trasferimento in condizioni GMP del processo di preparazione di prodotti cellulari non manipolati estensivamente, ma utilizzati in un contesto non omologo.

Astori G, Bambi F, Soldati G, Sürder D, Moccetti T. Autologous bone marrow mononucleated cell preparation for the clinical treatment of acute myocardial infarction and peripheral arterial disease. *Cytotherapy*. 2011 Oct; 13(9):1031-5.

Linea di ricerca 2 – Studio di colonie di cellule staminali mesenchimali (MSC) ottenute da singola cellula (in collaborazione con Prof.ssa Parronchi, Laboratorio di Immunologia – AOU Careggi; Dr. Dominici, Uni MoRe). È stato inizialmente messo a punto un sistema innovativo per l'isolamento di colonie di cellule mesenchimali ottenute a partire direttamente da una popolazione di cellule mononucleate di midollo osseo. In tal modo è stato possibile studiare mediante citometria a flusso alcuni marcatori di superficie su popolazioni omogenee, verosimilmente derivate da singola cellula. È stata così evidenziata una notevole eterogeneità in termini di espressione di alcune molecole di membrana quali CD10, CD56 e CD71, da parte di colonie diverse, da un lato confermando l'ipotesi che le MSC in colture "bulk" rappresentino una popolazione estremamente eterogenea in termini morfologici e fenotipici, dall'altro suggerendo che l'isolamento di cellule con potenziale differenziativo e replicativo diverso potrebbe essere utilizzato in futuro nella pratica clinica per espandere cellule con caratteristiche peculiari e più idonee per lo scopo ricercato. A tale scopo sono in corso esperimenti di induzione della differenziazione su cellule originate da colonie diverse.

Risultati non ancora pubblicati.

Programma di ricerca per il 2012

Area progettuale 1: Terapia cellulare – Medicina rigenerativa

Linea di ricerca 1: Studio delle capacità differenziative verso il lineage osteocitario di colonie di cellule staminali mesenchimali (MSC).

Obiettivi del progetto:

L'obiettivo del progetto di ricerca è quello di riuscire ad individuare colonie di MSC che siano già parzialmente commissionate o dotate di una mag-

giore propensione alla differenziazione in senso osteogenico, possibilmente correlando le capacità funzionali alla presenza di particolari marcatori di superficie. Inoltre, scopo del nostro studio è quello di coltivare ed espandere *in vitro* MSC di derivazione midollare, sia autologhe che allogeniche, da utilizzare per ripopolare strutture naturali o sintetiche impiantate a scopo sostitutivo in resezioni ossee dovute a tumore, secondo gli standard GMP. Sarà inoltre valutata la possibilità di differenziare *in vitro* di cellule di tipo osteoblastico che saranno analogamente utilizzate per la ricellularizzazione, in confronto a MSC non differenziate, valutandone l'outcome in termini di qualità e resistenza dell'osso generato.

Risultati attesi del progetto:

Il progetto prevede ricadute sia a breve che a lungo termine.

Appare inoltre estremamente interessante la possibilità di correlare caratteristiche funzionali alla presenza di particolari marcatori di superficie. In tal modo sarebbe possibile isolare, mediante sorting a partire da popolazioni cellulari eterogenee, e conseguentemente utilizzare, cellule con capacità maggiormente indirizzate verso la popolazione cellulare di interesse. In particolare l'utilizzo di MSC ad elevate potenzialità osteogeniche, sia di origine autologa che allogenica, per ripopolare in vivo strutture ossee naturali o sintetiche, offrirebbe indubbiamente al chirurgo un valido sistema per rimpiazzare segmenti di osso anche molto estesi, consentendo una exeresi più ampia e quindi una migliore garanzia di completa escissione del tumore.

Linea di ricerca 2: Progetto ordinario cellule staminali – Regione Emilia Romagna – Ministero della salute – “Exploring innovative strategies to enhance bone regeneration based on novel mesenchymal stromal/stem cells” in collaborazione con l'AOU di Modena e gli IOR di Bologna.

Obiettivi e risultati attesi del progetto:

L'obiettivo primario del progetto è la ricerca di alternative terapeutiche innovative per la cura di patologie scheletriche acquisite e congenite (es. Osteogenesi Imperfetta – OI) in cui sia presente una condizione cronica di “bone-losing”. In questo tipo di patologie è di particolare importanza ottenere un incremento stabile delle potenzialità osteogeniche delle cellule staminali mesenchimali (MSC). A questo fine saranno caratterizzate MSC da varie fonti (midollo osseo, placenta, tessuto adiposo) per identificare le sottopopolazioni più idonee.

Saranno sperimentati nuovi regimi di condizionamento/condizioni adiuvanti capaci di favorire l'homing cellulare ed una persistente rigenerazione ossea dopo inoculo.

Particolare attenzione sarà posta alla frazione cosiddetta “non aderente” (NA) delle MSC, che da studi preliminari sembra essere caratterizzata da un più elevato potenziale osteogenico.

Il principale contributo del nostro gruppo è trasferire le condizioni colturali di queste MSC in GMP, al fine di trasferire i risultati degli studi biologici nella pratica clinica.

Linea di ricerca 3: Progetto “Terapia cellulare con cellule staminali mesenchimali per la cura di tumori ossei su pazienti pediatrici” – Fondazione

Just Italia/Associazione Noi per Voi – DiVAL, Università di Firenze; AOU Careggi; AOU Meyer.

Obiettivi e risultati attesi del progetto:

Il principale obiettivo è la produzione in condizioni GMP di cellule staminali mesenchimali (MSC) midollari, autologhe o allogene, da utilizzare per ripopolare strutture naturali o sintetiche impiantate a scopo sostitutivo in resezioni ossee dovute a tumore, perfezionando i più opportuni test preclinici di sicurezza microbiologica e genotossica. Principale valore aggiunto del progetto è la creazione di una rete collaborativa fra clinici, GMP facility e uno spin-off universitario per la pianificazione di una sperimentazione clinica di terapie avanzate con la raccolta dei dati preclinici, necessari alla stesura di un dossier clinico da sottoporre alle autorità regolatorie.

Area progettuale 2: Terapia cellulare e Immunomodulazione

Linea di ricerca 1: Studio delle interazioni tra cellule staminali mesenchimali e cellule dell'immunità naturale e adattativa in collaborazione con il Laboratorio.

Obiettivi:

Lo scopo dello studio è quello di comprendere le interazioni ed i meccanismi alla base degli effetti immunomodulanti delle MSC sulle cellule del sistema immunitario, in particolare delle cellule NK e CTL, definendo le migliori strategie per un possibile utilizzo in vivo in corso di GVHD. Sarà possibile chiarire quali siano in effetti le capacità che le MSC possiedono nell'esercitare un'azione immunomodulante, analizzando i rapporti fini di interazione tra le MSC e le cellule del sistema immunitario.

Risultati attesi del progetto:

In questo modo si potrebbero raccogliere evidenze per un miglior utilizzo delle MSC in corso di GVHD procedendo ad una standardizzazione dei protocolli.

La somministrazione di MSC, prodotte secondo standard GMP, potrebbe consentire, per il paziente trapiantato, di ridurre o sospendere le terapie immunosoppressive standard (steroidi, ciclosporina ed altri farmaci) con riduzione della relativa tossicità ed eventualmente dei costi associati alle somministrazioni farmacologiche croniche (in particolare quelle connesse agli anticorpi monoclonali) ed in ultima analisi di effettuare trapianti allogenei parzialmente compatibili a quasi tutti i candidati grazie alla possibilità di un adeguato controllo della GVHD.

Collaborazioni internazionali nell'ambito di ricerca scientifica

Collaborazione internazionale 1: nell'ambito del Seventh Framework Programme (FP7-HEALTH) – Progetto “Regenerating Bone defects using New biomedical Engineering approaches” (REBORNE) – (Dr. Franco Bambi)

Elenco finanziamenti per le attività di ricerca

2011:

Finanziamento 1: Seventh Framework Programme (FP7-HEALTH) – Progetto “Regenerating Bone defects using New biomedical Engineering approaches” (REBORNE) (Dr. Franco Bambi).

Finanziamento 2: “Bando Cellule staminali e Malattie Rare 2008” Ministero della Salute – Direzione Generale della Ricerca Scientifica e Tecnologica – “Exploring innovative strategies to enhance bone regeneration based on novel mesenchymal stromal/stem cells” – Università di Modena e Reggio Emilia; Istituti Ortopedici Rizzoli; AOU Meyer; (Dr. Franco Bambi).

DIPARTIMENTO DI PEDIATRIA CHIRURGICA

Direttore: Prof. Antonio Messineo

*Attività di ricerca svolta nel 2011**Area progettuale 1: Chirurgia pediatrica*

Linea di ricerca 1: Petto escavato

La U.O. di Chirurgia Pediatrica è dal 2002 il gruppo leader nel trattamento chirurgico del petto escavato grave, grazie all'utilizzo, per primi in Italia, della tecnica mini-invasiva e toracosopia di Nuss nel trattamento di questa malformazione.

Nell'ambito della diagnosi e del trattamento di questa malformazione, l'U.O. di Chirurgia Pediatrica ha stabilito rapporti collaborativi collaborazioni con:

la Radiologia dell'Az. O.U. Meyer sull'utilizzo della RMN nei pazienti affetti da Petto Escavato Grave;

con il Centro Marfan di Careggi (Prof. G. Pepe) su Marfan, MASS e Petto Escavato;

con la Fondazione Don C. Gnocchi-ONLUS (IRCCS), Sezione di Riabilitazione Polmonare, Firenze, Prof. Scano – Dr. Gigliotti sullo studio optometrico della parete toracica dei soggetti affetti da petto escavato;

con l'University College di Londra e il Dipartimento di Anatomia, Università di Firenze (Prof. Romagnoli) sullo studio della cartilagine nei soggetti con Petto nello studio delle variazioni tissutali strutturali e biochimiche nei pazienti affetti da Petto Escavato e la loro correlazione con gli aspetti clinici (Progetto BioSCOPE).

Lavori ed abstracts presentati sul Petto Escavato:

Chest wall kinematics in young subjects with Pectus excavatum. Binazzi B, Innocenti Bruni G, Coli C, Romagnoli I, Messineo A, Lo Piccolo R, Scano G, Gigliotti F. *Respir Physiol Neurobiol.* Epub 2011 Nov 26. PMID: 22138611.

Effects of the Nuss procedure on chest wall kinematics in adolescents with pectus excavatum. Barbara Binazzi; Giulia Innocenti Bruni; Francesco Gigliotti; Claudia Coli; Isabella Romagnoli; Antonio Messineo; Roberto Lo Piccolo; Giorgio Scano. Inviato x pubblicazione su *Respir Physiol Neurobiol*.

Chest fast MRI: an imaging alternative on pre-operative evaluation of Pectus Excavatum. Lo Piccolo R, Bongini U, Basile M, Savelli S, Morelli C, Cerra C, Spinelli C, Messineo A. Accettato x pubblicazione sul *J Pediatr Surg*.

Linea di ricerca 2: Utilizzo delle cellule staminali di origine amniotica
La scoperta delle cellule staminali, fonte ideale di cellule aventi la capacità di differenziare in ogni tipo di tessuto, ha rappresentato un balzo in avanti assai promettente per la medicina rigenerativa. Poiché il problema principale allo svilupparsi di questa metodica è l'impossibilità di avere a disposizione una sorgente cellulare sicura, recentemente è stata descritta la possibilità di derivare cellule staminali a partire dal liquido amniotico (AFS cells). Le AFS cells, raccolte tramite selezione magnetica positiva per l'antigene c-kit (CD117), rappresentano circa l'1% del contenuto cellulare in campioni di amniocentesi ottenuti per la diagnosi genetica prenatale e sono descritte come cellule staminali ampiamente multipotenti perché è stata dimostrata la possibilità di differenziamento lungo linee derivate dai tre foglietti embrionali. Le AFS, sotto specifiche condizioni, sono capaci di differenziare e se iniettate in vivo nel topo immunocompromesso, non sviluppano crescita tumorale. Sono positive per diversi marcatori caratteristici delle staminali mesenchimali o neurali e più del 90% delle cellule esprimono il fattore trascrizionale Oct4 che è associato al mantenimento della pluripotenza e dello stato indifferenziato. Durante l'amniocentesi è possibile ottenere cellule autologhe di origine fetale che possono essere coltivate e manipolate in vitro durante il corso della gestazione ed impiegate in seguito, grazie all'ingegneria tissutale, per creare tessuti biocompatibili da utilizzare nella ricostruzione postnatale. L'obiettivo principale nel processo di realizzazione di una cellula differenziata a partire da una staminale, è quello di poter generare cellule che oltre ad avere caratteristiche fenotipiche simili a quelle del tessuto che vogliamo costruire, ne abbiano anche le stesse caratteristiche funzionali.

Questa ricerca è stata condotta in collaborazione con:

Prof.ssa Elisabetta Cerbai, Centro Interuniversitario di Medicina Molecolare e Biofisica Applicata, Università di Firenze:

Dr. Paolo De Coppi, Consultant and Senior Lecturer, University College of London and Great Ormond Street Hospital for Children, London, United Kingdom.

Abstracts presentati a Congressi Internazionali sulle cellule staminali di origine amniotica:

Amniotic fluid stem cells can functionally differentiate along smooth muscle lineage-potential for regenerative medicine. Ghionzoli M, Costanzi

G, Shaw SW, Totonelli G, Garriboli M, Repele A, Andreadis ST, Messineo A, Eaton S, Pierro A, De Coppi P. – APSA 2011 – Palm Springs, CA – Poster presentation;

Amniotic fluid stem cells differentiate steadily along a mesodermal lineage and are sensitive to mythogenic stimulation. Ghionzoli M, Repele A, Parenti A, Paccosi S, Musilli C, Sartiani L, Spinelli V, Shaw SW, Totonelli G, Garriboli M, Cerbai E, Mugelli A, Eaton S, Pierro A, Messineo A, De Coppi P. – UKSCN – 30th March-1st April, 2011 – York, United Kingdom – poster presentation;

Functional fingerprint of smooth muscle cells derived from amniotic fluid stem cells. Ghionzoli M., Sartiani L, Costanzi G, Parenti A, Repele A, Spinelli V, Paccosi S, Shaw SW, Totonelli G, Garriboli M, Eddaoudi A, Andreadis ST, Cerbai E, Mugelli A, Eaton S, Pierro A, Messineo A. De Coppi P. EUPSA 2011 – Barcelona, Spain;

Human amniotic fluid stem cells can functionally differentiate along smooth muscle lineage. Ghionzoli M, Repele A, Garriboli M, Totonelli G, Sartiani L, Parenti A, Cerbai E, Andreadis ST, Mugelli A, Eaton S, Pierro A, Messineo A, De Coppi P. – ISSCR 15-18 Jun 2011, Toronto.

Area progettuale 2: Ustioni pediatriche

Linea di ricerca 1: Sviluppo di programmi di formazione inserito nel Piano Aziendale di Formazione, per il personale dei vari Reparti di Chirurgia e Rianimazione, Poliambulatori e Servizi a vario titolo impegnati nella gestione interdisciplinare del paziente ustionato.

Linea di ricerca 2: Diffusione in Italia ad opera della Dr.ssa Federica D'Asta, ricercatore Universitario del Dipartimento, del Corso Soccorritore ABLIS (Advanced Burn Life Support), diffuso e certificato dall'American Burn Association.

Risultati:

Come da accordi con l'ABA, nel 2011, sono stati effettuati 6 corsi, che hanno ottenuto una completa adesione, formando 150 soccorritori, medici e infermieri. Di questi 15 medici e 24 infermieri appartengono all'AOU Meyer. I partecipanti iscritti provengono sia dal territorio toscano che extraregionale. Al corso sono stati riconosciuti 10 crediti ECM. Inoltre, ha ottenuto il patrocinio della SIMEU, Società Italiana di Medicina d'Emergenza Urgenza e della SiUst, Società Italiana Ustioni.

Linea di ricerca 3: Avvio del progetto "Potenziamento dell'attività della Chirurgia Plastica all'interno della SODs Centro Ustioni e Chirurgia Plastica" con previsto periodo osservazionale per avvio di collaborazione con l'Ospedale Trousseau, Parigi. Dicembre 2011(F. D'Asta).

Il Dipartimento si è visto impegnato come Scientific Faculty e Local Organizing Committee del Congresso Europeo STEPS 2011 "Plastic and Reconstructive Surgery".

Linea di ricerca 4: Avvio di collaborazione internazionale con l'ospedale Shriners Hospital for Children, Galveston, Texas con previsto periodo os-

servazionale nel Settembre 2011 da parte del personale medico della AOU Meyer. (Bussolin L, D'asta F, L'erario M, Pinzauti E.)

Partecipazione a Convegni e Congressi:

I Chirurghi Pediatri Italiani per i Bambini del Sud del Mondo, Ferrara 22-23 gennaio 2011

Il bambino ustionato: periodo d'emergenza e fase acuta (Pinzauti E, Pancani S, D'Asta F.)

Trattamento riabilitativo negli esiti cicatriziali post-ustione (Ciullini P, Pinzauti E.)

IV Congresso Nazionale Congiunto Società Italiana di Chirurgia Pediatrica – Società Italiana di Urologia Pediatrica – Società Italiana di Videochirurgia Infantile, Padova 21 – 24 settembre 2011.

“Le infezioni nel paziente gravemente ustionato” Pancani S, Pinzauti E, D'Asta F, Messineo A.

STEPS 2011 (Strategies and Trends in European Pediatric Surgery) “Plastic & Reconstructive Surgery”, Firenze 6 – 8 ottobre 2011 “Use of silver coated dressing in the management of challenging wounds in the pediatric age group” Pancani S, Pinzauti E, D'Asta F, Messineo A.

First ISPeW (International Symposium on Pediatric Wound Care, Roma 27 – 29 ottobre 2011.

“Burns in children: emergency and surgical check list” (Pancani S, Pinzauti E, D'Asta F, Messineo A). “Skin substitutes, advanced dressings and the conservative management of skin lesions in children” Pancani S, Pinzauti E, D'Asta F, Messineo A.

Pubblicazioni anno 2011

“Management of four challenging wounds in the pediatric age group”. Pancani S, Pinzauti E, D'Asta F, Messineo A, Rowan S*, Burn Unit “Anna Meyer” Children's Hospital, Florence (Italy), *Smith & Nephew, Florence (Italy), In Atti del Congresso EWMA (European Wound Management Association), Bruxelles 25 – 27 maggio 2011.

“Le ustioni in età pediatrica”. Simone Pancani, Enrico Pinzauti, Federica D'Asta, Antonio Messineo, SODs Chirurgia Plastica e Centro Ustioni, Dipartimento di Pediatria Chirurgica AOU “Meyer” – Firenze. In “Toscana Medica”, Bollettino dell'Ordine Provinciale dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri della Provincia di Firenze, n. 9/2011.

Programma di ricerca per il 2012

Area progettuale 1: Chirurgia Pediatrica

Linea di ricerca 1: Petto escavato

Continua la ricerca in collaborazione con l'University College di Londra e il Dipartimento di Anatomia (Università di Firenze) nello studio delle variazioni tissutali strutturali e biochimiche nei pazienti affetti da Petto Escavato e la loro correlazione con gli aspetti clinici (Progetto BioSCOPE). È stato approvato dal Comitato Scientifico e dal Comitato Etico un double blind randomised control trial (Progetto PaiNT – Pain analgesia in Nuss Technique) sull'utilizzo routinario di ansiolitici durante il periodo post-operatorio in pazienti sottoposti ad intervento mininvasivo di Nuss per la correzione del petto escavato.

Linea di ricerca 2: Cellule staminali

Continua la ricerca in collaborazione con l'University College di Londra per ottenere dalle cellule staminali di origine amniotica differenziate verso il fenotipo muscolare liscio, attualmente in fase di pubblicazione. Sono inoltre stati approvati dal Comitato Scientifico e dal Comitato Etico due progetti di ricerca sulle cellule staminali:

Generazione di cellule staminali pluripotenti indotte (iPS) a partire da cellule staminali derivanti da fluido amniotico (hAFSC) come modello di studio della maturazione cardiaca e delle alterazioni funzionali associate all'insorgenza di malattie congenite cardiache;

Caratterizzazione funzionale di cellule staminali satelliti (SCs) differenziate verso il fenotipo muscolare liscio.

Linea di ricerca 3: Valutazione microbiologica nell'appendicite acuta

È in corso uno studio prospettico di valutazione comparativa fra tecnica microbiologica e biologica molecolare sull'isolamento di agenti batterici/virali/fungini da liquido peritoneale raccolto in corso di appendicectomia open o laparoscopica (progetto MiMosa – Microbiology and Molecular biology: Sensitivity in acute appendicitis).

Area progettuale 2: Ustioni pediatriche e chirurgia plastica

Linea di ricerca 1: Creazione di un database che raccolga le informazioni necessarie per garantire lo sviluppo della ricerca, il perfezionamento delle strategie di prevenzione e l'archiviazione di documentazione fotografica ed anamnestica nel campo dell'Ustionologia Pediatrica in collaborazione con le Malattie Infettive.

Linea di ricerca 2: Creazione e successivo potenziamento di un percorso multidisciplinare per la presa in carico complessiva dei pazienti affetti da emangiomi ed altre malformazioni vascolari. Avvio di un ambulatorio multidisciplinare.

Risultati attesi: coordinamento regionale e gestione interdisciplinare del paziente affetto da malformazioni vascolari.

Linea di ricerca 3: Potenziamento delle competenze della Chirurgia Plastica attraverso attribuzione di un assegno di ricerca per 1 anno per un medico specialista in chirurgia plastica e ricostruttiva.

Linea di ricerca 4: promozione di Programmi di formazione interna ed esterna per la gestione dell'emergenza dell'ustione, delle "ferite difficili" (Corso di perfezionamento proposto dal Dipartimento di Pediatria Chirurgica: "Ferite difficili" nel paziente adulto e pediatrico: gestione avanzata interdisciplinare)

Linea di ricerca 5: Definizione di un percorso clinico-assistenziale per il paziente gravemente ustionato, condiviso dal Team Ustioni, in linea con gli standard terapeutici internazionali e Sviluppo di protocolli.

Collaborazioni internazionali nell'ambito di ricerca scientifica

Collaborazione internazionale 1: University College of London and Great Ormond Street Hospital for Children, London, United Kingdom

Collaborazione internazionale 2: Research Center, Our Ladies Hospital, Dublino (Irlanda)

Collaborazione internazionale 3: Children Hospital of Philadelphia

Collaborazione internazionale 4: Shriner's Children's Hospital for Burns, Boston (MA)

Collaborazione internazionale 5: Shriner's Children's Hospital for Burns, Galveston (TX)

Collaborazione internazionale 6: Ospedale Trousseau, Parigi, Centro Ustioni e Chirurgia Plastica Ricostruttiva e Centro Malattie rare. Prof. Marie-Paule Vazquez. "Potenziamento dell'attività della Chirurgia Plastica all'interno della SODs Centro Ustioni e Chirurgia Plastica"

DAI PEDIATRIA INTERNISTICA

Direttore: Prof. Maurizio de Martino

Di seguito si riportano le relazioni delle singole strutture del DAI.

SODS ALLERGOLOGIA

Attività di ricerca svolta nel 2011

Area progettuale 1: Allergia alimentare

Linee di ricerca 1: allergia alla pesca: ruolo della allergologia molecolare nell'individuare i soggetti maggiormente a rischio di reazioni gravi. Risultati pubblicati su Ann Allergy Asthma Immunol.

Linea di ricerca 2: allergeni della frutta secca, in particolare del pinolo. In

pazienti monosensibili al pinolo sono state individuate 5 bande allergeniche, presenti in tutti i soggetti. Si prevede la caratterizzazione delle singole bande proteiche individuate e la correlazione con le manifestazioni cliniche su ogni singola banda. Lavoro condotto in collaborazione con la Prof. Patrizia Restani Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università di Milano, e sottomesso a Ped Allergy Immunol.

Linea di ricerca 3: Valutazione clinica e diagnostica di soggetti con Food Protein Intolerance Enterocolitis Sindrome (FPIES). Lavoro multicentrico condotto con la collaborazione del Dr. Miceli-Sopo della Clinica Pediatrica del Policlinico Gemelli di Roma. Risultati in corso di pubblicazione su *Clinical Experimental Allergy*.

Area progettuale 2: Allergia a farmaci

Linea di ricerca 1: Reazioni ad eccipienti contenuti nei farmaci, in particolare sodio benzoato. Risultati in corso di pubblicazione su *Current Drug Safety*.

Linea di ricerca 2: Identificazione durata del test di provocazione con antibiotici nella diagnosi di reazioni di ipersensibilità ritardata. Questo studio è condotto in collaborazione con la Dr.ssa Antonella Cianferoni del Children's Hospital di Philadelphia (USA).

Area progettuale 3: Congiuntiviti vernal

Linea di ricerca 1: Associazione fra Congiuntivite Vernal e Uveite. Risultati pubblicati su *Ped Rheumatology*.

Linea di ricerca 2: Studio comparativo randomizzato sulla efficacia di Tacrolimus per via oculare e Ciclosporina in bambini con Congiuntivite Vernal.

Linea di ricerca 3: Valutazione efficacia e sicurezza lungo termine del trattamento con Tacrolimus per via oculare in pazienti con Congiuntivite Vernal.

Programma di ricerca per il 2012

Area progettuale 1: Allergia alimentare

Linea di ricerca 1: Allergia alla pesca: individuazione delle cross-reazioni immunologiche e cliniche della pesca nell'ambito della famiglia delle rosacee (albicocca, mela, fragola, prugna, ciliegia, mandorla, nespola) tramite tests in vivo (pbyp), in vitro IgE specifiche e test di provocazione.

Linea di ricerca 2: Food Protein Intolerance Enterocolitis Sindrome (FPIES): partecipazione ad un Registro Italiano (RISEA) già operativo in collaborazione con la Clinica Pediatrica del Policlinico Gemelli di Roma, e a un Registro Internazionale in collaborazione con il Children's Hospital di Philadelphia.

Area progettuale 2: Allergia a farmaci

Linea di ricerca 1: allergia ai farmaci: valutazione sensibilità e specificità della ricerca delle IgE specifiche con la tecnica dell'epossattivato, in collaborazione con la Drsa. Manfredi dell'Ospedale S. Giovanni di Dio di Torregalli.
Linea di ricerca 2: Valutazione clinica e immunologica dei casi di anafilassi da azitromicina.

Linea di ricerca 3. Progetto di miglioramento della diagnosi di allergia a farmaci tramite utilizzazione di tests in vitro come la trasformazione blastica dei linfociti e la attivazione dei basofili.

Linea di Ricerca 4: Follow-up di particolari gruppi di soggetti con Food Protein Intolerance Enterocolitis Sindrome (FPIES) per evidenziare la durata della malattia in relazione al tipo di intolleranza.

Area progettuale 3: Congiuntiviti veronal

Linea di ricerca 1 : Studio comparativo randomizzato sulla efficacia di Tacrolimus per via oculare e Ciclosporina in bambini con Congiuntivite Vernal.

Linea di ricerca 2: Valutazione efficacia e sicurezza lungo termine del trattamento con Tacrolimus per via oculare in pazienti con Congiuntivite Vernal.

Linea di ricerca 3: L'uso della topografia corneale computerizzata nella diagnosi precoce del cheratocono in bambini con Congiuntivite Vernal.

Collaborazioni Internazionali nell'ambito della Ricerca Scientifica

Collaborazione Internazionale 1: Division of Allergy, Children's Hospital di Philadelphia (CHOP), USA.

Test di provocazione orale con antibiotici nella diagnosi di reazioni non immediate da farmaci antibiotici. Referente al Meyer: Prof. Elio Novembre. Referente al CHOP Dr.ssa Antonella Cianferoni.

Collaborazione Internazionale 2: European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI). Task Force on Pediatric Drug Allergy del Gruppo ENDA (European Network on Drug Allergy). Referente al Meyer: Dr.ssa Francesca Mori. Referente gruppo ENDA Dr. Brochow K.

Elenco finanziamenti per le attività di ricerca

Finanziamento ricerca indipendente farmaci (AIFA).

SODS BRONCOPNEUMOLOGIA

*Attività di ricerca svolta nel 2011**Area progettuale 1: Tecnica dell'Interruzione (Rint)*

Linea di ricerca 1: Tecnica dell'interruzione (Rint) in bambini con Fibrosi Cistica in età prescolare (in collaborazione con Centro FC).

Pubblicazione: Fenu G, Sly PD, Calogero C, Ettumi K, Repetto T, Taccetti G, Braggion C, de Martino M, Lombardi E. Bronchodilation in young children with cystic fibrosis using Rint. *J Cyst Fibrosis*, submitted.

Applicazioni cliniche: utilizzo di routine della tecnica dell'interruzione in bambini in età prescolare con fibrosi cistica.

Risultati e divulgazione: La tecnica dell'interruzione è fattibile in bambini in età prescolare affetti da fibrosi cistica; la variabilità del test e la risposta al broncodilatatore in questi bambini sono simili ai dati già riportati per i bambini con wheezing ricorrente. I dati sono presentati a congressi nazionali e internazionali. Il manoscritto è stato inviato al *Journal of Cystic Fibrosis* per la pubblicazione.

Linea di ricerca 2: Confronto fra 2 apparecchi per la misurazione delle resistenze con la tecnica dell'interruzione.

Pubblicazione: Luzzi V, Fenu G, Calogero C, D Sly PD, de Martino M, Lombardi E. Comparison of two devices for assessment of the interrupter resistance in preschool children. *Respirology*, submitted.

Applicazioni cliniche: utilizzo di routine dell'apparecchio Cosmed al posto di quello della ditta CareFusion, che è stato tolto dalla produzione.

Risultati e divulgazione: L'apparecchio "Pony" della ditta Cosmed fornisce valori di Rint che sono sistematicamente più alti di quelli ottenuti con l'apparecchio "MicroRint" della ditta CareFusion. Tuttavia, la differenza fra i risultati ottenuti con i due apparecchi è clinicamente piccola e i limiti di concordanza sono simili alla ripetibilità a breve termine dei due apparecchi. I valori di riferimento precedentemente raccolti con l'apparecchio "MicroRint" possono quindi essere applicati all'apparecchio "Pony" per scopi clinici con un errore accettabile. I dati sono stati utilizzati per la tesi di laurea della Dr.ssa Valentina Luzzi nel 2011 e sono stati presentati in forma di poster al congresso 2012 dell'American Thoracic Society a San Francisco, CA. Il manoscritto è stato inviato a *Respirology* per la pubblicazione.

Linea di ricerca 3: Utilità della tecnica dell'interruzione nella gestione ambulatoriale dei bambini prescolari con wheezing (in collaborazione con Nicole Beydon, Parigi, e Paul Seddon, Brighton).

Pubblicazione: Fenu G, Luzzi V, Lombardi E. La funzionalità polmonare in età prescolare. *Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio* 2011; 26:182-186.

Applicazioni cliniche: utilizzo di routine della tecnica dell'interruzione nella gestione dei bambini in età prescolare con wheezing ricorrente.

Risultati e divulgazione: La raccolta dati è terminata, i dati sono stati inviati al Dr. Paul Seddon (Brighton) per l'analisi.

Area progettuale 2: Tecnica delle Oscillazioni Forzate (FOT)

Linea di ricerca 1: Oscillazioni forzate in bambini in età prescolare con patologia respiratoria sibilante.

Pubblicazione: Calogero C, Parri N, Fenu G, Sly PD, Cuomo B, Palumbo M, Lombardi E. Respiratory impedance using forced oscillation technique in preschool children with a history of wheezing (abstract) (presented at Thematic poster session ERS 2011 Amsterdam Conference, September 24–28, 2011; Amsterdam, NL). P1116.

Applicazioni cliniche: utilizzo di routine della tecnica dell'interruzione nella diagnosi del wheezing in bambini in età prescolare.

Risultati e divulgazione: In questo data set, gli indici misurati con la tecnica delle oscillazioni forzate non erano in grado di individuare i bambini in età prescolare con storia di wheezing ricorrente in confronto a quelli che non avevano mai fischiato. Questi dati sono stati presentati in forma di poster al congresso 2012 della European Respiratory Society ad Amsterdam, NL.

Linea di ricerca 2: Valori di riferimento italo-australiani (Viterbo + Perth + Kwinana) per la tecnica delle oscillazioni forzate 2-13 anni.

Pubblicazioni:

Calogero C, Simpson SJ, Lombardi E, Parri N, Cuomo B, Palumbo M, de Martino M, Shackleton C, Verheggen M, Gavidia T, Franklin PJ, Kusel MMH, Park J, Sly PD, Hall G.L. Respiratory impedance and bronchodilator responsiveness in healthy children aged 2 to 13 years. *Pediatr Pulmonol*, in press.

Applicazioni cliniche: utilizzo di routine della tecnica delle oscillazioni forzate per la misurazione della funzionalità respiratoria in pediatria.

Risultati e divulgazione: La disponibilità di valori di riferimento internazionali per la tecnica dell'interruzione (compresi i valori di riferimento per l'area sotto la curva della reattanza) favorirà l'applicazione clinica di routine di questa tecnica.

Area progettuale 3: Studio Piccolo e Respiro

Linea di ricerca 1: Studio Piccolo e Respiro (PER) in Toscana (in collaborazione con la Dr.ssa Rusconi, Unità Epidemiologia): funzionalità respiratoria in età prescolare in bambini nati gravemente pretermine (in collaborazione con ARS Toscana).

Pubblicazione: Lombardi E, Calogero C, Franchi S, Mele L, Da Frè M, Cipriani F, Rusconi F. Lung function at age 5 in an area-based cohort of children born very preterm (abstract). *Am J Respir Crit Care Med* 183; 2011: A3949.

Applicazioni cliniche: utilizzo di routine della tecnica dell'interruzione e/o delle oscillazioni forzate per la gestione in età prescolare dei bambini nati prematuri.

Risultati e divulgazione: I bambini nati prima della 33^{ma} settimana di età gestazionale all'età di 5 anni presentavano, come gruppo, un aumento significativo delle resistenze misurate con la tecnica dell'interruzione e una riduzione della reattanza misurata con la tecnica delle oscillazioni forzate, indipendentemente dalla presenza di una diagnosi di displasia broncopol-

monare. Questo conferma la presenza di un certo danno polmonare prevalentemente polmonare in tutti i bambini nati fortemente prematuri. Questi dati sono stati presentati in forma di poster al congresso 2011 dell'American Thoracic Society a Denver, CO.

Area progettuale 4: Studio longitudinale Tucson Children Respiratory Study

Linea di ricerca 1: Variabilità del PEF a 11 anni e successivo BMI a 21 anni nella coorte di Tucson, Arizona (in collaborazione con Prof. Fernando D Martinez, Respiratory Sciences Center, the University of Arizona, Tucson, Arizona).

Risultati: il Dr. Enrico Lombardi si è recato presso l'Arizona Respiratory Center nei mesi di luglio e agosto 2011 per completare l'analisi dei dati, che conferma che le ragazze con un'alta variabilità del picco di flusso espiratorio all'età di 11 anni presentano a 26 anni un Body Mass Index significativamente più elevato rispetto alle ragazze con normale variabilità del picco di flusso a 11 anni, indipendentemente dalla presenza di asma o allergia. Questi dati sottolineano la complessità dei rapporti fra asma e obesità, e suggeriscono che la relazione fra le 2 patologie potrebbe essere mediata da altri fattori. Il manoscritto è stato completato e sta per essere inviato all'Am J Respir Crit Care Med per la pubblicazione.

Area progettuale 5: Tiotropium in età pediatrica

Linea di ricerca 1: Tiotropium in pazienti con asma difficile di 12-18 anni (studio sponsorizzato da Boeringer-Ingelheim).

Risultati: Dopo lunga discussione che si è protratta fino ai primi mesi del 2012, il centro coordinatore per l'Italia (Osp. Gaslini, Genova) ha deciso di sospendere lo studio per motivi di sicurezza legati all'utilizzazione del farmaco in età pediatrica. Il reclutamento dei pazienti nel nostro centro non è mai iniziato, in attesa del parere del nostro Comitato Etico e di quello del centro coordinatore italiano.

Programma di ricerca per il 2012

Area progettuale 1: Tecnica dell'Interruzione (Rint)

Linea di ricerca 1: Fattibilità della tecnica dell'interruzione (Rint) in bambini fra 2 e 6 anni afferenti alla SODs Broncopneumologia. Ci aspettiamo una buona fattibilità anche in bambini piccoli. Questi dati saranno utilizzati per la tesi di laurea in Scienze Infermieristiche della studentessa Vera Zakharchenko.

Linea di ricerca 2: Utilità della tecnica dell'interruzione nella gestione ambulatoriale dei bambini prescolari con wheezing (in collaborazione con Nicole Beydon, Parigi, e Paul Seddon, Brighton). I dati sono attualmente in corso di analisi da parte del gruppo del Dr. Seddon. Si prevede di avere la prima bozza del lavoro nei prossimi mesi.

Area progettuale 2: Tecnica delle Oscillazioni Forzate (FOT)

Linea di ricerca 1: Oscillazioni forzate in bambini in età prescolare con patologia respiratoria sibilante. Nonostante i dati abbiano finora mostrato che le resistenze e la reattanza a 6-10 Hz non sono significativamente diverse nei bambini con storia di patologia sibilante rispetto ai sani, è possibile che altri indici (p.es.: l'area sotto la curva della reattanza) siano più sensibili nell'individuare la patologia rispetto a quelli già studiati. I dati saranno rianalizzati alla luce di queste informazioni.

Linea di ricerca 2: Misurazione della funzionalità polmonare in bambini in età prescolare con disturbi del sonno. Questo studio si propone di valutare la funzionalità polmonare mediante tecnica delle Oscillazioni Forzate (FOT) e mediante tecnica dell'interruzione (R_{int}) in bambini in età prescolare con disturbi respiratori del sonno. Le due popolazioni di bambini da valutare saranno coloro che vengono inviati per eseguire una polisonnografia presso il Centro SIDS, nel sospetto di disturbo respiratorio del sonno e coloro che vengono programmati per un intervento di adenoidectomia e tonsillectomia.

Area progettuale 3: Studio Piccolo e Respiro (PER) in Toscana (in collaborazione con Dr.ssa Rusconi, Unità Epidemiologia, AOU Meyer, e con ARS Toscana)

Linea di ricerca 1: Oscillazioni forzate in bambini in età prescolare nati prima della 33^{ma} settimana di età gestazionale con questionario positivo per apnee ostruttive notturne. I dati sono già stati raccolti quando i bambini avevano 5 anni e saranno analizzati nell'ipotesi che i bambini con questionario positivo per apnee ostruttive notturne abbiano delle resistenze ad alta frequenza (alte vie aeree) superiori a quelle dei bambini con questionario negativo per apnee notturne.

Linea di ricerca 2: Studio Piccolo e Respiro (PER) in Toscana: follow-up della funzionalità respiratoria a 8 anni in bambini nati gravemente pretermine (ACTION3). I bambini che già hanno eseguito i test di funzionalità respiratoria a 5 anni saranno richiamati per eseguire spirometria e oscillazioni forzate a 8 anni.

Area progettuale 4: Studio longitudinale Tucson Children Respiratory Study

Linea di ricerca 1: Variabilità del PEF a 11 anni e successivo BMI a 21 anni nella coorte di Tucson, Arizona (in collaborazione con Prof. Fernando D Martinez, Respiratory Sciences Center, the University of Arizona, Tucson, Arizona). Il manoscritto è stato completato e sta per essere inviato all'Am J Respir Crit Care Med per la pubblicazione.

Area progettuale 5: Test dell'espettorato indotto

Linea di ricerca 1: Utilità del test dell'espettorato indotto nella gestione del bambino asmatico. Il test potrà essere messo a punto e attuato in tutte le sue fasi all'interno dell'ambulatorio della SODs di Broncopneumologia dopo frequenza presso un centro dove questa metodica viene eseguita in maniera routinaria e con cui abbiamo un rapporto di continua collaborazione scientifica (Istituto PIO XII Misurina, BL).

Collaborazioni internazionali nell'ambito di ricerca scientifica

Collaborazione internazionale 1: Janet Stocks e Sana Stanojevic (Portex Respiratory Unit, UCL Institute of Child Health, Londra), Peter JFM Merkus (Division of Respiratory Medicine, Dept of Paediatrics, Radboud University Medical Centre, Nijmegen, Olanda), Marcus Jones (Dept of Paediatrics, Pontificia Universidade Católica do Rio Grande Sul, Hospital Sao Lucas, Porto Alegre, Brazil), Jana Kivastik (Dept of Physiology, University of Tartu, Tartu, Estonia), Bert GM Arets (Dept of Paediatric Pulmonology, Wilhelmina Children's Hospital, University Medical Center Utrecht, Utrecht, The Netherlands).

Collaborazione internazionale 2: Peter D Sly (Queensland, Brisbane, Australia).

Collaborazione internazionale 3: Nicole Beydon (Hopital Trousseau, Parigi),

Collaborazione internazionale 4: Fernando D Martinez, Respiratory Sciences Center, the University of Arizona, Tucson, Arizona).

SODC CLINICA PEDIATRICA 2

Attività di ricerca svolta nel 2011

Area progettuale 1: Infezioni batteriche invasive

Linea di ricerca 1: Correlazione tra batteriemia documentata con test di biologia molecolare e stato di malattia.

È stata verificata la relazione tra la presenza del DNA batterico nel sangue e lo stato di malattia e si è potuto documentare che nelle condizioni di portatore dello pneumococco mai si trova in DNA batterico nel sangue pertanto confermiamo che la presenza del DNA batterico nel sangue è sinonimo di sepsi. I risultati sono stati pubblicati nell'articolo seguente.

Azzari C, Cortimiglia M, Moriondo M, Canessa C, Lippi F, Ghiori F, Becciolini L, de Martino M, Resti M. Pneumococcal DNA is not detectable in the blood of healthy carrier children. *J Med Microbiol.* 2011 Feb 24. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 21349984.

Linea di ricerca 2: Potenziale copertura contro le malattie pneumococciche invasive ottenibile con diversi tipi di vaccini

La sierotipizzazione è l'unico elemento disponibile per effettuare una puntuale verifica dei ceppi di pneumococco circolanti e di conseguenza pianificare strategie vaccinali efficaci. Grazie a questo si possono analizzare i vantaggi economici di una vaccinazione di massa e i risultati vantaggiosi di questa analisi sono riportati nel lavoro qui di seguito riportato.

Boccalini S., Azzari C., Resti M., Valleriani C., Cortimiglia M., Tiscione E., Bechini A., Bonanni P. Economic and clinical evaluation of a catch-up dose of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in children already immunized with three doses of the 7-valent vaccine in Italy. *Vaccine.* 2011; 29:9521-8.

È terminato il lavoro sulla copertura vaccinale ottenuta con i diversi ti-

pi di vaccino antipneumococcico e i risultati sono stati preparati per una pubblicazione scientifica.

Linea di ricerca 3: Diagnosi e sierotipizzazione degli empiemi in Italia. Il lavoro condotto è estremamente interessante, la raccolta dei dati a livello nazionale è stata molto più indaginosa del previsto. I risultati ottenuti saranno oggetto di una pubblicazione.

Area progettuale 2: Immunologia

Linea di ricerca 1: Estensione del programma di screening delle immunodeficienze. Utilizzo di metodi tandem massa e metodi molecolari.

Lo studio delle immunodeficienze a partire dal letto del bambino ha consentito di produrre una delle più interessanti scoperte che ha trovato particolare interesse a livello internazionale. È stato da noi dimostrato infatti che la presenza di metaboliti nell'immunodeficienza da deficit di Adenosina deaminasi (ADA) può essere svelato con la tandem mass utilizzando gli stessi campioni prelevati alla nascita per gli screening metabolici. È stato possibile quindi dimostrare che con un costo bassissimo di pochi centesimi di euro a paziente tutti i nuovi nati possono essere screenati per questa malattia. La scoperta è stata oggetto di un brevetto fatto dall'azienda Meyer e gli inventori sono Prof.ssa. Azzari Chiara, il Dr. Lamarca Giancarlo, Dr. Massimo Resti: tale brevetto ha avuto una estensione internazionale N° 10068PTWO/AG/DZ/mm ed è stato oggetto della seguente pubblicazione. Azzari C, la Marca G, Resti M. Neonatal screening for severe combined immunodeficiency caused by an adenosine deaminase defect: a reliable and inexpensive method using tandem mass spectrometry. J Allergy Clin Immunol. 2011 ;127:1394-9.

Linea di ricerca 2 : Nuove mutazioni genetiche nelle SCID.

Scoperta di una nuova mutazione del gene RAG1 associata a SCID la descrizione che include l'albero genealogico più ampio conosciuto per questa patologia è stata oggetto di pubblicazione scientifica inviata per pubblicazione ad una rivista internazionale.

Programma di ricerca per il 2012

Area progettuale 1: Infezioni batteriche invasive

Linea di ricerca 1: Correlazione tra batteriemia documentata con test di biologia molecolare e stato di malattia.

Linea di ricerca 2: Potenziale copertura contro le malattie pneumococciche e meningococciche invasive ottenibile con diversi tipi di vaccini.

Linea di ricerca 3: Diagnosi e sierotipizzazione degli empiemi in Italia.

Area progettuale 2: Immunologia

Linea di ricerca 1: Estensione del programma di screening delle immunodeficienze. Utilizzo di metodi tandem massa e metodi molecolari.

Linea di ricerca 2 : Nuove mutazioni genetiche nelle SCID.

Area progettuale 3: Epatologia

Linea di ricerca 1: Trattamento con IFN e Ribavirina dell'epatite C.

Collaborazioni internazionali nell'ambito di ricerca scientifica

London's Children Hospital. Prof. Bobby Gaspar. Diagnosi e follow-up di Immunodeficienze congenite. Responsabile del progetto presso il Meyer: Clementina Canessa;

Servizio di Microbiologia dell'Università di Lisbona. Diagnosi molecolare e sierotipizzazione di infezioni pneumococciche. Individuazione di geni di patogenicità. Direttore Prof. José Melo Cristino. Responsabile del progetto presso il Meyer: Prof.ssa Chiara Azzari;

Sierotipizzazione molecolare di pneumococco in portatori sani. Dr.ssa Catherine Satzke. Murdoch Hospital, Australia. Responsabile del progetto presso il Dipartimento di Pediatria: Dr. Maria Moriondo.

Elenco finanziamenti per le attività di ricerca

Screening neonatale di Immunodeficienze congenite. Finanziato da Regione Toscana. Progetto in collaborazione (33%) con Massimo Resti e Giancarlo la Marca.

SODS GASTROENTEROLOGIA E NUTRIZIONE

*Attività di ricerca svolta nel 2011**Area progettuale 1: Stesura di linee guida internazionali basate sull'evidenza per Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali (IBD) in età pediatrica*

Linea di ricerca 1: Stesura delle linee guida europee per la gestione della Colite Ulcerosa in età pediatrica. nell'ambito dell'European Crohn Colitis Organisation (ECCO) e l'ESPGHAN IBD Working Group. Partecipazione nel 2011 a riunioni del gruppo di lavoro europeo sulle IBD della Società Europea di Gastroenterologia, Epatologia e Nutrizione Pediatrica (ESPGHAN) che hanno portato alla stesura definitiva della prime linee guida pediatriche per la gestione della colite ulcerosa.

Turner D, Levine A, Escher JC, Griffiths AM, Russell RK, Dignass A, Dias JA, Bronsky J, Braegger CP, Cucchiara S, de Ridder L, Fagerberg UL, Hussey S, Hugot JP, Kolacek S, Kolho KL, Lionetti P, Pærregaard A, Potapov A, Rintala R, Serban DE, Staiano A, Sweeny B, Veerman G, Veres G, Wilson DC, Ruemmele F.M. Management of Pediatric Ulcerative Colitis: Joint ECCO and ESPGHAN Evidence-based Consensus Guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012 Sep;55(3):340-361.

Linea di ricerca 2: Nell'ambito sempre dell'IBD working group si è contribuito allo studio internazionale multicentrico sull'uso del marker fecale di flogosi intestinale nella malattia di Crohn pediatrica.

Shaoul R, Sladek M, Turner D, Paerregaard A, Veres G, Wauters GV, Escher J, Dias JA, Lionetti P, Staino A, Kolho KL, de Ridder L, Nuti F, Cucchiara S, Sheva O, Levine A. and the ESPGHAN Porto IBD Group. Limitations of fecal calprotectin at diagnosis in untreated pediatric Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2012 Aug;18(8):1493-7.

Linea di ricerca 3. Partecipazione al registro europeo delle IBD pediatriche. Pubblicazione sull'esperienza nella diagnosi dei primi 5 anni del registro.

de Bie CI, Buderus S, Sandhu BK, de Ridder L, Paerregaard A, Veres G, Dias JA, Escher J.C. EUROKIDS Porto IBD Working Group of ESPGHAN. Diagnostic workup of paediatric patients with inflammatory bowel disease in Europe: results of a 5-year audit of the EUROKIDS registry. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012 Mar;54(3):374-80.

Area progettuale 2: Utilizzo diagnostico della endoscopia capsulare in età pediatrica

Linea di ricerca 1: Segnalazione di diagnosi di diverticolo di Meckel con l'endoscopia capsulare.

Montemaggi A, Paci M, Barp J, Milla M, Lionetti P. Circumferential peptic ulceration from Meckel diverticulum by capsule endoscopy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012 Jan;54(1):1.

Linea di ricerca 2: Utilizzo della endoscopia capsulare per la diagnosi di MICI nelle artriti in collaborazione con la SOD Reumatologia del Meyer nell'ambito di uno studio multicentrico italiano

Taddio A, Simonini G, Lionetti P, Lepore L, Martelossi S, Ventura A, Cimaz R. Usefulness of wireless capsule endoscopy for detecting inflammatory bowel disease in children presenting with arthropathy. *Eur J Pediatr.* 2011 Oct;170(10):1343-7.

Area progettuale 3: Marker genetici delle MICI

Linea di ricerca 1: Individuazione di marker genetici predittivi di risposta agli steroidi nelle MICI. Studio multicentrico italiano

De Iudicibus S, Stocco G, Martelossi S, Londero M, Ebner E, Pontillo A, Lionetti P, Barabino A, Bartoli F, Ventura A, Decorti G. Genetic predictors of glucocorticoid response in pediatric patients with inflammatory bowel diseases. *J Clin Gastroenterol*. 2011 Jan;45(1):e1-7.

Area Progettuale 3: Composizione del Microbiota intestinale in diverse popolazioni pediatriche

Linea di ricerca 1. Valutazione comparativa della composizione del microbiota in popolazioni pediatriche africane ed europee che vivono in ambienti diversi e praticano diete diverse. Nel 2010 il nostro gruppo ha pubblicato un lavoro che paragonava la composizione del Microbiota fecale in bambini occidentali dell'area metropolitana urbana di Firenze con bambini che vivono in un villaggio rurale dell'Africa (Burkina Faso). La dieta dei bambini africani rispetto agli europei è risultata essere diversa più povera in calorie, grassi e proteine e molto più ricca in fibra. I risultati dello studio hanno evidenziato una composizione del microbiota completamente diversa nei due gruppi con prevalenza di ceppi batterici nei bambini africani in grado di ricavare energia dalla fibra. Come conseguenza metabolica di questo sono state riscontrate alte concentrazioni fecali di SCFA nelle feci dei bambini africani.

De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, Ramazzotti M, Poullet JB, Massart S, Collini S, Pieraccini G, Lionetti P. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 Aug 17;107(33):14691-6.

Nel 2011 sono stati raccolti dei campioni di feci di bambini africani che vivono in aree con maggiore grado di urbanizzazione. L'analisi dietetica ha evidenziato un aumento di consumo di proteine animali e una riduzione del consumo in fibra in questi bambini rispetto a quelli che vivono nei villaggi rurali.

Linea di ricerca 2: Microbiota nelle MICI nelle diverse fasi di malattia È proseguita l'analisi dei campioni di feci di bambini con MICI in fase di attività e di remissione di malattia sottoposti a diverse procedure terapeutiche: nutrizione enterale esclusiva, terapia biologica con Infliximab o uso di steroidi ed immunosoppressori.

Linea di ricerca 3: Analisi della presenza di lieviti in popolazioni pediatriche affetti da MICI.

Area Progettuale 4: Diagnostica della malattia celiaca

Linea di ricerca 1: nel 2011 sono state analizzate cartelle cliniche di circa 1000 bambini celiaci al fine di valutare la correlazione esistente fra grado di atrofia dei villi e livelli di anticorpi antitransglutaminasi

Area progettuale 5: Diagnostica delle MICI

Linea di ricerca 1: nel 2011 sono state analizzate circa 60 cartelle cliniche i bambini con attacco grave di colite ulcerosa per evidenziare la correlazione fra attività clinica di malattia ed ecografia con esame spessore delle pareti del colon e valutazione doppler della vascolarizzazione

Area progettuale 6: Terapia della malattia di Crohn pediatrica

Linea di Ricerca 1: È terminato il reclutamento dei pazienti ed il loro Follow-up lo studio multicentrico italiano finanziato dall'AIFA sull'uso della Talidomide nella malattia di Crohn pediatrica.

*Programma di ricerca per il 2012**Area progettuale 1: Stesura di linee guida internazionali basate sull'evidenza per Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali (IBD) in età pediatrica*

Linea di ricerca 1: È in corso nell'ambito dell'ESPGHAN IBD WG la stesura delle linee guida pediatriche per il trattamento della malattia di Crohn. I risultati attesi sono la pubblicazione di linee guida basate sull'evidenza per le varie opzioni terapeutiche.

Area progettuale 2: Utilizzo diagnostico della endoscopia capsulare in età pediatrica

Linea di ricerca 1: È in corso la stesura definitiva e la valutazione finale dei dati relativa a uno studio sulle lesioni della mucosa dell'intestino tenue visualizzata tramite endoscopia capsulare in bambini affetti da malattia di Crohn prima e dopo un ciclo di nutrizione enterale esclusiva. I risultati attesi sono in termini di efficacia della nutrizione enterale nel guarire le lesioni mucosali in questa condizione.

Area progettuale 3: Marker genetici delle MICI

Linea di ricerca 1: È in corso la raccolta di campioni di sangue e contemporaneamente una scheda paziente per l'analisi genetica in bambini con MICI a varie età di esordio, localizzazione di malattia e aggressività clinica. Lo scopo è la correlazione fra marker genetici e fenotipo clinico. Lo studio è svolto in collaborazione con la SOD Gastroenterologia dell'AOU di Careggi.

Area Progettuale 4: Composizione del Microbiota intestinale in diverse popolazioni pediatriche

Linea di ricerca 1: Valutazione comparativa della composizione del microbiota in popolazioni pediatriche africane ed europee che vivono in ambienti diversi e praticano diete diverse. È stata completata l'analisi del microbiota tramite pirosequenziamento presso la DNA vision di Liegi dei campioni di feci di bambini africani che vivono in aree con maggiore grado di urbanizzazione. L'analisi dietetica ha evidenziato un aumento di consumo di proteine animali e una riduzione del consumo in fibra in questi bambini rispetto a quelli che vivono nei villaggi rurali. Il microbiota e le concentrazioni di SCFA risultano più vicine a quelle delle popolazioni europee

rispetto a quella dei bambini africani che vivono in villaggi rurali. È in corso in collaborazione con la fondazione Edmund Mach di Trento il sequenziamento del microbioma di queste popolazione tramite tecnologia illumina. I risultati potrebbero essere di grande interesse in quanto potrebbero svelare le vie metaboliche preferenziali dei ceppi batterici.

Linea di ricerca 2: Microbiota nelle MICI nelle diverse fasi di malattia È proseguita l'analisi dei campioni di feci di bambini con MICI in fase di attività e di remissione di malattia sottoposti a diverse procedure terapeutiche: nutrizione enterale esclusiva, terapia biologica con Infiximab o uso di steroidi ed immunosoppressori.

Linea di ricerca 3: Analisi della presenza di lieviti in popolazioni pediatriche affetti da MICI. I risultati sono pressoché definitivi ed evidenziano una correlazione fra tipi di lieviti capacità di sporificare ed attività di malattia nelle MICI. Questo è il primo studio in cui viene effettuata un'analisi dei lieviti (Candida, Saccaromices) nelle MICI.

Linea di ricerca 4: È stata completata la raccolta di feci e la precisa analisi dietetica di bambini affetti da malnutrizione grave seguiti presso l'Ospedale di Nanoro (Brukina Faso) nelle varie fasi del recupero nutrizionale. L'obiettivo futuro è l'analisi del microbiota.

Area Progettuale 5: Diagnostica della malattia celiaca

Linea di ricerca 1: È stato completato lo studio per valutare la correlazione esistente fra grado di atrofia dei villi e livelli di anticorpi antitransglutaminasi nella malattia celiaca. Il lavoro inviato alla rivista Gut non è stato accettato. È in corso di revisione per invio alla rivista Alimentary Pharmacology and Therapeutics.

Area progettuale 6: Diagnostica delle MICI

Linea di ricerca 1: È stata completata lo studio per evidenziare la correlazione fra attività clinica di malattia ed ecografia con esame spessore delle pareti del colon e valutazione doppler della vascolarizzazione nell'attacco grave di colite ulcerosa. È a termine la stesura del lavoro da inviare alla rivista IBD.

Area progettuale 7: Terapia della malattia di Crohn pediatrica

Linea di Ricerca 1: È in corso la stesura definitiva del lavoro multicentrico italiano finanziato dall'AIFA sull'uso della Talidomide nella malattia di Crohn pediatrica.

Linea di ricerca 2: Iniziato uno studio multicentrico internazionale finanziato da Astra Zeneca sull'uso della Budesonide in pazienti pediatrici con malattia di Crohn.

Collaborazioni internazionali nell'ambito di ricerca scientifica

Collaborazione internazionale 1: Partecipazione attiva al IBD working group dell'ESPGHAN (European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition)

Collaborazione internazionale 2: IBD center del Children Hospital di Philadelphia (USA): una specializzanda in pediatria con tesi di specializzazione in Gastroenteologia Pediatrica ha trascorso un periodo di 7 mesi a Philadelphia. Sono in corso collaborazioni di ricerca clinica nelle IBD

Collaborazione 3: Pediatric Gastroenterology Unit, Children Hospital University of Chicago. Studio collaborativo sulla qualità della vita nella malattia celiaca.

Collaborazione internazionale 3: Ospedale di Nanoro in Burkina Faso e Muraz Centre Burkina Faso in collaborazione con l'Università di Anversa

Elenco finanziamenti per le attività di ricerca

2011:

Finanziamento 1: Progetto TEDD Università di Firenze – Menarini

Finanziamento 2: Fondi Ateneo Università di Firenze

Finanziamento 3: Fondi residui AIFA studio collaborativo italiano sull'uso della Talidomide nella malattia Crohn

SODC CARDIOLOGIA

*Attività di ricerca svolta nel 2011**Area progettuale 1: Storia naturale dei pazienti con valvola aortica bicuspid*

Linea di ricerca 1: Analisi retrospettiva della casistica.

L'UO Cardiologia Pediatrica svolge da molti anni una intensa attività ambulatoriale che fino ad alcuni anni fa era dedicata non solo a pazienti selezionati con cardiopatia congenita ma anche allo screening dei soggetti con sospetta cardiopatia. Questo ha consentito di identificare una popolazione con valvola aortica bicuspid relativamente 'non selezionata', con un lungo periodo di follow-up (quasi 9 anni). L'analisi delle complicanze a medio termine (evoluzione del vizio valvolare; aortopatia) riveste particolare interesse nella pratica clinica. Non esistono studi italiani analoghi. È in corso l'elaborazione dei risultati per la pubblicazione

Area progettuale 2: Follow-up dei pazienti portatori di cardiopatia congenita dopo l'età pediatrica

Linea di ricerca 1: Istituzione Registro Toscano per i pazienti portatori di Cardiopatia Congenita >16 anni (in collaborazione con l'Azienda Ospedaliero Universitaria di Careggi. e il patrocinio dell'ANMCO della Regione Toscana)

Linea di ricerca 2: Analisi dei parametri ecocardiografici predittivi dell'outcome in pazienti operati per coartazione aortica

I risultati dello studio di Registro sono stati presentati al Congresso Nazionale ANMCO 2012

I risultati dello studio di Registro sono in corso di pubblicazione (J Cardiovasc Med)

I risultati dello studio relativo ai pazienti con Coartazione aortica operata sono in corso di pubblicazione (Pediater Cardiol 2012)

Programma di ricerca per il 2012

Area progettuale 1: Anomalie dell'arco aortico diagnosticate in epoca fetale: evoluzione dopo la nascita

Linea di ricerca 1: outcome dei neonati/lattanti con diagnosi prenatale di arco aortico destro isolato. Analisi della casistica degli ultimi 4 anni. Confronto con la letteratura internazionale.

L'attività di ecocardiografia fetale si è molto ampliata negli ultimi anni, con un ampio bacino d'utenza, sia regionale che extraregionale. La possibilità di identificare anomalie dell'arco (es: doppio arco aortico, succlavia lusoria ecc) in epoca fetale riveste particolare interesse per le possibilità diagnostiche e terapeutiche che questo Ospedale è in grado di fornire nei casi che dopo la nascita siano sintomatici per compressione delle vie respiratorie.

Area progettuale 2: Follow-up dei pazienti portatori di cardiopatia congenita dopo l'età pediatrica (in collaborazione con l'Azienda Careggi)

L'aumentata sopravvivenza dei pazienti con cardiopatia congenita ha portato all'incremento del numero e della complessità dei pazienti adolescenti, giovani e adulti portatori di malformazioni cardiovascolari congenite. L'accesso alle strutture di emergenza/urgenza è un punto cruciale dell'assistenza.

Linea di ricerca 1: caratteristiche dei pazienti portatori di cardiopatia congenita che accedono alle strutture di Pronto Soccorso dell'area vasta fiorentina.

Linea di ricerca 2: cardiopatie congenite e ipertensione polmonare (analisi della sottopopolazione del Registro Toscano).

I tempi oggetto del progetto saranno discussi in un convegno organizzato dalla UOC Cardiologia nel Novembre 2012, con Relatori regionali e nazionali.

Area progettuale 3: Impiego della Ranolazina nel trattamento della cardiotossicità precoce da farmaci antitumorali Studio prospettico in fase di elaborazione in collaborazione con l'Istituto di Farmacologia dell'Università di Firenze.

SODC PEDIATRIA MEDICA

*Attività di ricerca svolta nel 2011**Area progettuale 1: Infezioni batteriche invasive*

Linea di ricerca 1 Correlazione tra batteriemia documentata con test di biologia molecolare e stato di malattia

È stata verificata la relazioni tra la presenza del DNA batterico nel sangue e lo stato di malattia e si è potuto documentare che nelle condizioni di portatore dello pneumococco mai si trova in DNA batterico nel sangue pertanto confermiamo che la presenza del DNA batterico nel sangue è sinonimo di sepsi. I risultati sono stati pubblicati nell'articolo seguente:

Azzari C, Cortimiglia M, Moriondo M, Canessa C, Lippi F, Ghiori F, Becchiolini L, de Martino M, Resti M. Pneumococcal DNA is not detectable in the blood of healthy carrier children. *J Med Microbiol.* 2011; PubMed PMID: 21349984.

Linea di ricerca 2: Sierotipizzazione pneumococcica con test di biologia molecolare e correlazione tra vaccinazione antipneumococcica.

La sierotipizzazione è l'unico elemento disponibile per effettuare una puntuale verifica dei ceppi di pneumococco circolanti e di conseguenza pianificare strategie vaccinali efficaci. Grazie a questo si possono analizzare i vantaggi economici di una vaccinazione di massa e i risultati vantaggiosi di questa analisi sono riportati nel lavoro qui di seguito riportato:

Boccalini S, Azzari C, Resti M, Valleriani C, Cortimiglia M, Tiscione E, Bechini A, Bonanni P. Economic and clinical evaluation of a catch-up dose of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in children already immunized with three doses of the 7-valent vaccine in Italy. *Vaccine.* 2011; 29:9521-8.

Area progettuale 2: Fegato ed Epatiti

Linea di ricerca 1: Epatite da virus C e terapia con Interferone e ribavirina in età pediatrica

L'approvazione dell'AIFA della terapia anti epatite C con Ribavirina e Interferone in età pediatrica ha reso strettamente necessari studi epidemiologici e clinici che evidenzino anche le criticità pratiche e le opportunità di tali terapie effettuate nel bambino. Le risposte a questi aspetti sono riportate nella pubblicazione scientifica sotto riportata.

Bortolotti F, Indolfi G, Zancan L, Giacchino R, Verucchi G, Cammà C, Barbera C, Resti M, Marazzi MG, Guido M. Management of chronic hepatitis C in childhood: The impact of therapy in the clinical practice during the first 2 decades. *Dig Liver Dis.* 2011 Apr;43(4):325-9.

Sempre di più nel corso degli anni sono stati ricercati marcatori predittivi di una risposta efficace alla terapia dell'epatite C. Gli aspetti genetici svolgono un ruolo importante nei successivi lavori abbiamo dimostrato questo aspetto in età pediatrica.

Indolfi G, Bartolini E, Resti M. Spontaneous Clearance of Hepatitis C

Virus in Vertically Infected Children. Any Clue for Treatment? *Eur J Ped* 2011;170:1621.

Indolfi G, Sambrotta M, Moriondo M, Azzari C, Resti M. Genetic variation in IL28B locus is associated with spontaneous clearance of HCV in children with Non-1 viral genotype infection. *Hepatology* 2011;54:1490-1.

Linea di ricerca 2: Aspetti immunologici ed autoimmuni delle epatiti
L'epatite autoimmune in età pediatrica è una realtà in vertiginosa crescita in questo studio multicentrico abbiamo valutato il follow-up di una malattia rara e gravissima come l'epatite autoimmune gigantomucellulare ad esordio nel primo anno di vita. I risultati sono incoraggianti e dimostrano che un pronto riconoscimento di questa malattia può garantire una vita normale a questi bambini che inevitabilmente sarebbero condannati ad un esito infausto.
Maggiore G, Sciveres M, Fabre M, Gori L, Pacifico L, Resti M, Choulot JJ, Jacquemin E, Bernard O. Giant Cell Hepatitis with Autoimmune Hemolytic Anemia in Early Childhood: Long-Term Outcome in 16 Children. *J Pediatr*. 2011 Feb 23.

Area progettuale 3: Studio ed analisi della casistica clinica dei pazienti ricoverati nei reparti di pediatria

La presa in carico multidisciplinare di bambini ricoverati con malattie complesse rappresenta sempre uno stimolo alla crescita e al confronto con la letteratura internazionale. I lavori di seguito riportati rappresentano questo impegno e questo impegno che spesso vede coinvolti medici appartenenti a diverse SOD del nostro dipartimento o di altri dipartimento ed anche a ricercatori che lavorano in altri ospedali pediatrici.

Bechi F, Collini S, Lasagni D, Resti M, Mannelli F. Severe rhabdomyolysis with myocarditis in a 2-year-old child. *Pediatr Emerg Care*. 2011 Apr;27(4):309-11

Poggi GM, Fognani G, Cuzzubbo D, Liguori A, Resti M, Pela I. Neuroblastoma presenting with acute kidney injury, hyponatremic-hypertensive-like syndrome and nephrotic proteinuria in a 10-month-old child. *Case Rep Oncol*. 2011;4:400-5.

Guidi R, Osimani P, Azzari C, Resti M, De Benedictis FM. Severe necrotizing pneumonia complicating influenza A (H1N1): the role of immunologic interaction. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2011;24:1093-7

Chiappini E, Galli L, Azzi A, Resti M, Bonsignori F, de Martino M. Lymphocytopenia as a marker for pandemic influenza A/H1N1 2009 virus infection in children. *J Med Virol*. 2011;83:1-4.

Particolare attenzione agli aspetti diagnostici delle immunodeficienze: Lo studio delle immunodeficienze a partire dal letto del bambino ha consentito di produrre una delle più interessanti scoperte che ha trovato particolare interesse a livello internazionale. È stato da noi dimostrato infatti che la presenza di metaboliti nell'immunodeficienza da deficit di Adenosina deaminasi (ADA) può essere svelato con la tandem mass utilizzando gli stessi campioni prelevati alla nascita per gli screening metabolici. È stato possi-

bile quindi dimostrare che con un costo bassissimo di pochi centesimi di euro a paziente tutti i nuovi nati possono essere screenati per questa malattia. La scoperta è stata oggetto di un brevetto fatto dall'azienda Meyer e gli inventori sono Prof.ssa. Azzari Chiara, il Dr. Lamarca Giancarlo, Dr. Massimo Resti: tale brevetto ha avuto una estensione internazionale N° 10068PTWO/AG/DZ/mm ed è stato oggetto della seguente pubblicazione. Azzari C, la Marca G, Resti M. Neonatal screening for severe combined immunodeficiency caused by an adenosine deaminase defect: a reliable and inexpensive method using tandem mass spectrometry. J Allergy Clin Immunol. 2011 ;127:1394-9.

I risultati dell'attività di studio e di ricerca sono stati riportati ai seguenti congressi.

Pediatria: Attualità e Futuro. Montecatini 28-29 gennaio 2011.

L'intestino e gli altri organi Gastroed Firenze 4-5 febbraio 2011.

Complicanze della polmonite: IV Corso di Perfezionamento Post-Laurea Gestione medica e chirurgica delle infezioni respiratorie e delle complicanze in pediatria: dall'EBM alla buona pratica clinica Firenze 3/4 febbraio 3/4 marzo 2011.

Polmoniti ed empiema: novità sulla diagnosi e prevenzione Isola d'Elba 14-16 aprile 2011.

Casi clinici con linfadenopatia. Congresso Nazionale SIP Milano 6-12 giugno 2011

Novità in tema di esami di laboratorio e loro interpretazione : gli indici di flogosi e gli esami epatologici Cipro 16-21 luglio 2011.

Interpretare gli esami: la funzionalità epatica. Mixing Ancona 21-22 ottobre 2011

Trattamento delle epatiti virali. Giornate di infettivologia Pediatrica Milano 16-19/XI/2011

Meningiti quando la diagnosi diventa prevenzione Thesis Napoli 16-17 Dicembre 2011

Programma di ricerca per il 2012

Area progettuale 1: Infezioni batteriche invasive

Linea di ricerca 1: Sierotipizzazione pneumococcica con test di biologia molecolare e correlazione con la vaccinazione antipneumococcica.

Linea di ricerca 2: Le meningiti da meningococco l'importanza di una sierotipizzazione per una corretta strategia vaccinale

Area progettuale 2: Fegato ed Epatiti

Linea di ricerca 1: Epatite da virus C e terapia con Interferone e ribavirina in età pediatrica

*Area progettuale 3: Immunodeficienze congenite strategie diagnostiche**Area progettuale 4: Studio ed analisi della casistica clinica dei pazienti ricoverati nei reparti di pediatria**Collaborazioni internazionali nell'ambito della ricerca*

Service di Epatologia dell'Hopital de Bicetre Parigi Francia
 Institute of Liver Studies del King's College Hospital di Londra

Finanziamenti per le attività di ricerca

Screening neonatale di Immunodeficienze congenite. Finanziato da Regione Toscana. Progetto in collaborazione (33%) con Chiara Azzari e Giancarlo la Marca.

SODS MALATTIE INFETTIVE

*Attività di ricerca svolta nel 2011**Area progettuale 1: Malattie Infettive – Infezione da HIV e tubercolosi*

Linea di ricerca 1: Tests immunologici per la diagnosi di tubercolosi

Cantinotti M, De Gaudio M, de Martino M, Assanta N, Moschetti R, Veneruso G, Crocetti M, Murzi B, Chiappini E, Galli L. Intracardiac left atrial tuberculoma in an eleven-month-old infant: case report. BMC Infect Dis. 2011;11:359.

Chiappini E, Bonsignori F, Accetta G, Boddi V, Galli L, Biggeri A, De Martino M. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection in children: a meta-analysis". Int J Immunopathol Pharmacol 2012 - accepted- in press

Chiappini E, Della Bella C, Bonsignori F, Sollai, S, Amedeo A, Galli L, Niccolai E, Del Prete G, Mahavir S, Mario M. D'Elis, de Martino M. Potential role of M. tuberculosis specific IFN- and IL-2 ELISPOT assays in discriminating children with active or latent tuberculosis. PlosONE. 2012. Accepted in press.

Linea di ricerca 2: profilassi post-esposizione nel neonato da madre con infezione da HIV (coordinamento studio europeo)

Chiappini E, Galli L, Lisi C, Gabiano C, Giaquinto C, Giacomè V, Bufolano W, Esposito S, Badolato R, Barbardi S, Cellini M, Dodi I, Faldella G, Osimani P, Genovese O, Nicastro E, Viscoli C, Salvini F, Tovo PA,

Maurizio de M; Italian Register for HIV Infection in Children. Risk of perinatal HIV infection in infants born in Italy to immigrant mothers. *Clin Infect Dis.* 2011;53:310-313.

Judd A, Penazzato M, Townsend C, Duong T, Castro H, Goetghebuer T, Warszawski J, Galli L, Chiappini E, de Martino M, et al. for The European Pregnancy and Paediatric HIV Cohort Collaboration (EPPICC) study group in EuroCoord AIDS. Early antiretroviral therapy in HIV-1-infected infants, 1996-2008: treatment response and duration of first-line regimens. *AIDS* 2011;25:2279-87.

Goetghebuer T, Le Chenadec J, Haelterman E, Galli L, Dollfus C, Thorne C, Judd A, Keiser O, Ramos JT, Levy J, Warszawski J; European Infant Collaboration Group. Short- and long-term immunological and virological outcome in HIV-infected infants according to the age at antiretroviral treatment initiation. *Clin Infect Dis.* 2012;54:878-81.

Area progettuale 2: Antibioticoterapia

Linea di ricerca 1: dosaggio antibiotici su goccia di sangue capillare per studi di farmacocinetica

Garazzino S, Krzysztofiak A, Esposito S, Castagnola E, Plebani A, Galli L, Cellini M, Lipreri R, Scolfaro C, Bertaina C, Calitri C, Bozzola E, Lancella L, Quondamcarlo A, Bosis S, Pugno L, Losurdo G, Soresina A, De Gaudio M, Mariotti I, Mancini L, Gabiano C, Tovo PA. Use of linezolid in infants and children: a retrospective multicentre study of the Italian Society for Paediatric Infectious Diseases. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66:2393-7.

La Marca G, Giocaliere E, Villanelli F, Malvagia S, Funghini S, Ombrone D, Filippi L, De Gaudio M, De Martino M, Galli L. Development of an UPLC-MS/MS method for the determination of antibiotic ertapenem on dried blood spots. *J Pharm Biomed Anal.* 2012 ;61:108-13.

La Marca G, Villanelli F, Malvagia S, Ombrone D, Funghini S, De Gaudio M, Fallani S, Cassetta MI, Novelli A, Chiappini E, de Martino M, Galli L. Rapid and sensitive LC-MS/MS method for the analysis of antibiotic linezolid on dried blood spot. *J Pharm Biomed Anal.* 2012 Aug-Sep;67-68:86-91.

Programma di ricerca per il 2012

Area progettuale 1: Infezione da HIV e tubercolosi

Linea di ricerca 1: infezione da HIV: utilizzo dei nuovi antiretrovirali nei bambini e negli adolescenti e ricaduta clinica ed immunologica delle interruzioni di terapia

Verrà valutato, in studi di popolazione, l'efficacia e tollerabilità di farmaci antiretrovirali di nuova generazione (studi post-marketing) e la ricaduta di

interruzioni non programmate della terapia antiretrovirale sull'andamento immunologico e clinico nei bambini e negli adolescenti con infezione da HIV.

Linea di ricerca 2: Tubercolosi in età pediatrica: epidemiologia e utilità diagnostica dei tests immunologici

Verranno proseguiti gli studi già iniziati nel 2011 e la casistica verrà ampliata con l'istituzione di un Registro nazionale che verrà avviato nel 2012.

Area progettuale 2: Infezioni da batteri multiresistenti e antibioticoterapia

Linea di ricerca 1: Studi di farmacocinetica di antibiotici e antifungini in età pediatrica.

Verrà continuata la ricerca iniziata nel 2011. Dopo la prima fase, infatti, di messa a punto delle metodiche per il dosaggio di alcuni nuovi antibiotici (in particolare linezolid ed ertapenem) da sangue capillare su spot, verranno effettuati studi per valutare la farmacocinetica, utilizzando tali metodiche.

Linea di ricerca 2: valutazione della prevalenza di infezioni da batteri multiresistenti nelle infezioni ospedaliere.

Collaborazioni internazionali nell'ambito della ricerca

Collaborazione internazionale 1: European Pregnancy and Paediatric HIV Cohort Collaboration (EPPICC), Responsabile presso il Dipartimento di Scienze per la Salute della Donna e del Bambino, Università di Firenze: Prof.ssa. Luisa Galli;

Collaborazione internazionale 2: The Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) study group. Coordinamento: Copenhagen HIV Programme, Università di Copenhagen; Responsabile presso il Dipartimento di Scienze per la Salute della Donna e del Bambino, Università di Firenze: Prof. Maurizio de Martino.

Collaborazione internazionale 3: Paediatric TBnet, Coordinatore Dr. Beate Kampmann, Londra, Responsabile presso il Dipartimento di Scienze per la Salute della Donna e del Bambino, Università di Firenze: Prof.ssa. Luisa Galli.

Elenco finanziamenti per le attività di ricerca

Progetto Giovani Ricercatori 2007 (in corso) del Ministero della Salute: Use in clinical practice of new immunologic assays for the diagnosis of tuberculosis infection in children. Responsabile Dr. Elena Chiappini.

Paediatric European Network for the Treatment on AIDS. Responsabi-

le: Prof. C. Giaquinto, Università di Padova. Responsabile presso l'AOU Meyer: Prof.ssa. Luisa Galli

Trial clinici:

Phase 2 Partially Observer-Blind Randomized Controlled Multicenter Dose-Ranging and Formulation-Finding Study of a new Novartis Meningococcal B Recombinant Vaccine evaluating the safety and immunogenicity when given concomitantly with routine vaccines in 2-month-old infants. Principal Investigator: Prof. Maurizio de Martino. Co-investigators: Prof.ssa. Chiara Azzari, Prof.ssa. Luisa Galli.

SODS FIBROSI CISTICA

Attività di ricerca svolta nel 2011

Area progettuale 1: Microbiologia clinica ed epidemiologica

Linea di ricerca 1: Impatto dell'infezione polmonare persistente da Stafilococco aureo meticillino-resistente comunitario o ospedaliero sulla situazione clinica dei pazienti con fibrosi cistica: studio multicentrico longitudinale.

Project leader: Dr.ssa S. Campana – Collaboratori: Laboratorio FC

Risultati attesi: Differenziare il ruolo clinico dei due tipi di MRSA per fare una ipotesi di terapia eradicante precoce

Prodotti ed effetti sull'assistenza: Fare una ipotesi di terapia eradicante precoce, da validare; conoscere il profilo di rischio legato ai due tipi di MRSA

Collaborazioni: Studio multicentrico italiano che ha coinvolto 8 Centri FC italiani – Collaborazione con il Lab. di Microbiologia del Centro FC di Milano e di Tubinga (Germania)

Finanziamento: Fondazione Italiana per la Ricerca per la Fibrosi Cistica (FFC #11/2009): finanziamento per 2 anni di Euro 50.000

Divulgazione dei risultati: Abstract al congresso FC Europeo e Nord Americano del 2010 e 2011. Pubblicazioni: 1. Taccetti G, Cocchi P, Festini F, Braggion C, Campana S. Community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Lancet 2010; 376(9743):767-769; 2. Cocchi P, Cariani L, Favari F, Lambiase A, Fiscarelli E, Gioffrè FV, d'Aprile A, Manso E, Taccetti G, Braggion C, Doering G, de Martino M, Campana S. Molecular epidemiology of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in Italian cystic fibrosis patients: a national overview. J Cyst Fibros 2011; 10:407-11.

Linea di ricerca 2: Influenza A/H1N1 nei pazienti con fibrosi cistica in Italia: uno studio di coorte multicentrico.

Project leader: Dr.ssa T. Repetto, Dr. G. Taccetti.

Risultati attesi: Stimare la frequenza delle complicanze polmonari nei soggetti affetti da fibrosi cistica

Prodotti ed effetti sull'assistenza: Valutare l'impatto dell'infezione da virus A/H1N1 nella fibrosi cistica (epidemia 2009-2010)

Collaborazioni: Studio multicentrico italiano eseguito attraverso survey dei casi nella stagione 2009-2010

Finanziamento: No

Divulgazione dei risultati: Pubblicazione: Colombo C, Battezzati PM, Lucidi V, Magazzù G, Motta V, Alicandro G, Taccetti G, Repetto T. Influenza A/H1N1 in patients with cystic fibrosis in Italy: a multicentre cohort study. *Thorax* 2011; 66(3);260-1

Area progettuale 2: Ricerca clinica

Linea di ricerca 1: Trattamento antibiotico precoce per l'eradicazione di *Pseudomonas aeruginosa* in pazienti affetti da fibrosi cistica: uno studio randomizzato policentrico su due differenti tipi di trattamento

Project leader: Dr. G. Taccetti

Risultati attesi: Avere elementi di valutazione sulla scelta di uno schema di terapia per l'eradicazione di *Pseudomonas aeruginosa* alle prime infezioni
Prodotti ed effetti sull'assistenza: Protocollo terapeutico evidence-based; condividere competenze specifiche con tutti gli operatori

Collaborazioni: Studio multicentrico italiano che ha coinvolto 9 Centri FC italiani

Finanziamento: Fondazione Italiana per la Ricerca per la Fibrosi Cistica (FFC #17/2007): finanziamento per 2 anni di Euro 53.000

Divulgazione dei risultati: Abstract al congresso FC Europeo e Nord Americano del 2010. Articolo collaborativo: Macdonald D, Cuthbertson L, Doherty C, Campana S, Ravenni N, Taccetti G, Govan JR. Early *Pseudomonas aeruginosa* infection in individuals with cystic fibrosis: is susceptibility testing justified? *J Antimicrob Chemother* 2010; 65(11):2373-2375).

Pubblicazione conclusiva: Taccetti G, Bianchini E, Cariani L, Buzzetti R, Costantini D, Trevisan F, Zavataro L, Campana S: on the behalf of the Italian Group for *P. aeruginosa* eradication in cystic fibrosis. Early antibiotic treatment for *Pseudomonas aeruginosa* eradication in patients with cystic fibrosis: a randomized multicenter study comparing two different protocols. *Thorax* 2012 Feb 29 [Epub ahead of print]

Linea di ricerca 2: Lo screening neonatale per la fibrosi cistica: survey per la valutazione degli aspetti tecnico-scientifici, organizzativi e psico-relazionali
Project leader: Dr.ssa T. Repetto (Collaborazioni: Laboratorio FC e Segreteria Amministrativa dello Screening)

Risultati attesi: Confrontare le modalità di screening nelle diverse regioni italiane

Prodotti ed effetti sull'assistenza: Considerare vantaggi e limiti del nostro programma di screening ed apportare le modifiche organizzative più opportune. Nasce l'ipotesi di considerare anche gli esiti clinici dello screening neonatale, come la crescita nei primi due anni, la frequenza di infezioni respiratorie, l'epoca di comparsa di *Pseudomonas aeruginosa* e della sua eventuale cronicità.

Collaborazioni: Survey in tutte le regioni italiane che hanno un programma di screening neonatale

Finanziamento: Fondazione Italiana per la Ricerca per la Fibrosi Cistica (FFC #23/2010): finanziamento per 1 anno di Euro 35.000

Divulgazione dei risultati: Abstract ai congressi FC europeo e nordamericano del 2012.

Linea di ricerca 3: Integrazione dell'algoritmo diagnostico dello screening neonatale della fibrosi cistica in Toscana con l'analisi del DNA per la ricerca delle più comuni mutazioni del gene CFTR

Project leader: Dr.ssa T. Repetto e Dr. C. Braggion (Collaborazioni: Laboratorio FC e Segreteria Amministrativo dello Screening - Laboratorio di Genetica – AOU Careggi)

Risultati attesi: migliorare la sensibilità e soprattutto la specificità dell'algoritmo diagnostico dello screening neonatale con la valutazione sullo spot di sangue di 31 mutazioni e 5 delezioni; inoltre anticipare l'età di diagnosi ed identificare dei "portatori sani" di malattia

Prodotti ed effetti sull'assistenza: Anticipare la diagnosi di fibrosi cistica da circa 6 a 3 settimane; allargare lo screening "a cascata" del portatore sano dai parenti degli affetti, ai genitori e parenti dei neonati diagnosticati come portatori sani; ridurre i falsi positivi dello screening neonatale.

Collaborazioni: Laboratorio di Genetica dell'AOU Careggi

Finanziamento: non vi è un vero e proprio finanziamento, ma si tratta di un progetto pilota per 5 anni sostenuto dall'AOU Meyer

Divulgazione dei risultati: Abstract al congresso FC europeo del 2012.

Linea di ricerca 4: Studio randomizzato, doppio cieco, controllato con placebo e a gruppi paralleli per confermare l'efficacia dopo 12 settimane e la sicurezza del tiotropio bromuro 5.0 microgr. somministrato in una dose giornaliera con il Respimat in pazienti con FC (BI 205 438)

Project leader: Centro partecipante (Principal Investigator: Dr. C. Braggion)

Risultati attesi: Verificare sicurezza ed efficacia di 5 microgr di tiotropio bromuro inalato con il Respimat

Prodotti ed effetti sull'assistenza: Modulazione della terapia broncodilatante nei pazienti con fibrosi cistica

Collaborazioni: Centro partner del Clinical Trial Network – European Cystic Fibrosis Society

Finanziamento: Boehringer-Ingelheim

Divulgazione dei risultati: Inclusi e completati 7 pazienti (1 paziente escluso allo screening).

Linea di ricerca 5: Modulazione dell'infiammazione intestinale ed extraintestinale in lattanti con fibrosi cistica come conseguenza di una precoce manipolazione della microflora intestinale

Project leader: Centro partecipante (Principal Investigator: Dr. C. Braggion)

Risultati attesi: Identificare l'efficacia dei probiotici sui sintomi intestinali ed extraintestinali in età precoce, dopo la diagnosi

Prodotti ed effetti sull'assistenza: Avere un supporto evidence-based per l'uso dei probiotici precocemente nel decorso della malattia

Collaborazioni: Studio multicentrico italiano che coinvolge 6 Centri FC

Finanziamento: Fondazione Nord Americana per la Ricerca per la Fibrosi Cistica

Divulgazione dei risultati: fase ancora sperimentale

*Programma di ricerca per il 2012**Area progettuale 1: Microbiologia clinica ed epidemiologica*

Linea di ricerca 1: Prosegue 1.1 (non terminata la raccolta di dati)

Linea di ricerca 2: Epidemiologia molecolare e dati clinici dell'infezione di Stafilococco aureo meticillino-resistente (MRSA) in un ospedale pediatrico di terzo livello

Project leader: G. Taccetti; collaborazioni: Laboratorio FC, Malattie Infettive del DAIPI, DAIPI

Risultati attesi: Identificare la prevalenza ed incidenza di nuove infezioni da MRSA nei reparti a rischio dell'AOU Meyer, identificare se si tratta di MRSA ospedaliero o comunitario e l'entità delle infezioni ed i relativi fattori di rischio

Prodotti ed effetti sull'assistenza: Avere elementi epidemiologici e clinici per stabilire delle strategie di prevenzione e trattamento delle infezioni da MRSA in reparti a rischio dell'AOU Meyer

Collaborazioni: Malattie Infettive e reparti a rischio dell'AOU Meyer (neonatalogia, ICU, pediatria internistica, centro FC)

Finanziamento: Ministero della Salute: 243.000 Euro

Divulgazione dei risultati: fase sperimentale da avviare in autunno 2012

Linea di ricerca 3: Prevalenza dell'infezione da *Pseudomonas aeruginosa* nella coorte di pazienti affetti da fibrosi cistica diagnosticati con screening neonatale

Project leader: G. Taccetti; collaborazioni: Laboratorio FC

Risultati attesi: Identificare nel tempo le variazioni di prevalenza della prima infezione da *P. aeruginosa* e la sua associazione a caratteristiche cliniche nei soggetti screenati

Prodotti ed effetti sull'assistenza: identificare i soggetti a rischio tra quelli diagnosticati entro i primi due mesi di vita attraverso lo screening neonatale

Collaborazioni: Laboratorio FC e Programma di Screening per la FC

Finanziamento: No

Divulgazione dei risultati: Abstract al congresso FC nordamericano del 2012

Linea di ricerca 4: Meccanismi di cronicizzazione dell'infezione polmonare da *Pseudomonas aeruginosa* e loro evoluzione secondo l'epoca di isolamento nei soggetti affetti da fibrosi cistica

Project leader: S. Campana; collaborazioni: Laboratorio FC e Lab. FC Copenhagen

Risultati attesi: Identificare i fattori genetici e fenotipici batterici e la loro associazione nelle fasi precoce e tardiva dell'infezione cronica da *P. aeruginosa*

Prodotti ed effetti sull'assistenza: conoscere meglio la storia naturale dell'infezione polmonare cronica da *Pseudomonas aeruginosa*

Collaborazioni: Laboratorio FC e Laboratorio FC dell'università di Copenhagen

Finanziamento: Rotary Club Firenze: 6.000 Euro

Divulgazione dei risultati: fase sperimentale da avviare in autunno

Area progettuale 2: Ricerca clinica

Linea di ricerca 1: Trattamento antibiotico precoce di eradicazione dell'infezione da Stafilococco aureo meticillino-resistente (MRSA) in fibrosi cistica: uno studio randomizzato multicentrico

Project leader: G. Taccetti

Risultati attesi: valutare l'efficacia dell'eradicazione precoce di MRSA in soggetti con fibrosi cistica, utilizzando l'associazione di antibiotici cotrimossazolo e rifampicina

Prodotti ed effetti sull'assistenza: rallentare il declino della funzione polmonare nei soggetti affetti da FC e colonizzati da MRSA, ritardando l'infezione cronica da parte di questo patogeno

Collaborazioni: Laboratorio FC e 5 Centri FC italiani

Finanziamento: Fondazione Italiana per la Ricerca per la Fibrosi Cistica (FFC #20/2012): Euro 70.000 per 2 anni.

Divulgazione dei risultati: fase sperimentale da avviare

Linea di ricerca 2: Fattori di rischio per esiti sfavorevoli nei neonati con fibrosi cistica diagnosticati tramite screening neonatale in Italia (anni 2009-2011)

Project leader: T. Repetto

Risultati attesi: Identificare i fattori di rischio associati ad una scarsa crescita, una infezione precoce da *Pseudomonas aeruginosa* ed infezioni respiratorie nel primo anno di vita nei soggetti con FC diagnosticati con lo screening neonatale

Prodotti ed effetti sull'assistenza: migliorare i protocolli terapeutici ed assistenziali nei neonati diagnosticati con lo screening neonatale

Collaborazioni: Centri FC che hanno un programma di screening neonatale

Finanziamento: Fondazione Italiana per la Ricerca per la Fibrosi Cistica (FFC #19/2012): Euro 50.000 per 1 anno.

Divulgazione dei risultati: da avviare entro la fine del 2012

Linea di ricerca 3: Integrazione dell'algoritmo diagnostico dello screening neonatale della fibrosi cistica in Toscana con l'analisi del DNA per la ricerca delle più comuni mutazioni del gene CFTR

Project leader: Dr.ssa T. Repetto e Dr. C. Braggion (Collaborazioni: Laboratorio FC e Segreteria Amministrativo dello Screening - Laboratorio di Genetica - AOU Careggi)

Risultati attesi: migliorare la sensibilità e soprattutto la specificità dell'algoritmo diagnostico dello screening neonatale con la valutazione sullo spot di sangue di 31 mutazioni e 5 delezioni; inoltre anticipare l'età di diagnosi ed identificare dei "portatori sani" di malattia

Prodotti ed effetti sull'assistenza: Anticipare la diagnosi di fibrosi cistica da circa 6 a 3 settimane; allargare lo screening "a cascata" del portatore sano dai parenti degli affetti, ai genitori e parenti dei neonati diagnosticati come portatori sani; ridurre i falsi positivi dello screening neonatale.

Collaborazioni: Laboratorio di Genetica dell'AOU Careggi

Finanziamento: non vi è un vero e proprio finanziamento, ma si tratta di

un progetto pilota per 5 anni sostenuto dall'AOU Meyer
Divulgazione dei risultati: Abstract al congresso FC europeo del 2012.

Linea di ricerca 4: Modulazione dell'inflammatione intestinale ed extraintestinale in lattanti con fibrosi cistica come conseguenza di una precoce manipolazione della microflora intestinale

Project leader: Centro partecipante (Principal Investigator: Dr. C. Braggion)
Risultati attesi: Identificare l'efficacia dei probiotici sui sintomi intestinali ed extraintestinali in età precoce, dopo la diagnosi

Prodotti ed effetti sull'assistenza: Avere un supporto evidence-based per l'uso dei probiotici preo-cemente nel decorso della malattia

Collaborazioni: Studio multicentrico italiano che coinvolge 6 Centri FC
Finanziamento: Fondazione Nord Americana per la Ricerca per la Fibrosi Cistica

Divulgazione dei risultati: fase sperimentale ancora attivo

Linea di ricerca 5: Studio in aperto di fase 2 per valutare la sicurezza e l'efficacia di aztreonam lisina per via inalatoria in pazienti in età pediatrica con prima coltura positiva del tratto respiratorio per *Pseudomonas aeruginosa* (Alpine – GS-US-205-0162)

Project leader: Centro partecipante (Principal Investigator: Dr. C. Braggion)

Risultati attesi: valutare efficacia e sicurezza di aztreonam lisina per via inalatoria in soggetti di età inferiore ai 12 anni

Prodotti ed effetti sull'assistenza: utilizzare quest'antibiotico anche in età pediatrica, sotto i 12 anni di età

Collaborazioni: Centro partecipante del Clinical Trial Network dell'European Cystic Fibrosis Society (studio multicentrico europeo)

Finanziamento: Gilead

Divulgazione dei risultati: avvio della fase sperimentale nel giugno 2012

Linea di ricerca 6: Studio in aperto di fase 3 per valutare la sicurezza della somministrazione di aztreonam lisina per via inalatoria in bambini con fibrosi cistica e *Pseudomonas aeruginosa* cronico nelle basse vie aeree (Pals – GS-US-205_0160)

Project leader: Centro partecipante (Principal Investigator: Dr. C. Braggion)

Risultati attesi: Identificare il profilo di sicurezza nell'inalazione di aztreonam lisina in bambini di età inferiore ai 12 anni

Prodotti ed effetti sull'assistenza: Impiego di antibiotici per via inalatoria validati anche in età pediatrica

Collaborazioni: Centro partecipante del Clinical Trial Network dell'European Cystic Fibrosis Society; studio multicentrico internazionale

Finanziamento: Gilead

Divulgazione dei risultati: avvio nel luglio 2012

Linea di ricerca 7: Studio in aperto, a singolo braccio, multicentrico, di fase IV, per valutare la sicurezza a lungo termine della tobramicina polvere per via inalatoria (TIP) in pazienti con fibrosi cistica (CTBM100C2401)

Project leader: Centro partecipante (Principal Investigator: Dr. C. Braggion)

Risultati attesi: Identificare il profilo di sicurezza nell'inalazione di tobramicina polvere (TIP) inalata per 12 mesi in adulti con FC
Prodotti ed effetti sull'assistenza: Impiego di antibiotici per via inalatoria in polvere validati anche in uno periodo di 1 anno
Collaborazioni: Centro partecipante del Clinical Trial Network dell'European Cystic Fibrosis Society; studio multicentrico internazionale
Finanziamento: Novartis
Divulgazione dei risultati: avvio nel marzo 2012

Collaborazioni internazionali nell'ambito della ricerca

Collaborazione internazionale 1: Laboratorio di Microbiologia di Tuebingen (Germany)
Collaborazione internazionale 2: Clinical Trial Network dell'European Cystic Fibrosis Society
Collaborazione internazionale 3: Laboratorio di Microbiologia dell'Università di Copenhagen, Panum Institute, Faculty of Health Sciences

Elenco finanziamenti per le attività di ricerca

Si vedano i singoli progetti sovrariportati.

SODS REUMATOLOGIA

Attività di ricerca svolta nel 2011

Area progettuale 1: Artrite idiopatica giovanile

Linea di ricerca 1: fenotipo linfocitario a livello sinoviale

Linea di ricerca 2: marcatori di risposta al trattamento

Area progettuale 2: Malattia di Kawasaki (KD)

Linea di ricerca 1: marcatori genetici nella KD

Linea di ricerca 2: nuovi aspetti patogenetici

Area progettuale 3: Malattie autoinfiammatorie

Linea di ricerca 1: Nuove mutazioni e correlazioni genotipo-fenotipo

Linea di ricerca 2: Fattori predittivi di mutazioni patogenetiche nell'ambito delle febbri di origine sconosciuta

Momenti di divulgazione di tali risultati: American College of Rheumatology, Chicago novembre 2011; Congresso nazionale di reumatologia pediatrica, Orvieto aprile 2012; EULAR meeting Berlino giugno 2012.

*Programma di ricerca per il 2012**Area progettuale 1: Artrite idiopatica giovanile*

Linea di ricerca 1: fenotipo linfocitario a livello sinoviale

Linea di ricerca 2: marcatori di risposta al trattamento

Area progettuale 2: Malattia di Kawasaki (KD)

Linea di ricerca 1: marcatori genetici nella KD

Linea di ricerca 2: nuovi aspetti patogenetici

Area progettuale 3: Malattie autoinfiammatorie

Linea di ricerca 1: Nuove mutazioni e correlazioni genotipo-fenotipo

Linea di ricerca 2: Fattori predittivi di mutazioni patogene nell'ambito delle febbri di origine sconosciuta

Per queste aree progettuali (le medesime del 2011) i risultati attesi saranno il completamento degli studi in corso e la conferma dei risultati preliminari finora ottenuti.

Altri progetti - previsti per il 2012:

Linea di ricerca 1: studio delle uveiti pediatriche refrattarie, ed efficacia dei farmaci biologici

Linea di ricerca 2: Artrite correlata ad entesite, valutazione della risposta ai trattamenti medici

Linea di ricerca 3: Densità ossea nelle malattie infiammatorie croniche e nuove metodiche di misurazione

Collaborazioni internazionali nell'ambito di ricerca scientifica

Collaborazione internazionale 1: Università di Lione (Francia): Studio del lupus monogenico;

Collaborazione internazionale 2: Baylor Institute for Immunology Research, Dallas (USA): Patogenesi della malattia di Kawasaki

Collaborazione internazionale 3: Children's Hospital, Lubiana (Slovenia): Studio della comparsa e della cinetica di anticorpi diretti contro i farmaci biologici

Collaborazione internazionale 4: Pediatric Rheumatology International Trial Organization (EC): Canakinumab e AIG sistemica, Epidemiology of Childhood Arthritis, Pharmachild, Eurofever, Sindrome di Attivazione Macrofagica;

Collaborazione internazionale 5: International Kawasaki Disease Genetic Consortium (Singapore), Genetica della m. di Kawasaki;

Collaborazione internazionale 6: Università di Lovanio (Belgio): storia naturale e patogenesi della sindrome di Blau;

Collaborazione internazionale 7: Università di Aberdeen (Scozia): Statistica

ed Epidemiologia in Reumatologia;
Collaborazione internazionale 8: Le Kremlin-Bicetre, Parigi (Francia): Pediatric Behcet disease cohort.

Per tutte le collaborazioni sopraindicate il responsabile è il Prof. Cimaz (ad eccezione della n. 7 il cui responsabile è il Dr G. Simonini)

Elenco finanziamenti per le attività 2011

Finanziamento 1: Bristol-Myers-Squibb (R. Cimaz): “Ex vivo and in vitro effects of Abatacept on the modulation/induction of T effector cells in Juvenile Idiopathic Arthritis”

Finanziamento 2: Novartis (R. Cimaz) “Canakinumab e AIG sistemica”

Finanziamento 3: Pediatric Rheumatology International Trial Organization (R. Cimaz): “Epidemiology of Childhood Arthritis, Pharmachild, Eurofever”

Finanziamento 4: Italfarmaco (R. Cimaz): “Givinostat in JIA”.

SODC NEFROLOGIA E DIALISI

Attività di ricerca svolta nel 2011

Area progettuale 1: Rigenerazione renale

Linea di ricerca 1: Ruolo della Proteinuria nella mancata rigenerazione del danno podocitario

Linea di ricerca 2: Identificazione dei meccanismi di rigenerazione del danno tubulare.

Area progettuale 2: Cause genetiche della Sindrome Nefrosica Steroido-Resistente

Linea di ricerca 1: Identificazione di nuovi geni responsabili della sindrome nefrosica steroide-resistente

Linea di ricerca 2: Messa a punto di colture cellulari di progenitori renali dalle urine dei pazienti per la caratterizzazione di nuove mutazioni genetiche che causano sindrome nefrosica steroide-resistente

Programma di ricerca per il 2012

Area progettuale 1: rigenerazione renale Quest'area di ricerca è finalizzata alla messa a punto di nuove strategie terapeutiche che consentano di trattare le malattie renali non solo attraverso il controllo dei meccanismi che inducono il danno renale ma anche stimolando le capacità rigenerative del rene

Linea di ricerca 1: ruolo della proteinuria nella mancata rigenerazione del danno podocitario.

Linea di ricerca 2: ruolo delle pathway di segnalazione della beta catenina/Wnt nell'attivazione dei meccanismi di rigenerazione renale.

Area progettuale 2: Cause genetiche della Sindrome Nefrosica Steroido-Resistente. Quest'area di ricerca è finalizzata all'identificazione di nuovi geni responsabili della SNSR allo scopo di migliorare le possibilità diagnostiche e le possibilità di cura e trovare approcci terapeutici innovativi

Linea di ricerca 1: Identificazione di nuovi geni responsabili della sindrome nefrosica steroido-resistente

Linea di ricerca 2: Messa a punto di colture cellulari di progenitori renali dalle urine dei pazienti per la caratterizzazione di nuove mutazioni genetiche che causano sindrome nefrosica steroido-resistente

Collaborazioni internazionali nell'ambito di ricerca scientifica

Collaborazione internazionale 1: Prof. Giuseppe Remuzzi, Istituto Mario Negri, Bergamo, e Ospedali Riuniti Bergamo, Italia. Studio del ruolo dell'alterata permeabilità glomerulare alle proteine nella progressione del danno renale.

Collaborazione internazionale 2: Prof. Hans-Joachim-Anders, University of Munich, Germany: studio del ruolo dei meccanismi infiammatori sul danno e sulla rigenerazione renale.

Collaborazione internazionale 3: Prof. Stuard Shankland, University of Washington, USA. Studio del ruolo della proteinuria e dell'acido retinico sulle proprietà rigenerative renali.

Finanziamenti per le attività di ricerca 2011

Finanziamento 1: Progetto Salute Regione Toscana 2009: "Renal stem cells amplification from the urine of patients with glomerular disorders for the set up of autologous cell therapy of chronic renal injury". (ottobre 2010-ottobre 2012). Coordinatore Prof.ssa. Paola Romagnani.

Finanziamento 2: Progetto Ministero Staminali 2008: "Set-up and comparison of novel strategies of regenerative medicine for cell therapy of acute and chronic renal failure" (giugno 2011-giugno 2013). Coordinatore Prof.ssa. Paola Romagnani.

Finanziamento 3: Young Investigator Award Starting Grant dell'European Research Council, dal titolo "Renal stem cells: characterization of their

possible role in kidney pathologies and as new therapeutic tools”. (2008-2012). Coordinatore Prof.ssa Paola Romagnani.

Finanziamento 4: Finanziamento dalla Commissione Europea per la messa a punto della terapia del danno renale con cellule staminali, nell’ambito dei progetti di cooperazione del 7° Programma Quadro dal titolo “Set up and comparison of multiple stem cell approaches for kidney repair”. La Prof. Romagnani coordina tale progetto che coinvolge 8 tra i maggiori nefrologi europei (2008-2011).

SODS DIABETOLOGIA

Attività di ricerca svolta nel 2011

Area progettuale 1: Epidemiologia e patogenesi delle malattie autoimmuni associate a DM1: scopo dei progetti relativi a questa area è quello di quantificare la frequenza delle patologie autoimmuni associate e di stratificare per classi di rischio i pazienti con DM1 per ottimizzare le strategie di screening

Linea di ricerca 1: Associazione fra dm1 e malattia celiaca

Franzese, Iafusco et al Potential celiac disease in type 1 diabetes: a multicenter study. Diabetes Res Clin Pract. 2011 Apr;92(1):53-6. Epub 2011 Jan 15.

Area progettuale 2: Implementazione di tecnologie avanzate nella diagnosi e terapia del DM1: scopo dei progetti relativi a questa area è quello di garantire ai pazienti seguiti presso il nostro ospedale le più avanzate possibilità di cura, valutandone contemporaneamente l’efficacia e il rapporto costo/beneficio

Linea di ricerca 1: Monitoraggio in continuo della glicemia.

Scaramuzza, Iafusco et al Use of integrated real-time continuous glucose monitoring /insulin pump system in children and adolescents with type 1 diabetes: a 3-years follow-up study Diabetes Technol Ther. 2011 Feb;13(2):99-103.

Linea di ricerca 2: Gestione a distanza del controllo glicemico e della terapia insulinica in pazienti pediatriche con diabete e microinfusore.

Progetto “Modello organizzativo per la gestione domiciliare della terapia insulinica sostitutiva in età pediatrica e ottimizzazione del trattamento con sistemi di telemedicina”. vincitore del bando del Ministero della Salute sulle tecnologie innovative, svolto nel corso dle 2011 e attualmente in corso di elaborazione dei risultati ai fini della pubblicazione.

Area progettuale 3: Patogenesi delle forme di diabete non tipo 1 in pediatria: scopo dei progetti relativi a questa area è quello di comprendere la reale frequenza in età pediatrica di questi tipi di diabete mellito e di caratterizzarli geneticamente per sviluppare e garantire trattamenti farmacologici mirati

Linea di ricerca 1: Russo L, Iafusco D, et al Permanent diabetes during

the first year of life: multiple gene screening in 54 patients. *Diabetologia*. 2011 Jul;54(7):1693-701. Epub 2011 Mar 10.

Area progettuale 4: Epidemiologia e patogenesi del DM1: scopo dei progetti relativi a questa area è quello di migliorare la comprensione della patogenesi del DM1 al fine di sviluppare strategie per la prevenzione primaria e secondaria

Linea di ricerca 1: correlazione con infezioni e vaccinazioni

Piccini Toni et al Type 1 diabetes onset and pandemic influenza A (H1N1) *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2012 Apr-Jun;25(2): 547-9.

Ramondetti, Sacco et al Type 1 diabetes and measles, mumps and rubella childhood infections within the italian insulin-dependent diabetes registry *Diabet Med*. 2012 Jun; 29(6):761-6. doi: 10.1111/j.1464-5491.2011.03529.x.

Area progettuale 5: Lavori indirizzati a ridurre il rischio di complicanze acute/croniche nei pazienti con DM1 in trattamento insulinico (studi di prevenzione terziaria)

Linea di ricerca 1: correlazione fra rischio di complicanze e contesto sociale ed economico-assistenziale, in collaborazione con l'Istituto Mario Negri Sud.

Studio SHIP-D (lavoro in fase di stesura).

Programma di ricerca per il 2012

Aree progettuali e le rispettive linee di ricerca in corso nell'anno

Area progettuale 1: Valutazione di nuove strategie terapeutiche, attualmente off-label in pediatria o non codificate

Linea di ricerca 1: Insuline bifasiche (studio AIFA BIASP) nel DM1. Lo studio dovrebbe permettere di rendere disponibile anche in età pediatrica una preparazione di insulina premiscelata con profilo farmacocinetico particolarmente adatto alle abitudini nutrizionale dell'età evolutiva.

Linea di ricerca 2: Trial con inibitori della dipeptidil peptidasi 4 nel diabete mellito tipo 2 in età pediatrica, LINAGLIPTIN e SAXAGLIPTIN, in pazienti naive o già in terapia con metformina.

Linea di ricerca 3: Effetti della somministrazione di 25OH vitD ai pazienti con Dm tipo 1 e valutazione della relazione fra livelli ematici di VitD e controllo glicemico. Trial da noi coordinato, multicentrico, open label, presentato al Comitato Scientifico della SIEDP e attualmente in corso di stesura per successiva sottomissione al nostro Comitato Etico.

Area progettuale 2: Strategie volte al miglioramento della compliance terapeutica dei pazienti con DM1

Linea di ricerca 1: utilizzo di piattaforma i-Phone Apple per l'automonitoraggio glicemico e la telemedicina. Tale studio mira a verificare se la di-

sponibilità di tecnologie di ultima generazione aumenta la disponibilità dei pazienti ad effettuare controlli glicemici, anche attraverso la riduzione dell'effetto "stigma" nell'ambito sociale (Studio iBGSTAR).

Linea di ricerca 2: Studio osservazionale sulla relazione fra controllo glicemico e qualità di vita in rapporto alle variabili età del paziente, tipo di trattamento e struttura di cura (Studio TEENS).

Area progettuale 4: Valutazione di efficacia e costo/beneficio delle tecnologie avanzate nella terapia dei pazienti con DM1

Linea di ricerca 1: collaborazione con l'Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali (AGENAS) per il progetto "New devices for the management of glycaemia in young diabetics".

Area progettuale 5: Ricerca di base

Linea di ricerca 1: studio sui precursori delle cellule endoteliali e loro correlazione con i livelli di emoglobina glicosilata ed altri parametri del controllo glicometabolico. Condotta in collaborazione con l'Università degli Studi di Firenze, lo studio dovrebbe fornire indicazioni sui possibili meccanismi del danno a lungo termine correlato al diabete, in particolare relativamente agli aspetti micro/macro vascolari.

Area progettuale 6: Attività di programmazione della ricerca futura

Linea di ricerca 1 (studio, progettazione ed implementazione di una banca dati informatizzata finalizzata alla ricerca costruita sulle schede dei pazienti attualmente seguiti).

Collaborazioni internazionali nell'ambito della ricerca

Germania: collaborazione con Boehringer-Ingelheim, responsabile del progetto presso il Meyer dottoressa Sonia Toni, oggetto: Linagliptin in pediatric patients.

USA: collaborazione con Bristol-Myers Squibb, responsabile del progetto presso il Meyer dottoressa Sonia Toni, oggetto: Saxagliptin as monotherapy in pediatric patients with type 2 diabetes.

Finanziamenti per l'attività di ricerca

Linagliptin in pediatric patients, responsabile del progetto presso il Meyer dottoressa Sonia Toni, finanziatore Boehringer-Ingelheim.
Saxagliptin as monotherapy in pediatric patients with type 2 diabetes, responsabile del progetto presso il Meyer dottoressa Sonia Toni, finanziatore Bristol-Myers Squibb.

SODC CLINICA PEDIATRICA I

Attività di ricerca svolta nel 2011

Linea di ricerca 1: Nuovi approcci terapeutici per la cura dei tumori cerebrali mediante alterazione della barriera emato-encefalica.

Responsabile: Dr. Iacopo Sardi.

Obiettivo principale:

La barriera emato-encefalica (BEE) emato-encefalica (BEE) monitorizza strettamente il passaggio di molti farmaci nel sistema nervoso centrale (SNC). Questo preclude l'accesso di alcuni chemioterapici come le antracicline, importanti nella cura di molti tumori. Studi recenti hanno dimostrato la capacità della morfina nel facilitare il passaggio reversibile di alcune molecole attraverso la BEE. In uno studio preliminare abbiamo indagato i livelli di doxorubicina nel SNC di ratti dopo trattamento con morfina mediante spettrometria di massa. Abbiamo inoltre valutato la "safety" della co-somministrazione attraverso la determinazione dei livelli di doxorubicina nel rene e nel cuore di ratto e i livelli plasmatici di LDH e di perossidazione lipidica tissutale.

Il nostro studio preliminare ha mostrato che il livello di doxorubicina era significativamente più alto in tutte le aree del SNC (emisferi, tronco e cervelletto) analizzate dei ratti pretrattati con morfina rispetto ai controlli ($P < 0.001$). Livelli di doxorubicina erano più elevati negli emisferi cerebrali rispetto alle strutture infratentoriali. Non abbiamo trovato differenze significative dei livelli di LDH e di perossidazione lipidica rispetto ai controlli. Sono stati inoltre condotti studi con altre molecole "facilitatrici" come ondansetron e desametasone. Il pretrattamento con queste molecole ha mostrato un raddoppio della concentrazione di doxorubicina nelle varie aree cerebrali indagate.

La determinazione della presenza di doxorubicina a livelli terapeutici nel tessuto animale dopo trattamento con morfina mediante spettrometria di massa apre nuove speranze nel trattamento di tumori cerebrali "poor-responder" e di malattie neurologiche non curabili.

Collaborazioni interne:

Dr.ssa Laura Giunti, Genetica, AOU Meyer.

Dr.ssa Sabrina Malvagia, Neuroscienze, AOU Meyer.

Dr.ssa Dr. Lorenzo Genitori, Neurochirurgia, AOU Meyer.

Dr.ssa Maria Grazia Giovannini, Farmacologia, Università Firenze.

Dr. Giancarlo la Marca, Farmacologia, Università Firenze, AOU Meyer.

Dr.ssa Valentina Fratoni, Farmacologia, Università Firenze.

Dr.ssa Silvia Farina, Neuro-oncologia, CP1, AOU Meyer.

Dr.ssa Stefania Cardellicchio, Dipartimentodi Scienze per la Salute della Donna e del Bambino, Università di Firenze.

Collaborazione esterne:

Dr.ssa Maura Massimino U.O. Pediatria, Istituto Nazionale Tumori, Milano.

Dr. Claudio Favre, U.O. di Oncoematologia Pediatrica, Pisa.

Jason Fangusaro, M.D. Pediatric Hematology/Oncology and Stem Cell Transplantation, Children's Memorial Hospital Chicago, IL, USA.

Didier Frappaz, M.D, Neuro-Oncologie Pédiatrique et Adulte, Centre Léon Bérard, Lyon Cedex, France.

Richard Eric Kast, M.D. Department of Psychiatry, University of Vermont, Burlington, VT, USA.

Stato pre-clinico del cotrattamento di avanzamento: lo studio su modello pediatrico "morfina/doxorubicina" è stato completato; ad ora è già stato sottoposto al CE lo studio clinico pilota: Protocollo pauci-istituzionale per il trattamento dei tumori SNC "poor-responder" dell'età.

Stiamo realizzando un modello animale di tumore al cervello: cellule da linee di glioblastoma multiforme (U87MG), medulloblastoma (Daoy) e PNET (PFSK-1) saranno micro-iniettate nel corpo striato di gruppi di topo nudo fox1nu per indurre sperimentalmente il tumore. Quindi valuteremo la citoriduzione indotta da infusione sistemica di agenti antineoplastici dopo pre-trattamento con morfina o farmaci potenzialmente più efficaci. I nostri risultati potrebbero porre le basi per un loro utilizzo in combinazione con agenti chemioterapici normalmente non capaci di attraversare efficacemente la BEE per il trattamento dei tumori cerebrali "poor-responder", come glioblastomi, medulloblastomi, tumori teratoidi-rabdoidi atipici e gliomi intrinseci del tronco encefalico.

Publicazioni 2011:

Sardi I., la Marca G., Giovannini M.G., Malvagia S., Guerrini R., Genitori L., Massimino M., Aricò M. Detection of doxorubicin hydrochloride accumulation in the rat brain after morphine treatment by mass spectrometry. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2011 Jun;67(6): 1333-40.

Sardi I. Morphine facilitates doxorubicin penetration in the central nervous system: a new prospect for therapy of brain tumors. *J Neurooncol.* 2011 Sep;104(2): 619-20.

Finanziamenti:

AIRC 2012, richiesto, pending; Fondazione Tommasino Bacciotti; Associazione Noi per Voi; Associazione Amicodivalerio.

Prospettive 2012:

Il progetto di ricerca prosegue.

Linea di ricerca 2: Analisi del profilo molecolare della chemioresistenza dei tumori cerebrali maligni dell'età pediatrica.

Responsabile: Dr. Iacopo Sardi.

Obiettivo principale:

La nostra ricerca si propone di indagare i possibili meccanismi genetici alla base dell'insorgenza della farmaco-resistenza nei tumori SNC "poor-responder"; in particolare di individuare un profilo molecolare tipico dei tumori sensibili all'azione di chemioterapici, allo scopo di caratterizzare un pattern genico in grado di fornire indicazioni sulla terapia più efficace da somministrare al singolo paziente.

Lo studio condotto nel laboratorio di Genetica, diretto dalla Prof.ssa Sabrina Giglio, prevede la caratterizzazione genetica-molecolare di una casistica di glioblastoma multiforme attraverso le tecniche dei array-CGH e Next Generation Sequencing e lo studio di espressione di microRNA.

Ad oggi, è stata effettuata la caratterizzazione genetica con i array-CGH che ha mostrato un pattern ricorrente di ri-arrangiamenti cromosomici in questo tipo di tumore. Grazie a questa informazione abbiamo selezionato 405 geni ipoteticamente coinvolti nella genesi e progressione tumorale del glioblastoma dell'età pediatrica. Lo studio preliminare cercherà di individuare mutazioni non descritte nei geni target in 7 glioblastomi (WHO-grade IV) e 2 astrocitomi anaplastici (WHO-grade III), attraverso la tecnologia 454 NGS (Roche).

Abbiamo inoltre studiato il profilo di espressione di un set di 5 microRNA coinvolti nella genesi e progressione del glioblastoma dell'adulto. Non abbiamo trovato differenze tra il profilo di espressione dell'adulto e del pediatrico. Abbiamo pertanto allargato il nostro studio a 377 microRNA individuando 11 microRNA differentemente espressi nel tumore rispetto allo standard non-tumorale (pool di 5 cortecce cerebrali pediatriche non tumorali). È in corso la validazione di questi risultati. L'obiettivo dello studio dei microRNA è quello di riuscire a individuare un biomarker di malattia, prognosi e/o per la risposta terapeutica.

Collaborazioni interne:

Dr.ssa Laura Giunti, Genetica, AOU Meyer

Prof.ssa Sabrina Giglio, Genetica, AOU Meyer

Dr. Lorenzo Genitori, Neurochirurgia, AOU Meyer

Dr.ssa Anna Maria Buccoliero, Patologia, AOU Meyer

Dr.ssa Stefania Cardellicchio, Dipartimento di Scienze per la Salute della Donna e del Bambino

Collaborazione esterne:

Dr.ssa Maura Massimino U.O. Pediatria, Istituto Nazionale Tumori, Milano

Dr. Piergiorgio Modena, Unità di Oncologia Sperimentale 1, CRO, Aviano

Finanziamenti:

AIRC 2012, richiesto, pending; Fondazione Tommasino Bacciotti; Associazione Noi per Voi; Associazione Amicodivalerio.

Prospettive 2012

Il progetto di ricerca prosegue.

Linea di ricerca 3

Responsabile: Prof. Maurizio de Martino.

Fattori determinanti l'efficacia della profilassi del passaggio dell'infezione da HIV-1 dalla madre al figlio e del il successo clinico, virologico od immunologico dell'HAART in bambini con infezione perinatale da HIV-1. Viene proseguita un'attività di ricerca intrapresa dal 1984 sull'infezione perinatale da HIV, valutando in particolare i fattori che determinano l'effica-

cia del trattamento antiretrovirale. A questo scopo viene condotta attività di ricerca su tre livelli, costituiti dalla casistica afferente al DAI di Pediatria Internistica che viene valutata essenzialmente dal punto di vista immunologico, studi di popolazione su casistiche italiane impiegando i dati del Registro Italiano per l'Infezione da HIV in Pediatria (di cui il Prof. de Martino è coordinatore) e quelli dell'Italian Group On Surveillance On Antiretroviral Treatment In Pregnancy ed europee impiegando gli studi multicentrici EPPICC e COHERE.

Pursuing Later Treatment Options II (PLATO II) project team for the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) Castro H et al. Risk of triple-class virological failure in children with HIV: a retrospective study. *Lancet* 2011; 377: 1580-1587

Italian Group On Surveillance On Antiretroviral Treatment In Pregnancy. Baroncelli S et al, Pregnancy outcomes in women with advanced HIV infection in Italy. *AIDS Patient Care STDS* 2011; 25:639-645.

Italian Group on Surveillance on Antiretroviral Treatment in Pregnancy. Floridia et al. Rubella susceptibility profile in pregnant women with HIV. *Clin Infect Dis* 2011; 52:960-962.

Chiappini E., Galli L., Lisi C., Gabiano C., Giaquinto C., Giacomet V., Buffolano W., Esposito S., Badolato R., Berbari S., Cellini M., Dodi I., Faldella G., Osimani P., Genovese O., Nicastro E, Viscoli C, Salvini F, Tovo PA, Maurizio de M. Italian Register for HIV Infection in Children. Risk of perinatal HIV infection in infants born in Italy to immigrant mothers. *Clin Infect Dis*. 2011;53:310-313.

Judd A, Penazzato M, Townsend C, Duong T, Castro H, Goetghebuer T, Warszawski J, Galli L, Chiappini E, de Martino M, et al. for The European Pregnancy and Paediatric HIV Cohort Collaboration (EPPICC) study group in EuroCoord AIDS. Early antiretroviral therapy in HIV-1-infected infants, 1996-2008: treatment response and duration of first-line regimens. *AIDS* 2011; 25:2279-87.

Chiappini E, Betti L, Bonsignori F, Azzari C, Galli L, de Martino M. CD4+ and CD4- CD1d-restricted natural killer T cells in perinatally HIV-1 infected children receiving highly active antiretroviral therapy. *Int J Immunopathol Ph* 2010; 23: 665-669.

Programma di ricerca per il 2012

Proseguire le ricerche in corso approfondendo soprattutto gli aspetti della strategia con farmaci antiretrovirali in gravidanza e poi successivamente nel bambino che risultasse infetto, il ruolo della marginalizzazione delle

madri immigrate e quindi del non accesso alle strutture preventive, e le confezioni da virus diversi dall'HBV, HCV e CMV (di cui scarseggiano informazioni del modificare il rischio di trasmissione).

Collaborazioni internazionali nell'ambito di ricerca scientifica

European Pregnancy and Paediatric HIV Cohort Collaboration (EPPICC), Chair: Prof. Maurizio de Martino e responsabile presso il Dipartimento di Scienze per la Salute della Donna e del Bambino: Prof. Maurizio de Martino; The Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) study group. Coordinamento: Copenhagen HIV Programme, Università di Copenhagen; Responsabile presso il Dipartimento di Scienze per la Salute della Donna e del Bambino, Università di Firenze: Prof. Maurizio de Martino.

Finanziamenti per le attività di ricerca 2011

Paediatric European Network for the Treatment on AIDS. Responsabile: Prof. C. Giaquinto, Università di Padova. Responsabile presso l'AOU Meyer: Prof.ssa. Luisa Galli

SODS AUXOENDOCRINOLOGIA

Attività di ricerca svolta nel 2011

Area progettuale 1: Effetti collaterali della terapia con GH

Linea di ricerca 1: Effetti della terapia con GH sul metabolismo glicidico
Lo scopo della ricerca è individuare i cambiamenti del metabolismo dei carboidrati dei piccoli pazienti in terapia con GH tramite il dosaggio dell'emoglobina glicata, eventualmente seguito da un OGTT, per arrivare velocemente alla diagnosi delle alterazioni del metabolismo glucidico conseguenti alla terapia. Sono stati studiati 200 pazienti (123 maschi e 77 femmine) senza storia familiare di diabete mellito o di altre alterazioni del metabolismo glicidico. Tutti sono stati sottoposti ad un OGTT prima della terapia per escludere modifiche del metabolismo dei carboidrati o resistenze all'insulina. Dopo l'inizio della terapia il metabolismo glucidico è stato controllato con dosaggio semestrale dell'emoglobina glicata. Se due controlli ripetuti dell'emoglobina glicata risultavano superiore alla norma, i pazienti erano sottoposti ad un OGTT di controllo. Dai dati ottenuti è risultato che il 5% dei pazienti presentava alterazione del metabolismo glicidico, senza differenze di sesso ed età. In corso di terapia possono quindi esserci alterazioni del metabolismo glicidico in un numero significativo di pazienti trattati. Questo risultato impone la necessità di controllare periodicamente il me-

tabolismo glicidico in corso di terapia con GH, in modo da diagnosticarne tempestivamente le alterazioni e prendere gli opportuni provvedimenti terapeutici senza dover sospendere la terapia.

La ricerca è stata pubblicata online sul sito Condividendo.info

Seminara S, Bonciani G, Ricci F, Anzilotti G, Parpagnoli M, Scalini P. Effetti del trattamento sostitutivo sul metabolismo dei carboidrati in bambini con deficit di GH

Condividendo.info 2012 (on line).

Area progettuale 2: Effetti della Vitamina D in varie condizioni patologiche

Linea di ricerca 1: Effetti del trattamento con Vitamina D sul metabolismo glucidico nel Diabete tipo 1

Effects of treatment with vitamin D on glucose metabolism in subjects with type 1 Diabetes Mellitus:

Background: clinical and experimental data suggest that vitamin D can be one of the important environmental factors responsible for the increased incidence of autoimmune diseases in people who have a particular geographical, climatic and ethnic background.

Objective and hypotheses: the aim of this study is to demonstrate that, in children with Type 1 Diabetes treated with insulin therapy, vitamin D can positively influence glucose metabolism.

Population and methods: Our study involved 298 children, among these we selected those who presented hypovitaminosis D [25 hydroxyvitamin D or 25(OH)D <30 ng/ml]. This group is composed of 124 children (63 M and 61 F, mean age 14.5 ± 5 years). Blood test data including measurement of 25(OH)D levels and HbA1c at the beginning of the study (T0) and after 11 ± 4 mo (T1) were collected. During these months supplementation of vitamin D has been given.

Results are presented as mean \pm SD. Data were analyzed using 2-tailed Student's t test and regression coefficient r.

Results: The mean serum 25(OH)D concentration was: T0: 19.89 ± 11.21 ng/ml; T1: 25.04 ± 15.68 ; $p = 0,001$. The mean HbA1c value was: T0: 8.06 ± 1.29 %; T1: 7.77 ± 0.96 %; $p = 0,02$. In T0 $r = -0.068$ and $p > 0.05$, in T1 $r = -0.20$ and $p = 0.04$.

Precise conclusions: The significant increase of vitamin D levels after therapy is associated with the equally significant decrease of HbA1c. Before therapy with vitamin D between the two parameters analyzed there was no correlation, whereas after therapy the correlation is negative and significant. We can conclude that the increased levels of vitamin D, due to therapy, causes the lowering of HbA1c, favoring the improvement of glucose metabolism. La ricerca è stata accettata come poster al 51st Annual Meeting of the European Society for Paediatric Endocrinology, che sarà tenuto a Lipsia (Germania) il 20-23 Settembre 2012. Autori: Seminara S, Scalini P, Ricci F, Parpagnoli M, Pela I, Lenzi L, Toni S.

*Programma di ricerca per il 2012**Area progettuale 1: Genetica delle basse stature*

Linea di ricerca 1: L'epigenetica nella bassa statura: analisi dello stato di metilazione delle sequenze di regolazione CPG nell'intero genoma (studio policentrico coordinato da M. Maghnie - Genova).

Lo studio si propone di evidenziare su soggetti con bassa statura idiopatica alterazioni della metilazione delle sequenze di regolazione CPG, che possano essere all'origine del deficit di crescita.

REPORT SULLE ATTIVITÀ DEL COMITATO ETICO LOCALE E DEL COMITATO PER LA SPERIMENTAZIONE MEDICA

di Salvatore De Masi, Klaus Biermann, Lorena Di Simone

Il Comitato Etico dell'AOU Meyer, coerentemente con la legislazione regionale si compone di due gruppi distinti. Il Comitato Etico Locale (CEL) composto da 15 componenti, 3 operatori interni e 12 operatori esterni e il Comitato Etico per la Sperimentazione Medica (CESM), composto da 13 componenti, 3 operatori interni e 10 operatori esterni.

Nel corso dell'anno 2011 il Comitato Etico dell'AOU Meyer ha valutato 87 studi, di cui quasi la metà di natura interventistica (Tabella 1).

Tabella 1. Distribuzione per Disegno di Studio

Disegno di Studio	Frequency	Percent	Cum Percent
Interventistico	42	48,3%	48,3%
Osservazionale	45	51,7%	100,0%
Total	87	100,0%	100,0%

Oltre il 78% degli studi è stato approvato nel corso della prima seduta utile, mentre nel 16% dei casi sono state richieste integrazioni, esitate in una successiva approvazione.

Tra le 87 richieste di pareri, 21 riguardavano emendamenti (sostanziali) a studi presentati in precedenza.

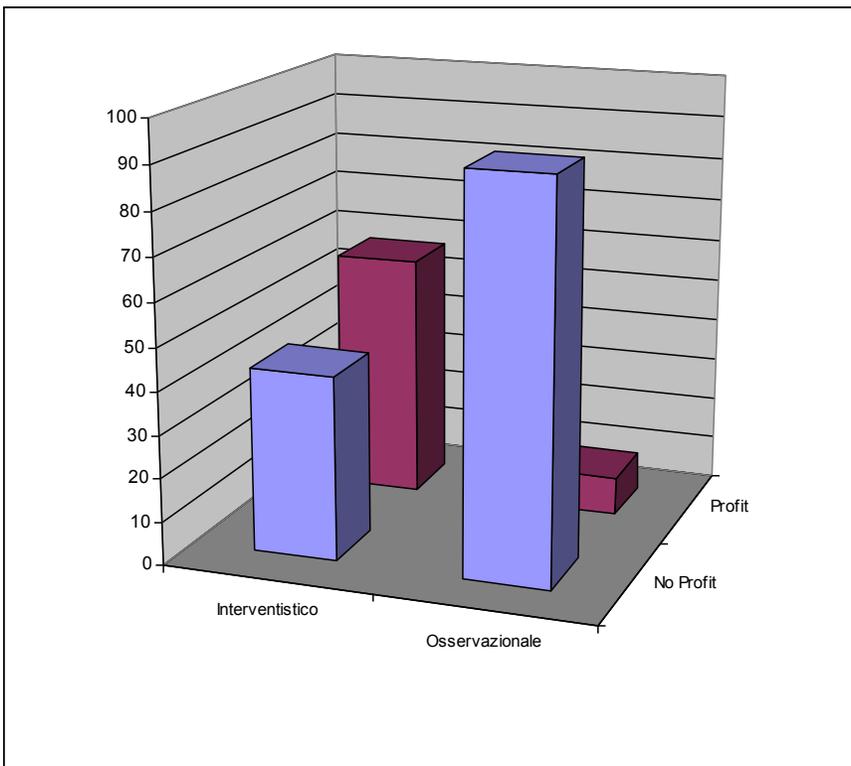
Il rapporto emendamenti/studi primari è senz'altro più elevato per gli studi interventistici (0.7/1), rispetto a quelli osservazionali (0.1/1), dal momento che i primi sono più "sensibili" a questioni di sicurezza, dalle quali, sovente, origina la necessità di emendamenti.

Tra i 25 studi primari e interventistici, circa il 65% è rappresentato da studi di Fase III e IV. Nel corso del 2011 è inoltre pervenuta una richiesta di uso compassionevole (Decreto 8 maggio 2003), una di sperimentazione di dispositivi ed una relativa ad uno studio di fase I.

L'unico studio di Fase I proviene dall'Oncoematologia, mentre la sperimentazione del dispositivo è stata condotta presso il Servizio di Broncopneumologia ed ha riguardato la validazione di un apparecchio per la misurazione della resistenza respiratoria con la tecnica dell'interruzione (Rint) in confronto ad un apparecchio standard.

La fonte di finanziamento proviene, nel 32% dei casi da una organizzazione profit. Nonostante gli studi no-profit siano più frequenti tra i disegni osservazionali, se ne osserva una discreta quota anche tra gli studi interventistici (circa il 43%). Emerge qui la specificità della ricerca in ambito pediatrico che sembra beneficiare molto della ricerca no-profit, sia a causa di un minore interesse di mercato, sia a causa di una più marcata finalizzazione delle sperimentazioni al miglioramento della pratica clinica (in sintonia con quanto previsto dal DM 17 dicembre 2004 che regola gli studi no-profit).

Figura 1. Fonte dei finanziamenti. Distribuzione percentuale per Disegno di Studio.



Il 76% delle domande, riguarda studi multicentrici e l'AOU Meyer è Centro Coordinatore in circa il 25% di questi. Altri centri coordinatori relativi a studi effettuati all'interno dell'AOU Meyer maggiormente rappresentati sono l'Istituto Gaslini di Genova (7 studi), l'Università degli Studi di Napoli Federico II (4 studi), l'Università degli Studi di Padova e AOU di Verona (3 studi ciascuno).

Relativamente ai 66 studi primari (esclusi quindi gli emendamenti) presentati al comitato etico nell'anno 2011, il numero mediano di pazienti da arruolare presso l'AOU Meyer è pari a 20 per studio (min 1 paziente, max 200 pazienti). La mediana è più elevata per gli studi osservazionali rispetto a quelli interventistici (35 vs 5.5), per gli studi monocentrici rispetto a quelli multicentrici (61 vs. 10) e per gli studi no-profit rispetto a quelli profit (30 vs. 4). Tali confronti si riferiscono soltanto ai pazienti arruolati presso l'AOU Meyer.

I tempi di risposta sono in linea con quanto richiesto dalla normativa (30 giorni per i centri coordinatori e 60 giorni per i centri satellite secondo il DL 2011/2003).

L'attività del comitato etico dell'AOU Meyer, fa emergere molto fortemente la specificità pediatrica che invoca competenze altrettanto specifiche nella gestione della ricerca in questo ambito.

La carenza di studi, documentata da un recente lavoro apparso sulla prestigiosa rivista *Pediatrics* (Sara K. Pasquali et coll., Status of the Pediatric Clinical Trials Enterprise: An Analysis of the US ClinicalTrials.gov Registry, *PEDIATRICS* Vol 130, Number 5, November 2012 e1269) rende inoltre ancora più forte l'esigenza di un'attenzione particolare a questa parte della popolazione e di un forte impulso all'agenda di ricerca.

IL PROGRAMMA GIOVANI RICERCATORI

di Katalin Majer

La prima edizione del programma 'Giovani Ricercatori' dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer è iniziata nel 2010 e giunge alla sua conclusione alla fine del 2012, in vista anche dell'avvio della nuova edizione. Si tratta di un'iniziativa concreta per la promozione della ricerca scientifica della nostra Azienda ed è finalizzata a creare le condizioni affinché vi sia una forte integrazione tra assistenza e ricerca scientifica.

Come emerge anche dalle valutazioni effettuate dal Comitato Scientifico Internazionale nel corso dell'ultima "site visit", si tratta di un'iniziativa pressoché unica in Italia e le attività svolte e i risultati prodotti dai ricercatori partecipanti al programma sono di ottima qualità, sia dal punto di vista delle pubblicazioni scientifiche correlate che delle ricadute assistenziali derivanti per il Meyer.

Il programma è stato realizzato attraverso la selezione, d'intesa con il Comitato Scientifico Internazionale, dei più promettenti giovani ricercatori del Meyer. Per i ricercatori era prevista la possibilità di svolgere soggiorni di formazione e approfondimento presso i migliori centri di ricerca internazionali afferenti alla loro attività di specializzazione.

Nel corso del 2011, un riconoscimento importante è stato attribuito al gruppo 'Giovani Ricercatori' dell'AOU Meyer, i quali hanno ricevuto il prestigioso Premio Porcellino, giunto alla sua settima edizione, ideato "con l'intento di offrire un riconoscimento a personalità che in ambiti professionali diversi hanno contribuito a valorizzare il ruolo di Firenze, quale città simbolo di cultura, scienza e sensibilità".

Ecco la testimonianza degli 11 Giovani Ricercatori che hanno preso parte alla prima edizione del programma:

Il programma 'Giovani Ricercatori' ha rappresentato un'esperienza unica nel panorama italiano.

Essere riuniti in un gruppo, il cui scopo comune e condiviso è la ricerca, è stato di per sé un grande successo, e farne parte, una grande soddisfazione. La partecipazione è stata rilevante da parte di tutti i ri-

cercatori, considerata l'opportunità di ottenere finanziamenti per stages in centri di rilievo internazionale e di confrontarsi periodicamente con i colleghi in incontri dedicati, caratteristica innovativa per un progetto di per sé già lungimirante.

Inoltre, per chi ne ha avuto facoltà, è stato possibile scegliere tempi e modalità di questa formazione in relazione alle specifiche esigenze dell'attività clinica e di ricerca.

Infine, abbiamo avuto la concreta possibilità di utilizzare la formazione acquisita per lo sviluppo di nuove attività di ricerca e per l'implementazione dell'attività clinica.

Questi aspetti acquisiscono maggiore rilevanza visto che i bandi di ricerca a cui possiamo accedere escludono, a priori, il finanziamento di attività di formazione.

Inoltre, attraverso i nostri incontri periodici, il programma 'Giovani Ricercatori' ha consentito di conoscere le attività svolte nelle altre Unità Operative del nostro Ospedale e di porre le basi per future collaborazioni. L'investimento fatto su giovani che si occupano di studi clinici e di laboratorio ha permesso di avviare e realizzare progetti di ricerca traslazionale che necessitano di entrambe le componenti in stretta comunicazione tra loro. Questo ha permesso il rapido trasferimento della ricerca svolta alla pratica clinica, con beneficio immediato per i nostri piccoli pazienti.

Tuttavia, non possiamo sottrarci dall'evidenziare alcune criticità che sono emerse durante lo svolgimento del progetto. Le problematiche organizzative connesse alla routine assistenziale conseguenti alla mancata istituzionalizzazione di spazi dedicati alla ricerca non ci hanno consentito di partecipare a tutte le iniziative formative incluse nel programma ed hanno condizionato i tempi di svolgimento e la durata degli stage all'estero. Tali limiti non ci hanno consentito di sfruttare al meglio le intere potenzialità offerte da questa iniziativa.

Ci auguriamo tuttavia che questa nostra esperienza possa porre le basi per iniziare a modificare lo status quo sia attraverso la prosecuzione dei nostri incontri periodici sia attraverso la continuazione del programma 'Giovani Ricercatori'.

Considerando la nostra esperienza ci auguriamo di poter sempre più essere messi nelle condizioni di portare avanti il nostro programma con risorse e tempo dedicati.

Da parte nostra, continueremo a mettere, nonostante le difficoltà presenti e future, tutto l'entusiasmo che fino ad ora ci ha contraddistinto.

Il gruppo 'Giovani Ricercatori' 2010-2012:

1. Dr. Carmen Barba – DAI Neuroscienze
2. Dr. Elena Chiappini – DAI Pediatria Internistica

3. Dr. Eleonora Gambineri – DAI Oncoematologia
4. Dr. Flavio Giordano – DAI Neuroscienze
5. Dr. Giuseppe Indolfi – DAI Pediatria Internistica
6. Dr. Giancarlo la Marca – DAI Neuroscienze
7. Dr. Roberto Lo Piccolo – DAI Pediatria Chirurgica
8. Dr. Davide Mei – DAI Neuroscienze
9. Dr. Maria Moriondo – DAI Pediatria Internistica
10. Dr. Niccolò Parri – DAI Emergenza Accettazione ed Area Critica
11. Dr. Gabriele Simonini – DAI Pediatria Internistica



Di seguito si riporta una breve sintesi dei singoli progetti di ricerca.

1. Dr. Carmen Barba – DAI Neuroscienze

Titolo progetto:

Utilità dell'integrazione di metodiche neurofisiologiche, di neuroimaging ed istopatologiche nel trattamento neurochirurgico delle lesioni epilettogene del bambino con epilessia farmaco resistente.

Risultati:

a) Pubblicazioni scientifiche:

Barba C, Montanaro D, Cincotta M, Giovannelli F, Guerrini R. An integrated fMRI, SEPs and MEPs approach for assessing functional organization in the malformed sensorimotor cortex. *Epilepsy Res.* 2010 Mar;89(1):66-71. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2009.12.008. Epub 2010 Feb 2.

Barba C, Coras R, Giordano F, Buccoliero AM, Genitori L, Blümcke I, Guerrini R. Intrinsic epileptogenicity of gangliogliomas may be independent from co-occurring focal cortical dysplasia. *Epilepsy Res.* 2011 Nov;97(1-2):208-13. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2011.07.004. Epub 2011 Aug 9.

Brancati C, Barba C, Metitieri T, Melani F, Pellacani S, Viggiano MP, Guerrini R. Impaired object identification in idiopathic childhood occipital epilepsy. *Epilepsia.* 2012 Apr;53(4):686-94. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03410.x. Epub 2012 Feb 21.

Barba C, Montanaro D, Frijia F, Giordano F, Blümcke I, Genitori L, De Masi F, Guerrini R. Focal cortical dysplasia type IIb in the rolandic cortex: functional reorganization after early surgery documented by passive task functional MRI. *Epilepsia.* 2012 Aug;53(8):e141-5. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03524.x. Epub 2012 Jun 12.

Barba et al. *Epilepsy Surgery in NF1.* *Epilepsy Research*, in press.

b) Risultati clinici e/o organizzativi:

Grazie al training effettuato nell'ambito delle procedure di registrazione EEG con metodiche invasive sono state effettuate 10 registrazioni invasive (8 SEEG e 2 con piattine subdurali) in bambini con epilessia farmaco-resistente. Inoltre, nell'ambito dello sviluppo delle metodiche di esplorazione funzionale in chirurgia dell'epilessia abbiamo iniziato a lavorare all'utilizzo della EEG-fMRI nella diagnostica prechirurgica.

Note:

Nell'ambito del progetto Giovani Ricercatori nel corso dell'anno 2013 ci proponiamo di implementare l'utilizzo di metodiche non invasive come lo studio della co-registrazione dell'EEG con la RMN encefalo nella valutazione prechirurgica dei pazienti con epilessia farmaco-resistente. A questo scopo verranno effettuati studi di confronto tra indagini invasive e non invasive nei bambini candidati chirurgici.

2. *Dr. Elena Chiappini – DAI Pediatria Internistica*

Titolo progetto:

Valutazione dell'uso della profilassi con più farmaci antiretrovirali in combinazione in bambini nati da madre con infezione da HIV-1 in Europa e del suo impatto sul tasso di trasmissione madre-figlio dell'infezione

Risultati:

a) Pubblicazioni scientifiche:

Chiappini E, Galli L, Giaquinto C, Ene L, Goetghebuer T, Judd A, Lisi C, Malyuta R, Noguera-Julian A, Ramos JT, Rojo-Conejo P, Rudin

- C, Tookey P, de Martino M, Thorne C. for the European Pregnancy and Paediatric HIV Cohort Collaboration (EPPICC) study group in EuroCoord. Use of combination neonatal prophylaxis for the prevention of mother-to-child transmission of HIV infection in European high-risk infants. *AIDS*. 2012 Dec 12. [Epub ahead of print]
- Chiappini E, Galli L, Tovo PA, Gabiano C, Lisi C, Giacomet V, Bernardi S, Esposito S, Rosso R, Giaquinto C, Badolato R, Guarino A, Maccabrini A, Masi M, Cellini M, Salvini F, Di Bari C, Dedoni M, Dodi I, de Martino M; Italian Register for HIV infection in children. Antiretroviral use in Italian children with perinatal HIV infection over a 14-year period. *Acta Paediatr*. 2012 Jul;101(7):e287-95. doi: 10.1111/j.1651-2227.2012.02675.x. Epub 2012 Apr 4.
- Judd A; European Pregnancy and Paediatric HIV Cohort Collaboration (EPPICC) study group in EuroCoord. Early antiretroviral therapy in HIV-1-infected infants, 1996-2008: treatment response and duration of first-line regimens. *AIDS*. 2011 Nov 28;25(18):2279-87. doi: 10.1097/QAD.0b013e32834d614c.
- Chiappini E, Galli L, Lisi C, Gabiano C, Giaquinto C, Giacomet V, Buffolano W, Esposito S, Badolato R, Bernardi S, Cellini M, Dodi I, Faldella G, Osimani P, Genovese O, Nicastro E, Viscoli C, Salvini F, Tovo PA, Maurizio de M; Italian Register for HIV Infection in Children. Risk of perinatal HIV infection in infants born in Italy to immigrant mothers. *Clin Infect Dis*. 2011 Aug 1;53(3):310-3. doi: 10.1093/cid/cir344.
- Chiappini E, Betti L, Bonsignori F, Azzari C, Galli L, de Martino M. CD4(+) and CD4(-) CD1D-restricted natural killer T cells in perinatally HIV-1 infected children receiving highly active antiretroviral therapy. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2010 Apr-Jun;23(2):665-9.
- Giaquinto C, Penazzato M, Rosso R, Bernardi S, Rampon O, Nasta P, Ammassari A, Antinori A, Badolato R, Castelli Gattinara G, d'Arminio Monforte A, De Martino M, De Rossi A, Di Gregorio P, Esposito S, Fatuzzo F, Fiore S, Franco A, Gabiano C, Galli L, Genovese O, Giacomet V, Giannattasio A, Gotta C, Guarino A, Martino A, Mazzotta F, Principi N, Regazzi MB, Rossi P, Russo R, Saitta M, Salvini F, Trotta S, Viganò A, Zuccotti G, Carosi G; Italian Paediatric HIV Infection Working Group. Italian consensus statement on paediatric HIV infection. *Infection*. 2010 Aug;38(4):301-19. doi: 10.1007/s15010-010-0020-5. Epub 2010 Jun 1.

b) Risultati clinici e/o organizzativi:

La pubblicazione del 2013 su AIDS ha permesso di chiarire un algoritmo gestionale per i bambini nati da madre HIV positiva ad alto rischio di infezione che è ad oggi stata applicata presso l'UO di Malattie Infettive e condivisa con altri centri nella regione per la quale svolgiamo funzione di consulenza. Infatti ancora oggi sono numerosi i casi di madri, soprattutto extra-comunitarie, che non vengono seguite e/o dia-

gnosticate come sieropositive fino al parto e per le quali il nostro studio ha dimostrato un beneficio della profilassi combinata con più farmaci. I risultati del nostro studio inoltre dimostrano come la profilassi neonatale combinata con due o più farmaci antiretrovirali non sia di beneficio nel caso in cui la madre sia stata seguita in gravidanza ma sia ancora viremica al parto nonostante la terapia antiretrovirale. In questo caso i rischi di potenziali effetti tossici del farmaco nel neonato sono sicuramente superiori ai benefici. Considerando l'elevato numero di madri sieropositive che ad oggi intraprendono una gravidanza, anche consapevolmente alla luce del basso tasso di trasmissione madre-figlio e delle maggiori aspettative di vita, il nuovo algoritmo ha permesso di ottimizzare la gestione dei neonati da madre HIV-1 positiva ad alto rischio.

Note:

Prospettive: È in corso l'analisi dei dati relativi agli effetti tossici dei farmaci antiretrovirali nei bambini a termine e prematuri; è inoltre iniziata una nuova collaborazione relativa alla co-infezione HIV-HCV.

3. Dr. Eleonora Gambineri – DAI Oncoematologia

Titolo progetto:

Immunodeficienze congenite e disordini autoimmuni complessi: approcci clinico-assistenziali di alto livello e linee di ricerca innovative.

Risultati:

a) Pubblicazioni scientifiche:

Goudy K, Aydin D, Barzagli F, Gambineri E, Vignoli M, Mannurita SC, Doglioni C, Ponzoni M, Cicalese MP, Assanelli A, Tommasini A, Brigida I, Dellepiane RM, Martino S, Olek S, Aiuti A, Ciceri F, Roncarolo MG, Bacchetta R. Human IL2RA null mutation mediates immunodeficiency with lymphoproliferation and autoimmunity. *Clin Immunol.* 2013 Mar;146(3):248-61. doi: 10.1016/j.clim.2013.01.004. Epub 2013 Jan 24.

Fernandes JF, Rocha V, Labopin M, Neven B, Moshous D, Gennery AR, Friedrich W, Porta F, Diaz de Heredia C, Wall D, Bertrand Y, Veys P, Slatter M, Schulz A, Chan KW, Grimley M, Ayas M, Gungor T, Ebell W, Bonfim C, Kalwak K, Taupin P, Blanche S, Gaspar HB, Landais P, Fischer A, Gluckman E, Cavazzana-Calvo M; Eurocord and Inborn Errors Working Party of European Group for Blood and Marrow Transplantation. Transplantation in patients with SCID: mismatched related stem cells or unrelated cord blood? *Blood.* 2012 Mar 22;119(12):2949-55. doi: 10.1182/blood-2011-06-363572. Epub 2012 Feb 3.

- Barzaghi F, Passerini L, Gambineri E, Ciullini Mannurita S, Cornu T, Kang ES, Choe YH, Cancrini C, Corrente S, Ciccocioppo R, Cecconi M, Zuin G, Discepolo V, Sartirana C, Schmidt J, Ikinogullari A, Ambrosi A, Roncarolo MG, Olek S, Bacchetta R. Demethylation analysis of the FOXP3 locus shows quantitative defects of regulatory T cells in IPEX-like syndrome. *J Autoimmun.* 2012 Feb;38(1):49-58. doi: 10.1016/j.jaut.2011.12.009. Epub 2012 Jan 20.
- de Vries E; European Society for Immunodeficiencies (ESID) members. Patient-centred screening for primary immunodeficiency, a multi-stage diagnostic protocol designed for non-immunologists: 2011 update. *Clin Exp Immunol.* 2012 Jan;167(1):108-19. doi: 10.1111/j.1365-2249.2011.04461.x.
- Gambineri E. New frontiers in primary immunodeficiency disorders: immunology and beyond....*Cell Mol Life Sci.* 2012 Jan;69(1):1-5. doi: 10.1007/s00018-011-0833-0. Epub 2011 Oct 19.
- Gambineri E, Torgerson TR. Genetic disorders with immune dysregulation. *Cell Mol Life Sci.* 2012 Jan;69(1):49-58. doi: 10.1007/s00018-011-0838-8. Epub 2011 Oct 9.
- Zennaro D, Scala E, Pomponi D, Caprini E, Arcelli D, Gambineri E, Russo G, Mari A. Proteomics plus genomics approaches in primary immunodeficiency: the case of immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked (IPEX) syndrome. *Clin Exp Immunol.* 2012 Jan;167(1):120-8. doi: 10.1111/j.1365-2249.2011.04492.x.
- Uzel G, Sampaio EP, Lawrence MG, Hsu AP, Hackett M, Dorsey MJ, Noel RJ, Verbsky JW, Freeman AF, Janssen E, Bonilla FA, Pechacek J, Chandrasekaran P, Browne SK, Agharahami A, Gharib AM, Mannurita SC, Yim JJ, Gambineri E, Torgerson T, Tran DQ, Milner JD, Holland SM. Dominant gain-of-function STAT1 mutations in FOXP3 wild-type immune dysregulation-polyendocrinopathy-enteropathy-X-linked-like syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2013 Mar 24. pii: S0091-6749(13)00152-8. doi: 10.1016/j.jaci.2012.11.054. [Epub ahead of print].

b) Risultati clinici e/o organizzativi:

L'obiettivo principale del progetto era l'approfondimento delle conoscenze sui deficit complessi del sistema immunitario in generale ed in particolare sui disturbi multifattoriali della tolleranza immunologica attraverso un approccio clinico specifico ed altamente specialistico che un approccio scientifico per individuare linee di ricerca e collaborazione internazionale all'avanguardia. Tale obiettivo è stato ampiamente raggiunto dal soggiorno all'estero a Newcastle upon Tyne, U.K. presso la Children's Bone Marrow Transplantation Unit for SCID & related disorders al Newcastle General Hospital/University (diretta dal Prof. Andrew Cant).

Note:

Al momento in Italia non esiste un centro in grado di garantire contemporaneamente un'elevata qualità diagnostica e terapeutica dei disturbi da immunodeficienza primitiva. La prospettiva di creare al Meyer un centro completo e di III livello potrebbe avere ricadute molto interessanti. Per costruire un centro di riferimento è importante reclutare pazienti. Più numerosi sono i pazienti, maggiore è l'esperienza che si acquista e solidifica. Da questo punto di vista anche la ricerca ne trae beneficio.

4. Dr. Flavio Giordano – DAI Neuroscienze

Titolo progetto:

Sviluppo di tecniche standard e nuove applicazioni della Neurochirurgia Funzionale in età evolutiva. Creazione di un polo di Neurochirurgia funzionale di interesse nazionale – Nuove indicazioni alla stimolazione cerebrale profonda (Deep Brain Stimulation – DBS) nel trattamento dell'epilessia farmaco-resistente e delle sindromi distono-discinetiche secondarie nel bambino. Titolo progetto di ricerca 2a fase: Progetto di ricerca Deep Brain Stimulation in età pediatrica: riduzione della necessità all'uso del monitoraggio neurofisiologico mediante l'utilizzo del Sistema Microdriver HTC.) Ricerca nuove applicazioni della DBS in patologie psichiatriche.

Risultati:

a) Pubblicazioni scientifiche:

Abstract:

Laura Lippa, Flavio Giordano, Michele Parolin, Regina Mura, Mirko Scagnetti, Federico Mussa, Barbara Spacca, Lorenzo Genitori. Surveillance of postoperative complications: results of a single center experience over a two-year period. Abstract of oral presentation. 23rd Congress of the European Society for Pediatric Neurosurgery (ESPN), Amsterdam-The Netherlands, 1-5 May 2012. Childs Nerv Syst (2012) 28:755–806 DOI 10.1007/s00381-012-1730-z.

b) Risultati clinici:

Miglioramento clinico del 40-50% dei casi di bambini affetti da distonie secondarie a paralisi cerebrale infantile; soddisfazione globale delle famiglie alta (circa il 90%); riduzione delle complicazioni secondarie tardive delle distonie.

c) Risultati organizzativi:

1) collaborazioni effettive con importanti centri di riabilitazione (ad esempio Bosisio Parini Lecco) che inviano pazienti per vari tipi di trattamento;

2) aumento della attività chirurgica dedicata e da un anno circa sala aggiuntiva di NCH funzionale a cadenza mensile o bimestrale.

Note:

Sono state indicate come prospettive: miglioramento del network di reclutamento e selezione dei pazienti; ricerca sull'effetto neuroprotettivo della DBS; applicazioni della DBS negli stati di coma vegetativo.

5. Dr. Giuseppe Indolfi – DAI Pediatria Internistica

Titolo progetto:

Immunopatologia delle Infezioni Croniche da Virus Epatotropi Maggiori in Età Pediatrica.

Risultati:

a) Pubblicazioni scientifiche:

Indolfi G, Sambrotta M, Moriondo M, Azzari C, Resti M. Genetic variation in interleukin-28B locus is associated with spontaneous clearance of HCV in children with non-1 viral genotype infection. *Hepatology*. 2011 Oct;54(4):1490-1. doi: 10.1002/hep.24482. Epub 2011 Jul 3.

Indolfi G, Waller S, Horsfield C, Hadzic N. Poststreptococcal acute glomerulonephritis and dense deposit disease after pediatric liver transplantation. *Transplantation*. 2011 Mar 27;91(6):e44-6. doi: 10.1097/TP.0b013e31820ae4c6.

Bortolotti F, Indolfi G, Zancan L, Giacchino R, Verucchi G, Cammà C, Barbera C, Resti M, Marazzi MG, Guido M. Management of chronic hepatitis C in childhood: the impact of therapy in the clinical practice during the first 2 decades. *Dig Liver Dis*. 2011 Apr;43(4):325-9. doi: 10.1016/j.dld.2010.10.008. Epub 2010 Dec 15.

Indolfi G, Bartolini E, Resti M. Spontaneous clearance of hepatitis C virus in vertically infected children: any clue for treatment? *Eur J Pediatr*. 2011 Dec;170(12):1621; author reply 1623. doi: 10.1007/s00431-011-1582-7. Epub 2011 Sep 20.

Indolfi G, Heaton N, Smith M, Mieli-Vergani G, Zuckerman M. Effect of early EBV and/or CMV viremia on graft function and acute cellular rejection in pediatric liver transplantation. *Clin Transplant*. 2012 Jan-Feb;26(1):E55-61. doi: 10.1111/j.1399-0012.2011.01535.x. Epub 2011 Oct 10.

Indolfi G, Nesi A, Resti M. Treatment of HBV and CV in children. *Invited Review. Future Virol* 2012;7: 955-972.

Indolfi G, Bartolini E, Olivito B, Azzari C, Resti M. Autoimmunity and extrahepatic manifestations in treatment-naïve children with chronic

hepatitis C virus infection. *Clin Dev Immunol.* 2012;2012:785627. doi: 10.1155/2012/785627. Epub 2012 May 8.

b) Risultati clinici e/o organizzativi:

Principal investigator e coordinator dello studio: “Italian Multicentre Phase IV Study on Combined Treatment with Peginterferon and Ribavirin in Children with Chronic Hepatitis C”.

Inizio dell’applicazione della “point of care ultrasonography” nei reparti di Pediatria Medica e nel DH Epatologia secondo i dettami descritti da Christopher Moore e Joshua Copel in *New England Journal of Medicine* 2011;364:749-57.

Note:

A gennaio 2013 è iniziato un rapporto di collaborazione clinica e potenzialmente didattico e di ricerca con il Pediatric Liver Care Center, Cincinnati Children’s Hospital Medical Center, USA diretto dal professor William F. Balistreri.

6. Dr. Giancarlo la Marca – DAI Neuroscienze

Titolo progetto:

Screening Neonatale per Immunodeficienze Severe Combinate (SCIDs).

Risultati:

a) Pubblicazioni scientifiche:

Azzari C, la Marca G, Resti M. Neonatal screening for severe combined immunodeficiency caused by an adenosine deaminase defect: a reliable and inexpensive method using tandem mass spectrometry. *J Allergy Clin Immunol.* 2011 Jun;127(6):1394-9. doi: 10.1016/j.jaci.2011.03.040.

la Marca G. Screening neonatale per malattie metaboliche ereditarie mediante spettrometria di massa. *Rivista Italiana di Medicina Perinatale*, 2011; 11: 6-9. ISSN 1591-7592

Speckmann C, Neumann C, Borte S, la Marca G, Sass JO, Wiech E, Fisch P, Schwarz K, Buchholz B, Schlesier M, Felgentreff K, Grimbacher B, Santisteban I, Bali P, Hershfield MS, Ehl S. Delayed-onset adenosine deaminase deficiency: strategies for an early diagnosis. *J Allergy Clin Immunol.* 2012 Oct;130(4):991-4. doi: 10.1016/j.jaci.2012.04.004. Epub 2012 May 10.

la Marca G, Canessa C, Giocaliere E, Romano F, Duse M, Malvagia S, Lippi F, Funghini S, Bianchi L, Della Bona ML, Valleriani C, Ombrone D, Moriondo M, Villanelli F, Speckmann C, Adams S, Gaspar BH, Hershfield M, Santisteban I, Fairbanks L, Ragusa G, Resti M, de

Martino M, Guerrini R, Azzari C. Tandem mass spectrometry, but not T-cell receptor excision circle analysis, identifies newborns with late-onset adenosine deaminase deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2012 Dec 29. pii: S0091-6749(12)01773-3. doi: 10.1016/j.jaci.2012.08.054. [Epub ahead of print]

È stata depositata anche una domanda di brevetto: PCT/EP2010/070517: Method and Kit for determining metabolites on dried blood spot. Inventori: Giancarlo la Marca, Chiara Azzari e Massimo Resti.

b) Risultati clinici e/o organizzativi:

Ad oggi sono stati effettuati circa 80000 test di screening neonatale con identificazione di un caso affetto da deficit ad esordio tardivo. Tale neonato è stato diagnosticato anche da un punto di vista molecolare ed è in follow up diagnostico ma non ancora terapeutico vista la mancanza di segni clinici del difetto. Il metodo sviluppato è stato proposto come metodo di riferimento per lo screening neonatale dei difetti di ADA e PNP SCID a livello nazionale e internazionale (Germania, Spagna, UK e USA) e sono in corso scambi culturali e programmatici per lo sviluppo di un progetto collaborativo internazionale con capofila il Meyer.

7. Dr. Roberto Lo Piccolo – DAI Pediatria Chirurgica

Titolo progetto:

Sviluppo ed applicazione della chirurgia mini-invasiva in età pediatrica e neonatale

Risultati:

a) Pubblicazioni scientifiche:

Binazzi B, Innocenti Bruni G, Gigliotti F, Coli C, Romagnoli I, Messineo A, Lo Piccolo R, Scano G. Effects of the Nuss procedure on chest wall kinematics in adolescents with pectus excavatum. *Respir Physiol Neurobiol.* 2012 Aug 15;183(2):122-7. doi: 10.1016/j.resp.2012.05.015. Epub 2012 Jun 9.

Lo Piccolo R, Bongini U, Basile M, Savelli S, Morelli C, Cerra C, Spinelli C, Messineo A. Chest fast MRI: an imaging alternative on pre-operative evaluation of Pectus Excavatum. *J Pediatr Surg.* 2012 Mar;47(3):485-9. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2011.09.038.

Binazzi B, Innocenti Bruni G, Coli C, Romagnoli I, Messineo A, Lo Piccolo R, Scano G, Gigliotti F. Chest wall kinematics in young subjects with Pectus excavatum. *Respir Physiol Neurobiol.* 2012 Mar 15;180(2-3):211-7. doi: 10.1016/j.resp.2011.11.008. Epub 2011 Nov 26.

b) Risultati clinici e/o organizzativi:

Il progetto, tuttora in evoluzione, prevede un progressivo incremento delle competenze chirurgiche specifiche e delle possibili applicazioni della chirurgia mini-invasiva consentendo una crescita sia del numero dei casi trattati/anno che della complessità degli stessi. Presso il nostro Istituto, l'attività chirurgica video laparoscopica e video toracoscopica ha dimostrato un incremento progressivo nel periodo triennale 2010-2012. Al momento attuale la quasi totalità delle urgenze-emergenze chirurgiche addominali viene affrontata in laparoscopia.

Il percorso assistenziale del paziente sottoposto a chirurgia mini-invasiva prevede inoltre la presenza di ambulatori dedicati sia per la valutazione pre-operatoria che il follow-up. Da febbraio 2012 tutti i martedì mattina dalle 8.30 alle 12.00 è attivo un ambulatorio dedicato (60 AMB. GASTRCHIR) per la valutazione iniziale dei pazienti con patologia possibilmente trattabile, in elezione, con approccio mini-invasivo e per il loro follow up. Tale ambulatorio consente a diverse specialistiche del nostro Ospedale, tra cui: neurosensoriale-gastroenterologia-epatologia, di interfacciarsi direttamente con il servizio di chirurgia garantendo tempi rapidi di valutazione.

Note:

Potenziali sviluppi futuri del progetto:

1) Chirurgia mini-invasiva in età neonatale: Lo sviluppo del progetto prevede, in futuro, di applicare questa metodica alla correzione dei difetti congeniti neonatali tra cui: fistola tracheo esofagea, dotto arterioso pervio, atresie intestinali e malformazioni ano rettali.

2) Creazione di un laboratorio di simulazione per la formazione e la specializzazione degli interventi condotti con metodica mini-invasiva: Sviluppo di un laboratorio per la simulazione degli interventi con tecnica mini-invasiva sul modello "PEDESTAL" del CHOP. La simulazione in chirurgia mini-invasiva offre la possibilità di esercitare i medici in formazione sulle manovre di base, in totale sicurezza. Inoltre, consente agli operatori più esperti di confrontarsi con le tecniche più complesse.

8. Dr. Davide Mei – DAI Neuroscienze

Titolo progetto:

Utilizzo della metodica “Next-Generation Sequencing” per l’identificazione di geni associati ad epilessia e/o malformazioni dello sviluppo corticale

Risultati:

a) Pubblicazioni scientifiche:

Mei D, Marini C, Novara F, Bernardina BD, Granata T, Fontana E, Parrini E, Ferrari AR, Murgia A, Zuffardi O, Guerrini R. Xp22.3 genomic deletions involving the CDKL5 gene in girls with early onset epileptic encephalopathy. *Epilepsia*. 2010 Apr;51(4):647-54. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02308.x. Epub 2009 Sep 22.

Marini C, Mei D, Parmeggiani L., Norci V, Calado E, Ferrari A, Moreira A, Pisano T, Specchio N, Vigeveno F, Battaglia D, Guerrini R. Protocadherin 19 mutations in girls with infantile-onset epilepsy. *Neurology*. 2010 Aug 17;75(7):646-53. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181ed9e67.

Guerrini R, Cellini E, Mei D, Metitieri T, Petrelli C, Pucatti D, Marini C, Zamponi N. Variable epilepsy phenotypes associated with a familial intragenic deletion of the SCN1A gene. *Epilepsia*. 2010 Dec;51(12):2474-7. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02790.x. Epub 2010 Nov 18.

Melani F, Mei D, Pisano T, Savasta S, Franzoni E, Ferrari AR, Marini C, Guerrini R. CDKL5 gene-related epileptic encephalopathy: electroclinical findings in the first year of life. *Dev Med Child Neurol*. 2011 Apr;53(4):354-60. doi: 10.1111/j.1469-8749.2010.03889.x. Epub 2011 Feb 11.

Parrini E, Rivas IL, Toral JF, Pucatti D, Giglio S, Mei D, Guerrini R. In-frame deletion in FLNA causing familial periventricular heterotopia with skeletal dysplasia in males. *Am J Med Genet A*. 2011 May;155A(5):1140-6. doi: 10.1002/ajmg.a.33880. Epub 2011 Apr 11.

Guerrini R, Mei D, Cordelli DM, Pucatti D, Franzoni E, Parrini E. Symmetric polymicrogyria and pachygyria associated with TUBB2B gene mutations. *Eur J Hum Genet*. 2012 Sep;20(9):995-8. doi: 10.1038/ejhg.2012.21. Epub 2012 Feb 15.

Marini C, Darra F, Specchio N, Mei D, Terracciano A, Parmeggiani L, Ferrari A, Sicca F, Mastrangelo M, Spaccini L, Canopoli ML, Cesaroni E, Zamponi N, Caffi L, Ricciardelli P, Grosso S., Pisano T, Canevini MP, Granata T, Accorsi P, Battaglia D, Cusmai R, Vigeveno F., Dalla Bernardina B., Guerrini R. Focal seizures with affective symptoms are a major feature of PCDH19 gene-related epilepsy. *Epilepsia*. 2012 Dec;53(12):2111-9. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03649.x. Epub 2012 Sep 4.

Marini C, Conti V, Mei D, Battaglia D, Lettori D, Losito E, Bruccini G, Tortorella G, Guerrini R. PRRT2 mutations in familial infantile seizures, paroxysmal dyskinesia, and hemiplegic migraine. *Neurology*.

2012 Nov 20;79(21):2109-14. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182752ca2.
Epub 2012 Oct 17.

b) Risultati clinici e/o organizzativi:

Il progetto ha permesso di acquisire il know-how relativo al sequenziamento massivo parallelo o next-generation sequencing (NGS) e di trasferirne l'applicazione sia al percorso diagnostico-assistenziale che alla ricerca nell'ambito della neurogenetica. Questo si è tradotto nello sviluppo di una piattaforma che ha permesso di effettuare l'analisi in parallelo di 36 geni coinvolti nelle encefalopatie epilettiche e nell'emigrania emiplegica familiare con conseguente riduzione sia dei tempi di analisi che dei costi sostenuti rispetto a quanto richiesto con le metodiche tradizionali. Le piattaforme NGS sono state utilizzate ampiamente nell'ambito di progetti di ricerca ed hanno permesso di identificare un nuovo gene coinvolto nell'epilessia (dati in corso di pubblicazione).

Note:

Il successivo step del progetto consisterà nello studio, grazie all'acquisizione di una nuova piattaforma NGS, dell'esoma (porzione codificante del genoma umano) di un elevato numero di pazienti affetti da epilessie genetiche e/o da malformazioni cerebrali. Questo permetterà di ottenere importanti risultati sia nel settore della ricerca che nella diagnostica dei pazienti con queste patologie.

9. Dr. Maria Moriondo – DAI Pediatria Internistica

Titolo progetto:

Miglioramento delle capacità di determinazione dell'antibiotico resistenza in casi di infezione da pneumococco e meningococco con test innovativi.

Risultati:

a) Pubblicazioni scientifiche:

Paper in preparazione in attesa delle conferme laboratoristiche che dovrebbero arrivare dall'uso delle sonde speciali.

b) Risultati clinici e/o organizzativi:

Nell'ottica di sviluppare il test di antibiotico resistenza in biologia molecolare sono stati sequenziati i geni batterici dello pneumococco che conferiscono tale caratteristica sia partendo da campioni biologici che da isolati batterici puri, di cui è già disponibile l'antibiogramma.

Ad oggi i risultati conseguiti mettono in evidenza che la presenza di particolari mutazioni sui geni batterici in oggetto porta a antibiotico resistenza. Di conseguenza è stato disegnato un test in Real time PCR che

potesse confermare la presenza delle stesse mutazioni evidenziate tramite sequenza genica, in un tempo decisamente minore (3/4 ore vs 2 giorni). I risultati sono incoraggianti ma c'è bisogno di maggiore specificità che potrà essere garantita dalle sonde per real time PCR denominate MGB.

Note:

La stessa metodica, a breve tempo, sarà adattata per lo studio dell'antibiotico resistenza nei meningococchi.

10. Dr. Niccolò Parri – DAI Emergenza Accettazione e Area Critica

Titolo progetto:

Capacità dell'ecografia in urgenza di diagnosticare fratture craniche in età pediatrica: uno studio osservazionale prospettico.

Risultati:

a) Pubblicazioni scientifiche:

Parri N, Crosby BJ, Glass C, Mannelli F, Sforzi I, Schiavone R, Ban KM
Ability of emergency ultrasonography to detect pediatric skull fractures: a prospective, observational study. J Emerg Med. 2013 Jan;44(1):135-41. doi: 10.1016/j.jemermed.2012.02.038. Epub 2012 May 11.

b) Risultati clinici e/o organizzativi:

L'articolo, è nel suo settore, la maggior case series, con metodologia più rigorosa per dimostrare l'efficacia di questo strumento nei pazienti con trauma cranico.

Dalla pubblicazione è stato citato 2 volte nei periodici dall'ACEP (American College of Emergency Physicians) come uno dei lavori più influenti dell'anno per possibilità di incidere sulla variazione di assistenza e management del paziente con trauma cranico.

Note:

Prospettive di sviluppo: Per validare i risultati preliminari ottenuti e garantire l'utilizzo di questa tecnica nella pratica clinica di tutti i giorni a tutti i medici, è stato programmato uno studio prospettico multicentrico dal titolo "EMERGENCY ULTRASONOGRAPHY TO DETECT PEDIATRIC SKULL FRACTURES IN CHILDREN YOUNGER THAN 2 YEARS AFTER MINOR BLUNT HEAD TRAUMA: A MULTICENTRE, PROSPECTIVE, OBSERVATIONAL STUDY" cui partecipano i maggiori centri italiani e centri americani di rilievo.

11. Dr. Gabriele Simonini – DAI Pediatria Internistica

Titolo progetto:

Istituzione di Ambulatorio ultra-specialistico multidisciplinare di Immunologia Oculare: ambulatorio integrato di oculistica e reumatologia pediatrica.

Risultati:

a) Pubblicazioni scientifiche:

Pubblicazioni per esteso:

Simonini G, Paudyal P, Jones GT, Cimaz R, Macfarlane GJ Current evidence of methotrexate efficacy in childhood chronic uveitis: a systematic review and meta-analysis approach. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Aug 9. [Epub ahead of print].

Simonini G, Druce K, Cimaz R, Macfarlane GJ, Jones GT Current Evidence of Anti-TNF α Treatment Efficacy in Childhood Chronic Uveitis: A Systematic Review and Meta-Analysis Approach Comparing the Different Drugs. *Rheumatology* 2013, accepted, in press.

Abstracts:

Simonini G, Paudyal P, Jones G, Cimaz R, Macfarlane GJ Current evidence of MTX efficacy in childhood chronic uveitis: a systematic review and meta-analysis *Pediatric Rheumatology* 2011, 9 (Suppl 1): P227.

Simonini G, Paudyal P, Jones G, Cimaz R, Macfarlane GJ Current evidence of MTX efficacy in childhood chronic uveitis: a systematic review and meta-analysis *Arthritis Rheum* 2011; 63(S10): S288.

Simonini G, Druce K, Cimaz R, Macfarlane GJ, Jones G.T. Current Evidence of Anti-TNF α Treatment Efficacy in Childhood Chronic Uveitis: A Systematic Review and Meta-Analysis Approach Comparing the Different Drugs. *Arthritis Rheum* 2012; 64(S10): S498.

b) Risultati clinici e/o organizzativi:

Messa a regime dell'Ambulatorio multidisciplinare specialistico: 222-DH integrato Reumatologico ed Oculistico.

2 Venerdì al mese, 9.00-12.00

Prenotazione diretta

Prenotazione specialisti del Meyer

Accesso Fast-track dal territorio, per invio diretto da specialista (oculista, pediatra, medico di medicina generale)

Note:

Il Dr. Simonini ha ottenuto la posizione di Clinical Research Fellow presso l'Epidemiology Group-Musculoskeletal Program presso la School of Medicine and Dentistry, Division of Applied Health Sciences della Università di Aberdeen, Scotland, UK.

È stata formalizzata, con accordo firmato dai reciproci Direttori Generali, la partnership di ricerca e collaborazione scientifica fra la Division of

Applied Health Sciences dell'Università di Aberdeen, Scotland, UK, ed il nostro Ospedale.

APPENDICE
L'ANAGRAFE DELLA RICERCA BIOMEDICA 2011 PER
DIPARTIMENTO

Di seguito si riporta l'Anagrafe della Ricerca Biomedica 2011 dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer. Le pubblicazioni sono divise per Dipartimento, nel seguente ordine:

1. DAI Emergenza Accettazione ed Area Critica
2. DAI Medico Chirurgico Feto-Neonatale
3. DAI Neuroscienze
4. DAI Oncoematologia
5. DAI Pediatria Chirurgica
6. DAI Pediatria Internistica
7. Area Direzione Sanitaria

Il valore dell'Impact Factor utilizzato è riferito all'anno 2010, con la sola eccezione delle riviste che hanno ottenuto un Impact Factor per la prima volta per l'anno 2011 (in questo caso il valore è riferito all'anno 2011).

1. DAI Emergenza Accettazione ed Area Critica

Nell'anno 2011 sono stati pubblicati 8 articoli dai ricercatori appartenenti al DAI Emergenza Accettazione ed Area Critica, con un valore totale di 14,066 in termini di relativo Impact Factor.

Elenco degli articoli pubblicati nel 2011 dai ricercatori del DAI Emergenza Accettazione ed Area Critica (ordinati sulla base dei titoli):

- 1) Soldati G, Giunta V, Sher S, Melosi F, Dini C. "Synthetic" comets: a new look at lung sonography. *Ultrasound Med Biol.* 2011 Nov;37(11):1762-70. Epub 2011 Sep 15.
IF: 2,493
- 2) di Martino P, Ban KM, Bartoloni A, Fowler KE, Saint S, Mannelli F. Assessing the sustainability of hand hygiene adherence prior to patient con-

tact in the emergency department: A 1-year postintervention evaluation. *Am J Infect Control*. 2011 Feb;39(1):14-8. Epub 2010 Oct 20.
IF: 3,036

3) Ban KM, Mannelli F, Mooney DP, Lazzeri S, Bussolin L, Barkin R, Messineo A, Masi S, Frassinetti M. Developing a pediatric trauma system in Tuscany, Italy: a case study in transformative change. *J Trauma*. 2011 Nov;71(5):1442-6.
IF: 3,129

4) Italian Multicenter Study Group for Drug and Vaccine Safety in Children. Effectiveness and safety of the A-H1N1 vaccine in children: a hospital-based case-control study. *BMJ Open*. 2011 Jan 1;1(2):e000167.
IF: 0,000

5) Venturini E, Chiappini E, Mannelli F, Bonsignori F, Galli L, de Martino M. Malaria prophylaxis in African and Asiatic children traveling to their parents' home country: a Florentine Study. *J Travel Med*. 2011 May-Jun;18(3):161-4. doi: 10.1111/j.1708-8305.2011.00513.x. Epub 2011 Apr 6.
IF: 1,473

6) Marchetti F, Maestro A, Rovere F, Zanon D, Arrighini A, Bertolani P, Biban P, Da Dalt L, Di Pietro P, Renna S, Guala A, Mannelli F, Pazzaglia A, Messi G, Perri F, Reale A, Urbino AF, Valletta E, Vitale A, Zangardi T, Tondelli MT, Clavenna A, Bonati M, Ronfani L. Oral ondansetron versus domperidone for symptomatic treatment of vomiting during acute gastroenteritis in children: multicentre randomized controlled trial. *BMC Pediatr*. 2011 Feb 10;11:15.
IF: 1,904

7) Chiappini E, Sollai S, Longhi R, Morandini L, Laghi A, Osio CE, Persiani M, Lonati S, Picchi R, Bonsignori F, Mannelli F, Galli L, de Martino M. Performance of non-contact infrared thermometer for detecting febrile children in hospital and ambulatory settings. *J Clin Nurs*. 2011 May;20(9-10):1311-8. doi: 10.1111/j.1365-2702.2010.03565.x.
IF: 1,228

8) Bechi F, Collini S, Lasagni D, Resti M, Mannelli F. Severe rhabdomyolysis with myocarditis in a 2-year-old child. *Pediatr Emerg Care*. 2011 Apr;27(4):309-11.
IF: 0,803

2. DAI Medico Chirurgico Feto-Neonatale

Nell'anno 2011 sono stati pubblicati 11 articoli dai ricercatori appartenenti al DAI Medico Chirurgico Feto-Neonatale, con un valore totale di 26,616 in termini di relativo Impact Factor.

Elenco degli articoli pubblicati nel 2011 dai ricercatori del Dipartimento Medico Chirurgico Feto-Neonatale (ordinati sulla base dei titoli):

1) Savelli S, Antonello M, Pasquini L, Noccioli B, Fonda C. A well-documented multimodality imaging approach to fetus in fetu: pre- and postnatal imaging features. *Pediatr Radiol.* 2011 Oct;41(10):1337-41. Epub 2011 Jun 17.

IF: 1,499

2) Martini D, Monte MD, Ristori C, Cupisti E, Mei S, Fiorini P, Filippi L, Bagnoli P. Antiangiogenic effects of β_2 -adrenergic receptor blockade in a mouse model of oxygen-induced retinopathy. *J Neurochem.* 2011 Dec;119(6):1317-29. doi: 10.1111/j.1471-4159.2011.07530.x. Epub 2011 Nov 2.

IF: 4,337

3) Cavallaro G, Filippi L, Cristofori G, Colnaghi M, Ramenghi L, Agazzani E, Ronchi A, Fiorini P, Mosca F. Does pulmonary function change during whole-body deep hypothermia? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2011 Sep;96(5):F374-7. Epub 2010 Jun 7.

IF: 3,130

4) Pignotti MS. If Arielle were Italian. *Pediatr Crit Care Med.* 2011 Mar;12(2):215-6.

IF: 2,672

5) Daniotti M, la Marca G, Fiorini P, Filippi L. New developments in the treatment of hyperammonemia: emerging use of carnitine. *Int J Gen Med.* 2011 Jan 7;4:21-8.

IF: 0,000

6) Filippi L, Serafini L, Gozzini E, Poggi C, Moroni M, Fiorini P. Persistent pulmonary hypertension of the newborn refractory to inhaled nitric oxide and prostacyclin, responsive to neuromuscular blockade. *Minerva Pediatr.* 2011 Jun;63(3):233-5.

IF: 0,000

7) Filippi L, la Marca G, Cavallaro G, Fiorini P, Favelli F, Malvagia S, Donzelli G, Guerrini R. Phenobarbital for neonatal seizures in hypoxic ischemic encephalopathy: a pharmacokinetic study during whole body hypothermia. *Epilepsia.* 2011 Apr;52(4):794-801. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.02978.x. Epub 2011 Mar 3.

IF: 3,955

8) Maiandi EA, Biagiotti R, Garbini F, Cariati E. Prenatal twisting of minimally conjoined omphalopagus twins. *Prenat Diagn.* 2011 Dec;31(12):1205-6. doi: 10.1002/pd.2857. Epub 2011 Oct 24.

IF: 2,152

9) la Marca G, Malvagia S, Filippi L, Innocenti M, Rosati A, Falchi M, Pellacani S, Moneti G, Guerrini R. Rapid assay of rufinamide in dried blood spots by a new liquid chromatography-tandem mass spectrometric method. *J Pharm Biomed Anal.* 2011 Jan 5;54(1):192-7. Epub 2010 Jul 22. IF: 2,733

10) Filippi L, Gozzini E, Daniotti M, Pagliai F, Catarzi S, Fiorini P. Rescue treatment with terlipressin in different scenarios of refractory hypotension in newborns and infants. *Pediatr Crit Care Med.* 2011 Nov;12(6):e237-41. IF: 2,672

11) Ristori C, Filippi L, Dal Monte M, Martini D, Cammalleri M, Fortunato P, la Marca G, Fiorini P, Bagnoli P. Role of the adrenergic system in a mouse model of oxygen-induced retinopathy: antiangiogenic effects of beta-adrenoreceptor blockade. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011 Jan 5;52(1):155-70. Print 2011 Jan. IF: 3,466

3. DAI Neuroscienze

Nell'anno 2011 sono stati pubblicati 49 articoli dai ricercatori appartenenti al DAI Neuroscienze con un valore totale di 169,954 in termini di relativo Impact Factor.

Elenco degli articoli pubblicati nel 2011 dai ricercatori del DAI Neuroscienze (ordinati sulla base dei titoli):

1) la Marca G, Rizzo C. Analysis of organic acids and acylglycines for the diagnosis of related inborn errors of metabolism by GC- and HPLC-MS. *Methods Mol Biol.* 2011;708:73-98. IF: 0,000

2) Bernini P, Bertini I, Calabrò A, la Marca G, Lami G, Luchinat C, Renzi D, Tenori L. Are patients with potential celiac disease really potential? The answer of metabonomics. *J Proteome Res.* 2011 Feb 4;10(2):714-21. Epub 2010 Dec 13. IF: 5,460

3) Sicca F, Imbrici P, D'Adamo MC, Moro F, Bonatti F, Brovedani P, Grottesi A, Guerrini R, Masi G, Santorelli FM, Pessia M. Autism with seizures and intellectual disability: possible causative role of gain-of-function of the inwardly-rectifying K⁺ channel Kir4.1. *Neurobiol Dis.* 2011 Jul;43(1):239-47. Epub 2011 Mar 31. IF: 5,121

4) Toldo I, Calderone M, Sartori S, Mardari R, Gatta M, Boniver C, Guerrini R, Battistella PA. Bilateral perisylvian polymicrogyria with cerebellar

dysplasia and ectopic neurohypophysis. *J Child Neurol*. 2011 Mar;26(3):361-5. Epub 2011 Jan 27.
IF: 1,668

5) Guerrini R, Oguni H. Borderline Dravet syndrome: a useful diagnostic category? *Epilepsia*. 2011 Apr;52 Suppl 2:10-2. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.02995.x.
IF: 3,955

6) Melani F, Mei D, Pisano T, Savasta S, Franzoni E, Ferrari AR, Marini C, Guerrini R. CDKL5 gene-related epileptic encephalopathy: electroclinical findings in the first year of life. *Dev Med Child Neurol*. 2011 Apr;53(4):354-60. doi: 10.1111/j.1469-8749.2010.03889.x. Epub 2011 Feb 11.
IF: 3,264

7) Canafoglia L, Franceschetti S, Uziel G, Ciano C, Scaioli V, Guerrini R, Visani E, Panzica F. Characterization of severe action myoclonus in sialidoses. *Epilepsy Res*. 2011 Mar;94(1-2):86-93. Epub 2011 Feb 16.
IF: 2,302

8) Taddio A, Cimaz R, Caputo R, de Libero C, Di Grande L, Simonini G, Mori F, Novembre E, Pucci N. Childhood chronic anterior uveitis associated with vernal keratoconjunctivitis (VKC): successful treatment with topical tacrolimus. Case series. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2011 Nov 2;9(1):34.
IF: 1,440

9) McHugh DM, Cameron CA, Abdenur JE, Abdulrahman M, Adair O, Al Nuaimi SA, Åhlman H, Allen JJ, Antonozzi I, Archer S, Au S, Auray-Blais C, Baker M, Bamforth F, Beckmann K, Pino GB, Berberich SL, Binard R, Boemer F, Bonham J, Breen NN, Bryant SC, Caggana M, Caldwell SG, Camilot M, Campbell C, Carducci C, Bryant SC, Caggana M, Caldwell SG, Camilot M, Campbell C, Carducci C, Cariappa R, Carlisle C, Caruso U, Cassanello M, Castilla AM, Ramos DE, Chakraborty P, Chandrasekar R, Ramos AC, Cheillan D, Chien YH, Childs TA, Chrastina P, Sica YC, de Juan JA, Colandre ME, Espinoza VC, Corso G, Currier R, Cyr D, Czuczy N, D'Apolito O, Davis T, de Sain-Van der Velden MG, Delgado Pecellin C, Di Gangi IM, Di Stefano CM, Dotsikas Y, Downing M, Downs SM, Dy B, Dymerski M, Rueda I, Elvers B, Eaton R, Eckerd BM, El Mougy F, Eroh S, Espada M, Evans C, Fawbush S, Fijolek KF, Fisher L, Franzson L, Frazier DM, Garcia LR, Bermejo MS, Gavrilov D, Gerace R, Giordano G, Irazabal YG, Greed LC, Grier R, Grycki E, Gu X, Gulamali-Majid F, Hagar AF, Han L, Hannon WH, Haslip C, Hassan FA, He M, Hietala A, Himstedt L, Hoffman GL, Hoffman W, Hoggatt P, Hopkins PV, Hougaard DM, Hughes K, Hunt PR, Hwu WL, Hynes J, Ibarra-González I, Ingham CA, Ivanova M, Jacox WB, John C, Johnson JP, Jónsson JJ, Karg E, Kasper D, Klopper B, Katakouzinou D, Khneisser I, Knoll D, Kobayashi H, Koneski R, Kozich V, Kouapei R, Kohlmüller D, Kremensky I, la Marca G, Lavochkin M, Lee SY, Lehotay DC, Lemes A, Lepage J, Le-

sco B, Lewis B, Lim C, Linard S, Lindner M, Lloyd-Puryear MA, Lorey F, Loukas YL, Luedtke J, Maffitt N, Magee JF, Manning A, Manos S, Marie S, Hadachi SM, Marquardt G, Martin SJ, Matern D, Mayfield Gibson SK, Mayne P, McCallister TD, McCann M, McClure J, McGill JJ, McKeever CD, McNeilly B, Morrissey MA, Moutsatsou P, Mulcahy EA, Nikoloudis D, Norgaard-Pedersen B, Oglesbee D, Oltarzewski M, Ombrone D, Ojodu J, Papakonstantinou V, Reoyo SP, Park HD, Pasquali M, Pasquini E, Patel P, Pass KA, Peterson C, Pettersen RD, Pitt JJ, Poh S, Pollak A, Porter C, Poston PA, Price RW, Queijo C, Quesada J, Randell E, Ranieri E, Raymond K, Reddi JE, Reuben A, Ricciardi C, Rinaldo P, Rivera JD, Roberts A, Rocha H, Roche G, Greenberg CR, Mellado JM, Juan-Fita MJ, Ruiz C, Ruoppolo M, Rutledge SL, Ryu E, Saban C, Sahai I, García-Blanco MI, Santiago-Borrero P, Schenone A, Schoos R, Schweitzer B, Scott P, Seashore MR, Seeterlin MA, Sesser DE, Sevier DW, Shone SM, Sinclair G, Skrinska VA, Stanley EL, Strovel ET, Jones AL, Sunny S, Takats Z, Tanyalcin T, Teofoli F, Thompson JR, Tomashitis K, Domingos MT, Torres J, Torres R, Tortorelli S, Turi S, Turner K, Tzanakos N, Valiente AG, Vallance H, Vela-Amieva M, Vilarinho L, von Döbeln U, Vincent MF, Vorster BC, Watson MS, Webster D, Weiss S, Wilcken B, Wiley V, Williams SK, Willis SA, Woontner M, Wright K, Yahyaoui R, Yamaguchi S, Yssel M, Zakowicz WM. Clinical validation of cutoff target ranges in newborn screening of metabolic disorders by tandem mass spectrometry: a worldwide collaborative project. *Genet Med*. 2011 Mar;13(3):230-54. IF: 5,280

10) Ragona F, Granata T, Dalla Bernardina B, Offredi F, Darra F, Battaglia D, Morbi M, Brazzo D, Cappelletti S, Chieffo D, De Giorgi I, Fontana E, Freri E, Marini C, Toraldo A, Specchio N, Veggiotti P, Vigevano F, Guerrini R, Guzzetta F, Dravet C. Cognitive development in Dravet syndrome: a retrospective, multicenter study of 26 patients. *Epilepsia*. 2011 Feb;52(2):386-92. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02925.x. Epub 2011 Jan 26. IF: 3,955

11) Conti V, Marini C, Mei D, Falchi M, Ferrari AR, Guerrini R. Contractions in the second polyA tract of ARX are rare, non-pathogenic polymorphisms. *Am J Med Genet A*. 2011 Jan;155A(1):164-7. doi: 10.1002/ajmg.a.33753. Epub 2010 Dec 10. IF: 2,505

12) Isacchi B, Arrigucci S, la Marca G, Bergonzi MC, Vannucchi MG, Novelli A, Bilia AR. Conventional and long-circulating liposomes of artemisinin: preparation, characterization, and pharmacokinetic profile in mice. *J Liposome Res*. 2011 Sep;21(3):237-44. Epub 2010 Dec 16. IF: 1,823

13) Paciorkowski AR, Thio LL, Rosenfeld JA, Gajecka M, Gurnett CA, Kulkarni S, Chung WK, Marsh ED, Gentile M, Reggin JD, Wheless JW, Balasubramanian S, Kumar R, Christian SL, Marini C, Guerrini R,

Maltsev N, Shaffer LG, Dobyns WB. Copy number variants and infantile spasms: evidence for abnormalities in ventral forebrain development and pathways of synaptic function. *Eur J Hum Genet.* 2011 Dec;19(12):1238-45. doi: 10.1038/ejhg.2011.121. Epub 2011 Jun 22.

IF: 4,380

14) Conti V, Marini C, Gana S, Sudi J, Dobyns WB, Guerrini R. Corpus callosum agenesis, severe mental retardation, epilepsy, and dyskinetic quadripareisis due to a novel mutation in the homeodomain of ARX. *Am J Med Genet A.* 2011 Apr;155A(4):892-7. doi: 10.1002/ajmg.a.33923. Epub 2011 Mar 17.

IF: 2,505

15) Sardi I, la Marca G, Giovannini MG, Malvagia S, Guerrini R, Genitori L, Massimino M, Aricò M. Detection of doxorubicin hydrochloride accumulation in the rat brain after morphine treatment by mass spectrometry. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2011 Jun;67(6):1333-40. Epub 2010 Aug 25.

IF: 2,759

16) Guerrini R, Falchi M. Dravet syndrome and SCN1A gene mutation related-epilepsies: cognitive impairment and its determinants. *Dev Med Child Neurol.* 2011 Apr;53 Suppl 2:11-5. doi: 10.1111/j.1469-8749.2011.03966.x.

IF: 3,264

17) Papetti L, Nicita F, Granata T, Guerrini R, Ursitti F, Properzi E, Ianetti P, Spalice A. Early add-on immunoglobulin administration in Rasmussen encephalitis: the hypothesis of neuroimmunomodulation. *Med Hypotheses.* 2011 Nov;77(5):917-20. Epub 2011 Aug 31.

IF: 1,389

18) Penelo E, Granero R, Krug I, Treasure J, Karwautz A, Anderluh M, Bellodi L, Cellini E, di Bernardo M, Nacmias B, Ricca V, Sorbi S, Tchanturia K, Wagner G, Collier D, Bonillo A, Fernández-Aranda F. Factors of risk and maintenance for eating disorders: psychometric exploration of the cross-cultural questionnaire (CCQ) across five European countries. *Clin Psychol Psychother.* 2011 Nov-Dec;18(6):535-52. doi: 10.1002/cpp.728. Epub 2010 Sep 30.

IF: 1,275

19) Mullen SA, Marini C, Suls A, Mei D, Della Giustina E, Buti D, Arsov T, Damiano J, Lawrence K, De Jonghe P, Berkovic SF, Scheffer IE, Guerrini R. Glucose transporter 1 deficiency as a treatable cause of myoclonic astatic epilepsy. *Arch Neurol.* 2011 Sep;68(9):1152-5. Epub 2011 May 9.

IF: 7,108

20) Caciotti A, Garman SC, Rivera-Colón Y, Procopio E, Catarzi S, Ferri L, Guido C, Martelli P, Parini R, Antuzzi D, Battini R, Sibilio M, Simonati A, Fontana E, Salviati A, Akinci G, Cereda C, Dionisi-Vici C,

Deodato F, d'Amico A, d'Azzo A, Bertini E, Filocamo M, Scarpa M, di Rocco M, Tiffi CJ, Ciani F, Gasperini S, Pasquini E, Guerrini R, Donati MA, Morrone A. GM1 gangliosidosis and Morquio B disease: an update on genetic alterations and clinical findings. *Biochim Biophys Acta*. 2011 Jul;1812(7):782-90. Epub 2011 Apr 7.

IF: 5,211

21) Massimino M, Gandola L, Barra S, Giangaspero F, Casali C, Potepan P, Di Rocco C, Nozza P, Collini P, Viscardi E, Bertin D, Biassoni V, Cama A, Milanaccio C, Modena P, Balter R, Tamburrini G, Peretta P, Mascarin M, Scarzello G, Fidani P, Milano GM, Sardi I, Genitori L, Garrè ML. Infant ependymoma in a 10-year AIEOP (Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica) experience with omitted or deferred radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Jul 1;80(3):807-14. Epub 2010 Jun 18.

IF: 4,503

22) Parrini E, Rivas IL, Toral JF, Pucatti D, Giglio S, Mei D, Guerrini R. In-frame deletion in FLNA causing familial periventricular heterotopia with skeletal dysplasia in males. *Am J Med Genet A*. 2011 May;155A(5):1140-6. doi: 10.1002/ajmg.a.33880. Epub 2011 Apr 11.

IF: 2,505

23) Andrade-Valenca LP, Dubeau F, Mari F, Zelmann R, Gotman J. Interictal scalp fast oscillations as a marker of the seizure onset zone. *Neurology*. 2011 Aug 9;77(6):524-31. Epub 2011 Jul 13.

IF: 8,017

24) Sardi I, Massimino M, Genitori L, Buccoliero AM, Giangaspero F, Ferrari A. Intracranial mesenchymal chondrosarcoma: report of two pediatric cases. *Pediatr Blood Cancer*. 2011 Apr;56(4):685-6. doi: 10.1002/pbc.22906. Epub 2010 Dec 1.

IF: 1,948

25) Barba C, Coras R, Giordano F, Buccoliero AM, Genitori L, Blümcke I, Guerrini R. Intrinsic epileptogenicity of gangliogliomas may be independent from co-occurring focal cortical dysplasia. *Epilepsy Res*. 2011 Nov;97(1-2):208-13. Epub 2011 Aug 9.

IF: 2,302

26) Filocamo M, Morrone A. Lysosomal storage disorders: molecular basis and laboratory testing. *Hum Genomics*. 2011 Mar;5(3):156-69.

IF: 0,000

27) Pensalfini A, Zampagni M, Liguri G, Becatti M, Evangelisti E, Fiorillo C, Bagnoli S, Cellini E, Nacmias B, Sorbi S, Cecchi C. Membrane cholesterol enrichment prevents A β -induced oxidative stress in Alzheimer's fibroblasts. *Neurobiol Aging*. 2011 Feb;32(2):210-22. Epub 2009 Mar 17.

IF: 6,634

28) Reitz C, Cheng R, Rogaeva E, Lee JH, Tokuhira S, Zou F, Bettens K, Sleegers K, Tan EK, Kimura R, Shibata N, Arai H, Kamboh MI, Prince JA, Maier W, Riemenschneider M, Owen M, Harold D, Hollingworth P, Cellini E, Sorbi S, Nacmias B, Takeda M, Pericak-Vance MA, Haines JL, Younkin S, Williams J, van Broeckhoven C, Farrer LA, St George-Hyslop PH, Mayeux R; Genetic and Environmental Risk in Alzheimer Disease 1 Consortium. Meta-analysis of the association between variants in SORL1 and Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 2011 Jan;68(1):99-106.

IF: 7,108

29) Sardi I, Giordano F, Paolicchi O, Buccoliero AM, Basile M, Agresti B, Mussa F, Aricò M, Genitori L. Metastatic spread outside the central nervous system of anaplastic medulloblastoma associated with a spinal-peritoneal shunt immediately after radiotherapy. *Pediatr Neurosurg.* 2011;47(3):235-7. Epub 2011 Dec 29.

IF: 0,789

30) Bonaglia MC, Giorda R, Beri S, De Agostini C, Novara F, Fichera M, Grillo L, Galesi O, Vetro A, Ciccone R, Bonati MT, Giglio S, Guerrini R, Osimani S, Marelli S, Zucca C, Grasso R, Borgatti R, Mani E, Motta C, Molteni M, Romano C, Greco D, Reitano S, Baroncini A, Lapi E, Ceconi A, Arrigo G, Patricelli MG, Pantaleoni C, D'Arrigo S, Riva D, Sciacca F, Dalla Bernardina B, Zoccante L, Darra F, Termine C, Maserati E, Bigoni S, Priolo E, Bottani A, Gimelli S, Bena F, Brusco A, di Gregorio E, Bagnasco I, Giussani U, Nitsch L, Politi P, Martinez-Frias ML, Martínez-Fernández ML, Martínez Guardia N, Bremer A, Anderlid BM, Zuffardi O. Molecular mechanisms generating and stabilizing terminal 22q13 deletions in 44 subjects with Phelan/McDermid syndrome. *PLoS Genet.* 2011 Jul;7(7):e1002173. Epub 2011 Jul 14.

IF: 9,543

31) Azzari C, la Marca G, Resti M. Neonatal screening for severe combined immunodeficiency caused by an adenosine deaminase defect: a reliable and inexpensive method using tandem mass spectrometry. *J Allergy Clin Immunol.* 2011 Jun;127(6):1394-9.

IF: 9,273

32) Guerrini R, Striano P, Catarino C, Sisodiya SM. Neuroimaging and neuropathology of Dravet syndrome. *Epilepsia.* 2011 Apr;52 Suppl 2:30-4. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.02998.x.

IF: 3,955

33) Daniotti M, la Marca G, Fiorini P, Filippi L. New developments in the treatment of hyperammonemia: emerging use of carnitine. *Int J Gen Med.* 2011 Jan 7;4:21-8.

IF: 0,000

34) la Marca G, Malvagia S, Pasquini E, Cavicchi C, Morrone A, Ciani F, Funghini S, Villanelli F, Zammarchi E, Guerrini R. Newborn Screening for Tyrosinemia Type I: Further Evidence that Succinylacetone Determination on Blood Spot Is Essential. *JIMD Rep.* 2011;1:107-9. doi: 10.1007/8904_2011_24. Epub 2011 Jun 22.

IF: 3,808

35) Dani FR, Michelucci E, Francese S, Mastrobuoni G, Cappellozza S, La Marca G, Niccolini A, Felicioli A, Moneti G, Pelosi P. Odorant-binding proteins and chemosensory proteins in pheromone detection and release in the silkworm *Bombyx mori*. *Chem Senses.* 2011 May;36(4):335-44. Epub 2011 Jan 10.

IF: 2,327

36) Buccoliero AM, Castiglione F, Rossi Degl'Innocenti D, Franchi A, Sanzo M, Cetica V, Giunti L, Sardi I, Mussa F, Giordano F, Genitori L, Taddei GL. Pediatric rhabdoid meningioma: a morphological, immunohistochemical, ultrastructural and molecular case study. *Neuropathology.* 2011 Feb;31(1):59-65. doi: 10.1111/j.1440-1789.2010.01113.x.

IF: 1,605

37) Filippi L, la Marca G, Cavallaro G, Fiorini P, Favelli F, Malvagia S, Donzelli G, Guerrini R. Phenobarbital for neonatal seizures in hypoxic ischemic encephalopathy: a pharmacokinetic study during whole body hypothermia. *Epilepsia.* 2011 Apr;52(4):794-801. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.02978.x. Epub 2011 Mar 3.

IF: 3,955

38) Simonini G, Taddio A, Cattalini M, Caputo R, De Libero C, Naviglio S, Bresci C, Lorusso M, Lepore L, Cimaz R. Prevention of flare recurrences in childhood-refractory chronic uveitis: an open-label comparative study of adalimumab versus infliximab. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011 Apr;63(4):612-8. doi: 10.1002/acr.20404.

IF: 4,749

39) Buccoliero AM, Castiglione F, Garbini F, Rossi Degl'Innocenti D, Moncini D, Franchi A, Paglierani M, Simoni A, Baroni G, Daniele D, Sardi I, Giordano F, Mussa F, Aricò M, Genitori L, Taddei GL. Primary cerebral myxofibrosarcoma: clinical, morphologic, immunohistochemical, molecular, and ultrastructural study of an infrequent tumor in an extraordinary localization. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2011 Oct;33(7):e279-83.

IF: 0,998

40) la Marca G, Malvagia S, Filippi L, Innocenti M, Rosati A, Falchi M, Pellacani S, Moneti G, Guerrini R. Rapid assay of rufinamide in dried blood spots by a new liquid chromatography-tandem mass spectrometric method. *J Pharm Biomed Anal.* 2011 Jan 5;54(1):192-7. Epub 2010 Jul 22.

IF: 2,733

41) Ristori C, Filippi L, Dal Monte M, Martini D, Cammalleri M, Fortunato P, la Marca G, Fiorini P, Bagnoli P. Role of the adrenergic system in a mouse model of oxygen-induced retinopathy: antiangiogenic effects of beta-adrenoreceptor blockade. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011 Jan 5;52(1):155-70. Print 2011 Jan.

IF: 3,466

42) Massimino M, Solero CL, Garrè ML, Biassoni V, Cama A, Genitori L, Di Rocco C, Sardi I, Viscardi E, Modena P, Potepan P, Barra S, Scarzello G, Galassi E, Giangaspero F, Antonelli M, Gandola L. Second-look surgery for ependymoma: the Italian experience. *J Neurosurg Pediatr.* 2011 Sep;8(3):246-50.

IF: 1,098

43) Dravet C, Bureau M, Dalla Bernardina B, Guerrini R. Severe myoclonic epilepsy in infancy (Dravet syndrome) 30 years later. *Epilepsia.* 2011 Apr;52 Suppl 2:1-2. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.02993.x.

IF: 3,955

44) Boenzi S, Rizzo C, Di Ciommo VM, Martinelli D, Goffredo BM, la Marca G, Dionisi-Vici C. Simultaneous determination of creatine and guanidinoacetate in plasma by liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS). *J Pharm Biomed Anal.* 2011 Dec 5;56(4):792-8. Epub 2011 Jun 16.

IF: 2,733

45) Specchio N, Marini C, Terracciano A, Mei D, Trivisano M, Sicca F, Fusco L, Cusmai R, Darra F, Bernardina BD, Bertini E, Guerrini R, Vigevano F. Spectrum of phenotypes in female patients with epilepsy due to protocadherin 19 mutations. *Epilepsia.* 2011 Jul;52(7):1251-7. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03063.x. Epub 2011 Apr 11.

IF: 3,955

46) Richichi B, Luzzatto L, Notaro R, Marca G, Nativi C. Synthesis of the essential core of the human glycosylphosphatidylinositol (GPI) anchor. *Bioorg Chem.* 2011 Apr;39(2):88-93. Epub 2010 Dec 17.

IF: 1,466

47) Blümcke I, Thom M, Aronica E, Armstrong DD, Vinters HV, Palmieri A, Jacques TS, Avanzini G, Barkovich AJ, Battaglia G, Becker A, Cepeda C, Cendes F, Colombo N, Crino P, Cross JH, Delalande O, Dubeau F, Duncan J, Guerrini R, Kahane P, Mathern G, Najm I, Ozkara C, Raybaud C, Represa A, Roper SN, Salamon N, Schulze-Bonhage A, Tassi L, Vezzani A, Spreafico R. The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: a consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission. *Epilepsia.* 2011 Jan;52(1):158-74. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02777.x. Epub 2010 Nov 10.

IF: 3,955

48) Marini C, Scheffer IE, Nabbout R, Suls A, De Jonghe P, Zara F, Guerrini R. The genetics of Dravet syndrome. *Epilepsia*. 2011 Apr;52 Suppl 2:24-9. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.02997.x. IF: 3,955

49) Veggiotti P, Burlina A, Coppola G, Cusmai R, De Giorgis V, Guerrini R, Tagliabue A, Dalla Bernardina B. The ketogenic diet for Dravet syndrome and other epileptic encephalopathies: an Italian consensus. *Epilepsia*. 2011 Apr;52 Suppl 2:83-9. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03010.x. IF: 3,955

4. DAI Oncoematologia

Nell'anno 2011 sono stati pubblicati 23 articoli dai ricercatori appartenenti al DAI Oncoematologia, con un valore totale di 98,251 in termini di relativo Impact Factor.

Elenco degli articoli pubblicati nel 2011 dai ricercatori del DAI Oncoematologia (ordinati sulla base dei titoli):

1) Cesaro S, Zanazzo AG, Frenos S, Luksch R, Pegoraro A, Tridello G, Dallorso S. A Phase II study on the safety and efficacy of a single dose of pegfilgrastim for mobilization and transplantation of autologous hematopoietic stem cells in pediatric oncohematology patients. *Transfusion*. 2011 Nov;51(11):2480-7. doi: 10.1111/j.1537-2995.2011.03157.x. Epub 2011 May 4. IF: 3,300

2) Astori G, Bambi F, Soldati G, Sürder D, Moccetti T. Autologous bone marrow mononucleated cell preparation for the clinical treatment of acute myocardial infarction and peripheral arterial disease. *Cytotherapy*. 2011 Oct;13(9):1031-5. IF: 2,925

3) Stinchcombe JC, Salio M, Cerundolo V, Pende D, Arico M, Griffiths GM. Centriole polarisation to the immunological synapse directs secretion from cytolytic cells of both the innate and adaptive immune systems. *BMC Biol*. 2011 Jun 28;9:45. IF: 5,203

4) Trottestam H, Horne A, Aricò M, Egeler RM, Filipovich AH, Gardner H, Imashuku S, Ladisch S, Webb D, Janka G, Henter JI; Histiocyte Society. Chemoimmunotherapy for hemophagocytic lymphohistiocytosis: long-term results of the HLH-94 treatment protocol. *Blood*. 2011 Oct 27;118(17):4577-84. Epub 2011 Sep 6. IF: 10,558

5) Fioredda F, Calvillo M, Bonanomi S, Coliva T, Tucci F, Farruggia P, Pillon M, Martire B, Ghilardi R, Ramenghi U, Renga D, Menna G, Barone A, Lanciotti M, Dufour C. Congenital and acquired neutropenia consensus guidelines on diagnosis from the Neutropenia Committee of the Marrow Failure Syndrome Group of the AIEOP (Associazione Italiana Emato-Oncologia Pediatrica). *Pediatr Blood Cancer*. 2011 Jul 15;57(1):10-7. doi: 10.1002/pbc.23108. Epub 2011 Mar 29.
IF: 1,948

6) Sardi I, la Marca G, Giovannini MG, Malvagia S, Guerrini R, Genitori L, Massimino M, Aricò M. Detection of doxorubicin hydrochloride accumulation in the rat brain after morphine treatment by mass spectrometry. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2011 Jun;67(6):1333-40. Epub 2010 Aug 25.
IF: 2,759

7) Russo G, Miraglia V, Branciforte F, Matarese SM, Zecca M, Bisogno G, Parodi E, Amendola G, Giordano P, Jankovic M, Corti A, Nardi M, Farruggia P, Battisti L, Baronci C, Palazzi G, Tucci F, Ceppi S, Nobili B, Ramenghi U, De Mattia D, Notarangelo L; AIEOP-ITP Study Group. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* in children with chronic immune thrombocytopenia: a prospective, controlled, multicenter study. *Pediatr Blood Cancer*. 2011 Feb;56(2):273-8. doi: 10.1002/pbc.22770. Epub 2010 Sep 9.
IF: 1,948

8) Rondelli R, Dini G, De Rosa M, Quarello P, Bisogno G, Aricò M, Vasconcelos C, Tamaro P, Casazza G, Zecca M, De Laurentis C, Porta F, Pession A. Foreign children with cancer in Italy. *Ital J Pediatr*. 2011 Sep 18;37:44.
IF: 0,791

9) Passerini L, Di Nunzio S, Gregori S, Gambineri E, Cecconi M, Seidel MG, Cazzola G, Perroni L, Tommasini A, Vignola S, Guidi L, Roncarolo MG, Bacchetta R. Functional type 1 regulatory T cells develop regardless of FOXP3 mutations in patients with IPEX syndrome. *Eur J Immunol*. 2011 Apr;41(4):1120-31. doi: 10.1002/eji.201040909. Epub 2011 Mar 14.
IF: 4,942

10) Sieni E, Cetica V, Santoro A, Beutel K, Mastrodicasa E, Meeths M, Ciambotti B, Brugnolo F, zur Stadt U, Pende D, Moretta L, Griffiths GM, Henter JI, Janka G, Aricò M. Genotype-phenotype study of familial haemophagocytic lymphohistiocytosis type 3. *J Med Genet*. 2011 May;48(5):343-52. Epub 2011 Jan 19.
IF: 7,037

11) Massimino M, Gandola L, Barra S, Giangaspero F, Casali C, Potepan P, Di Rocco C, Nozza P, Collini P, Viscardi E, Bertin D, Biassoni V, Cama A, Milanaccio C, Modena P, Balter R, Tamburrini G, Peretta P, Mascarin M, Scarzello G, Fidani P, Milano GM, Sardi I, Genitori L, Garrè ML. In-

fant ependymoma in a 10-year AIEOP (Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica) experience with omitted or deferred radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Jul 1;80(3):807-14. Epub 2010 Jun 18. IF: 4,503

12) Sardi I, Massimino M, Genitori L, Buccoliero AM, Giangaspero F, Ferrari A. Intracranial mesenchymal chondrosarcoma: report of two pediatric cases. *Pediatr Blood Cancer*. 2011 Apr;56(4):685-6. doi: 10.1002/pbc.22906. Epub 2010 Dec 1. IF: 1,948

13) Schrappe M, Valsecchi MG, Bartram CR, Schrauder A, Panzer-Grümayer R, Möricke A, Parasole R, Zimmermann M, Dworzak M, Buldini B, Reiter A, Basso G, Klingebiel T, Messina C, Ratei R, Cazzaniga G, Koehler R, Locatelli F, Schäfer BW, Aricò M, Welte K, van Dongen JJ, Gadner H, Biondi A, Conter V. Late MRD response determines relapse risk overall and in subsets of childhood T-cell ALL: results of the AIEOP-BFM-ALL 2000 study. *Blood*. 2011 Aug 25;118(8):2077-84. Epub 2011 Jun 30. IF: 10,558

14) Pillon M, Aricò M, Basso G, Locatelli F, Citterio M, Micalizzi C, Testi AM, Barisone E, Nardi M, Lombardi A, Rondelli R, Rosolen A; NHL-Committee of the Italian Association of Pediatric Hematology, Oncology. Long-term results of AIEOP-8805 protocol for acute B-cell lymphoblastic leukemia of childhood. *Pediatr Blood Cancer*. 2011 Apr;56(4):544-50. doi: 10.1002/pbc.22787. Epub 2010 Dec 15. IF: 1,948

15) Pivetta E, Maule MM, Pisani P, Zugna D, Haupt R, Jankovic M, Aricò M, Casale F, Clerico A, Cordero di Montezemolo L, Kiren V, Locatelli F, Palumbo G, Pession A, Pillon M, Santoro N, Terenziani M, Valsecchi MG, Dama E, Magnani C, Merletti F, Pastore G; Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP) Group. Marriage and parenthood among childhood cancer survivors: a report from the Italian AIEOP Off-Therapy Registry. *Haematologica*. 2011 May;96(5):744-51. Epub 2011 Jan 12. IF: 6,532

16) Sardi I, Giordano F, Paolicchi O, Buccoliero AM, Basile M, Agresti B, Mussa F, Aricò M, Genitori L. Metastatic spread outside the central nervous system of anaplastic medulloblastoma associated with a spinal-peritoneal shunt immediately after radiotherapy. *Pediatr Neurosurg*. 2011;47(3):235-7. Epub 2011 Dec 29. IF: 0,789

17) Mussolin L, Pillon M, d'Amore ES, Conter V, Piglione M, Lo Nigro L, Garaventa A, Buffardi S, Aricò M, Rosolen A. Minimal disseminated disease in high-risk Burkitt's lymphoma identifies patients with different

prognosis. *J Clin Oncol*. 2011 May 1;29(13):1779-84. Epub 2011 Mar 21. IF: 18,970

18) Sardi I. Morphine facilitates doxorubicin penetration in the central nervous system: a new prospect for therapy of brain tumors. *J Neurooncol*. 2011 Sep;104(2):619-20. Epub 2011 Jan 14. IF: 2,929

19) Raspollini MR, Sardi I, Giunti L, Di Lollo S, Baroni G, Stomaci N, Menghetti I, Franchi A. Plasmacytoid urothelial carcinoma of the urinary bladder: clinicopathologic, immunohistochemical, ultrastructural, and molecular analysis of a case series. *Hum Pathol*. 2011 Aug;42(8):1149-58. Epub 2011 Feb 21. IF: 2,998

20) Caselli D, Cesaro S, Livadiotti S, Ziino O, Paolicchi O, Zanazzo G, Milano GM, Licciardello M, Barone A, Cellini M, Raffaella de S, Giacchino M, Rossi MR, Aricò M, Castagnola E; Infection Study Group of the Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica (AIEOP). Preventing transmission of infectious agents in the pediatric in-patients hematology-oncology setting: what is the role for non-pharmacological prophylaxis? *Pediatr Rep*. 2011 Feb 24;3(1):e9. IF: 0,000

21) Buccoliero AM, Castiglione F, Garbini F, Rossi Degl'Innocenti D, Moncini D, Franchi A, Paglierani M, Simoni A, Baroni G, Daniele D, Sardi I, Giordano F, Mussa F, Aricò M, Genitori L, Taddei GL. Primary cerebral myxofibrosarcoma: clinical, morphologic, immunohistochemical, molecular, and ultrastructural study of an infrequent tumor in an extraordinary localization. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2011 Oct;33(7):e279-83. IF: 0,998

22) Massimino M, Solero CL, Garrè ML, Biassoni V, Cama A, Genitori L, Di Rocco C, Sardi I, Viscardi E, Modena P, Potepan P, Barra S, Scarzello G, Galassi E, Giangaspero F, Antonelli M, Gandola L. Second-look surgery for ependymoma: the Italian experience. *J Neurosurg Pediatr*. 2011 Sep;8(3):246-50. IF: 1,098

23) Santi R, Cetica V, Franchi A, Pepi M, Cesinaro AM, Miracco C, Paglierani M, De Giorgi V, Delfino C, Difonzo EM, Pimpinelli N, Bianchi S, Sardi I, Santucci M, Massi D. Tumour suppressor gene TP53 mutations in atypical vascular lesions of breast skin following radiotherapy. *Histopathology*. 2011 Feb;58(3):455-66. doi: 10.1111/j.1365-2559.2011.03770.x. Epub 2011 Feb 16. IF: 3,569

5. DAI Pediatria Chirurgica

Nell'anno 2011 sono stati pubblicati 3 articoli dai ricercatori appartenenti al DAI Pediatria Chirurgica, con un valore totale di 5,867 in termini di relativo Impact Factor.

Elenco degli articoli pubblicati nel 2011 dai ricercatori del DAI Pediatria Chirurgica (ordinati sulla base dei titoli):

1) Adorisio O, Elia A, Landi L, Taverna M, Malvasio V, Danti AD. Effectiveness of primary endoscopic incision in treatment of ectopic ureterocele associated with duplex system. *Urology*. 2011 Jan;77(1):191-4. Epub 2010 Dec 18. IF: 2,334

2) Ban KM, Mannelli F, Mooney DP, Lazzeri S, Bussolin L, Barkin R, Messineo A, Masi S, Frassinetti M. Developing a pediatric trauma system in Tuscany, Italy: a case study in transformative change. *J Trauma*. 2011 Nov;71(5):1442-6. IF: 3,129

3) Buccoliero AM, Messineo A, Castiglione F, Rossi Degl'Innocenti D, Santi R, Martin A, Taddei GL. Splenogonadal fusion: exceptional association with Moebius syndrome and intestinal intussusception. *Fetal Pediatr Pathol*. 2011;30(4):220-4. Epub 2011 Feb 23. IF: 0,404

6. DAI Pediatria Internistica

Nell'anno 2011 sono stati pubblicati 75 articoli dai ricercatori appartenenti al DAI Pediatria Internistica, con un valore totale di 314,111 in termini di relativo Impact Factor.

Elenco degli articoli pubblicati nel 2011 dai ricercatori del DAI Pediatria Internistica (ordinati sulla base dei titoli):

1) Quartier P, Allantaz F, Cimaz R, Pillet P, Messiaen C, Bardin C, Bosuyt X, Boutten A, Bienvenu J, Duquesne A, Richer O, Chaussabel D, Mogenet A, Banchereau J, Treluyer JM, Landais P, Pascual V. A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (ANAJIS trial). *Ann Rheum Dis*. 2011 May;70(5):747-54. Epub 2010 Dec 20. IF: 9,082

2) Crovella S, Segat L, Amato A, Athanasakis E, Bezzerri V, Braggion C, Casciaro R, Castaldo G, Colombo C, Covone AE, De Rose V, Gagliar-

dini R, Lanzara C, Minicucci L, Morgutti M, Nicolis E, Pardo F, Quattrucci S, Raia V, Ravazzolo R, Seia M, Stanzial V, Termini L, Zazzeron L, Cabrini G, Gasparini P. A polymorphism in the 5' UTR of the DEFB1 gene is associated with the lung phenotype in F508del homozygous Italian cystic fibrosis patients. *Clin Chem Lab Med*. 2011 Jan;49(1):49-54. Epub 2010 Nov 16.

IF: 2,069

3) Zhang Z, Iglesias D, Eliopoulos N, El Kares R, Chu L, Romagnani P, Goodyer P. A variant OSR1 allele which disturbs OSR1 mRNA expression in renal progenitor cells is associated with reduction of newborn kidney size and function. *Hum Mol Genet*. 2011 Nov 1;20(21):4167-74. Epub 2011 Aug 5.

IF: 8,058

4) Wallace CA, Giannini EH, Huang B, Itert L, Ruperto N; Childhood Arthritis Rheumatology Research Alliance; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation. American College of Rheumatology provisional criteria for defining clinical inactive disease in select categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Jul;63(7):929-36. doi: 10.1002/acr.20497.

IF: 4,749

5) Chiappini E, Regoli M, Bonsignori F, Sollai S, Parretti A, Galli L, de Martino M. Analysis of different recommendations from international guidelines for the management of acute pharyngitis in adults and children. *Clin Ther*. 2011 Jan;33(1):48-58.

IF: 2,551

6) Caimmi S, Caimmi D, Lombardi E, Crisafulli G, Franceschini F, Ricci G, Marseglia GL. Antibiotic allergy. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2011 Jul-Sep;24(3 Suppl):S47-53.

IF: 2,685

7) Cantarini L, Lucherini OM, Cimaz R, Brizi MG, Galeazzi M. Autoinflammatory disorders and patients with isolated serosal involvement. *Rheumatol Int*. 2011 Jul;31(7):979-80. Epub 2010 May 22.

IF: 1,431

8) Cimaz R, Guillaume S, Hilz MJ, Horneff G, Manger B, Thorne JC, Møller AT, Wulffraat NM, Roth J. Awareness of Fabry disease among rheumatologists--current status and perspectives. *Clin Rheumatol*. 2011 Apr;30(4):467-75.

IF: 1,687

9) Cantarini L, Lucherini OM, Frediani B, Brizi MG, Bartolomei B, Cimaz R, Galeazzi M, Rigante D. Bridging the gap between the clinician

and the patient with cryopyrin-associated periodic syndromes. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2011 Oct-Dec;24(4):827-36.

IF: 2,685

10) Taddio A, Cimaz R, Caputo R, de Libero C, Di Grande L, Simonini G, Mori F, Novembre E, Pucci N. Childhood chronic anterior uveitis associated with vernal keratoconjunctivitis (VKC): successful treatment with topical tacrolimus. Case series. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2011 Nov 2;9(1):34. IF: 1,440

11) Cantarini L, Simonini G, Fioravanti A, Generoso M, Bacarelli MR, Dini E, Galeazzi M, Cimaz R. Circulating levels of the adipokines vaspin and omentin in patients with juvenile idiopathic arthritis, and relation to disease activity. *Clin Exp Rheumatol*. 2011 Nov-Dec;29(6):1044-8. Epub 2011 Dec 22.

IF: 2,358

12) Colombo C, Vajro P, Degiorgio D, Coviello DA, Costantino L, Tornillo L, Motta V, Consonni D, Maggiore G; SIGENP Study Group for Genetic Cholestasis. Clinical features and genotype-phenotype correlations in children with progressive familial intrahepatic cholestasis type 3 related to ABCB4 mutations. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011 Jan;52(1):73-83. IF: 2,180

13) Rustici MC, Chiappini E, Salvadori M, Sollai S, Galli L, de Martino M. Clinical usefulness of the semiquantitative procalcitonin test in the diagnosis of bacterial infections in a third level children's hospital. *Clin Lab*. 2011;57(7-8):497-506.

IF: 0,827

14) Ciofi D, Bisogni S, Festini F. Commentary on Thompson DR & Watson R (2010) guest editorial: h-indices and the performance of professors of nursing in the UK. *Journal of Clinical Nursing* 19, 2957-2958. *J Clin Nurs*. 2011 Apr;20(7-8):1212. doi: 10.1111/j.1365-2702.2010.03630.x.

IF: 1,228

15) Festini F, Ciofi D, Bisogni S. Commuting patterns among Italian nurses: a cross-sectional study. *Int Nurs Rev*. 2011 Sep;58(3):354-60. doi: 10.1111/j.1466-7657.2011.00881.x. Epub 2011 Feb 15.

IF: 0,588

16) Guseinova D, Consolaro A, Trail L, Ferrari C, Pistorio A, Ruperto N, Buoncompagni A, Pilkington C, Maillard S, Oliveira SK, Sztajn bok F, Cuttica R, Corona F, Katsicas MM, Russo R, Ferriani V, Burgos-Vargas R, Solis-Vallejo E, Bandeira M, Baca V, Saad-Magalhaes C, Silva CA, Barcellona R, Breda L, Cimaz R, Gallizzi R, Garozzo R, Martino S, Meini A, Stabile A, Martini A, Ravelli A. Comparison of clinical features and drug therapies among European and Latin American patients with juve-

nile dermatomyositis. *Clin Exp Rheumatol*. 2011 Jan-Feb;29(1):117-24. Epub 2011 Feb 23.

IF: 2,358

17) Stellato C, Gubin MM, Magee JD, Fang X, Fan J, Tartar DM, Chen J, Dahm GM, Calaluce R, Mori F, Jackson GA, Casolaro V, Franklin CL, Atasoy U. Coordinate regulation of GATA-3 and Th2 cytokine gene expression by the RNA-binding protein HuR. *J Immunol*. 2011 Jul 1;187(1):441-9. Epub 2011 May 25.

IF: 5,745

18) Gidudu J, Sack DA, Pina M, Hudson MJ, Kohl KS, Bishop P, Chatterjee A, Chiappini E, Compingbutra A, da Costa C, Fernandopulle R, Fischer TK, Haber P, Masana W, de Menezes MR, Kang G, Khuri-Bulos N, Killion LA, Nair C, Poerschke G, Rath B, Salazar-Lindo E, Setse R, Wenger P, Wong VC, Zaman K; Brighton Collaboration Diarrhea Working Group. Diarrhea: case definition and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine*. 2011 Jan 29;29(5):1053-71. Epub 2010 Dec 3.

IF: 3,572

19) Pagnini I, Borsini W, Cecchi F, Sgalambro A, Olivotto I, Frullini A, Cimaz R. Distal extremity pain as a presenting feature of Fabry's disease. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Mar;63(3):390-5. doi: 10.1002/acr.20385. Epub 2010 Oct 27.

IF: 4,749

20) Darisipudi MN, Kulkarni OP, Sayyed SG, Ryu M, Migliorini A, Sgrinati C, Parente E, Vater A, Eulberg D, Klusmann S, Romagnani P, Anders HJ. Dual blockade of the homeostatic chemokine CXCL12 and the proinflammatory chemokine CCL2 has additive protective effects on diabetic kidney disease. *Am J Pathol*. 2011 Jul;179(1):116-24. Epub 2011 Apr 30.

IF: 5,224

21) Judd A; European Pregnancy and Paediatric HIV Cohort Collaboration (EPPICC) study group in EuroCoord. Early antiretroviral therapy in HIV-1-infected infants, 1996-2008: treatment response and duration of first-line regimens. *AIDS*. 2011 Nov 28;25(18):2279-87.

IF: 6,348

22) Boccalini S, Azzari C, Resti M, Valleriani C, Cortimiglia M, Tiscione E, Bechini A, Bonanni P. Economic and clinical evaluation of a catch-up dose of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in children already immunized with three doses of the 7-valent vaccine in Italy. *Vaccine*. 2011 Nov 28;29(51):9521-8. Epub 2011 Oct 18.

IF: 3,572

23) Italian Multicenter Study Group for Drug and Vaccine Safety in Children. Effectiveness and safety of the A-H1N1 vaccine in children: a hospital-based case-control study. *BMJ Open*. 2011 Jan 1;1(2):e000167.
IF: 0,000

24) Sands D, Repetto T, Dupont LJ, Korzeniewska-Eksterowicz A, Castastini P, Madge S. End of life care for patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2011 Jun;10 Suppl 2:S37-44.
IF: 2,840

25) Cosmi L, Cimaz R, Maggi L, Santarlasci V, Capone M, Borriello F, Frosali F, Querci V, Simonini G, Barra G, Piccinni MP, Liotta F, De Palma R, Maggi E, Romagnani S, Annunziato F. Evidence of the transient nature of the Th17 phenotype of CD4+CD161+ T cells in the synovial fluid of patients with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2011 Aug;63(8):2504-15. doi: 10.1002/art.30332.
IF: 8,435

26) Cosmi L, Cimaz R, Maggi L, Santarlasci V, Capone M, Borriello F, Frosali F, Querci V, Simonini G, Barra G, Piccinni MP, Liotta F, De Palma R, Maggi E, Romagnani S, Annunziato F. Evidence of the transient nature of the Th17 phenotype of CD4+CD161+ T cells in the synovial fluid of patients with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2011 Aug;63(8):2504-15. doi: 10.1002/art.30332.
IF: 8,435

27) Romagnani P. Family portrait: renal progenitor of Bowman's capsule and its tubular brothers. *Am J Pathol*. 2011 Feb;178(2):490-3.
IF: 5,224

28) De Iudicibus S, Stocco G, Martelossi S, Londero M, Ebner E, Pontillo A, Lionetti P, Barabino A, Bartoli F, Ventura A, Decorti G. Genetic predictors of glucocorticoid response in pediatric patients with inflammatory bowel diseases. *J Clin Gastroenterol*. 2011 Jan;45(1):e1-7.
IF: 2,752

29) Indolfi G, Sambrotta M, Moriondo M, Azzari C, Resti M. Genetic variation in interleukin-28B locus is associated with spontaneous clearance of HCV in children with non-1 viral genotype infection. *Hepatology*. 2011 Oct;54(4):1490-1. doi: 10.1002/hep.24482. Epub 2011 Jul 3.
IF: 10,885

30) Khor CC, Davila S, Breunis WB, Lee YC, Shimizu C, Wright VJ, Yeung RS, Tan DE, Sim KS, Wang JJ, Wong TY, Pang J, Mitchell P, Cimaz R, Dahdah N, Cheung YF, Huang GY, Yang W, Park IS, Lee JK, Wu JY, Levin M, Burns JC, Burgner D, Kuijpers TW, Hibberd ML; Hong Kong-Shanghai Kawasaki Disease Genetics Consortium; Korean Kawasaki Disease Genetics Consortium; Taiwan Kawasaki Disease Gene-

tics Consortium; International Kawasaki Disease Genetics Consortium; US Kawasaki Disease Genetics Consortium; Blue Mountains Eye Study. Genome-wide association study identifies FCGR2A as a susceptibility locus for Kawasaki disease. *Nat Genet.* 2011 Nov 13;43(12):1241-6. doi: 10.1038/ng.981.

IF: 36,377

31) Maggiore G, Sciveres M, Fabre M, Gori L, Pacifico L, Resti M, Choulot JJ, Jacquemin E, Bernard O. Giant cell hepatitis with autoimmune hemolytic anemia in early childhood: long-term outcome in 16 children. *J Pediatr.* 2011 Jul;159(1):127-132.e1. Epub 2011 Feb 24.

IF: 4,042

32) Viviani L, Assael BM, Kerem E; ECFS (A) H1N1 study group. Impact of the A (H1N1) pandemic influenza (season 2009-2010) on patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2011 Sep;10(5):370-6. Epub 2011 Jul 12.

IF: 2,840

33) Stagi S, Manoni C, Cecchi C, Chiarelli F, de Martino M. Increased risk of coeliac disease in patients with congenital hypothyroidism. *Horm Res Paediatr.* 2011;76(3):186-92. Epub 2011 Jul 15.

IF: 2,044

34) Pagnini I, Simonini G, Mortilla M, Giani T, Pascoli L, Cimaz R. Ineffectiveness of tumor necrosis factor-alpha inhibition in association with bisphosphonates for the treatment of cherubism. *Clin Exp Rheumatol.* 2011 Jan-Feb;29(1):147. Epub 2011 Feb 23.

IF: 2,358

35) Colombo C, Battezzati PM, Lucidi V, Magazzù G, Motta V, Alessandro G, Taccetti G, Repetto T. Influenza A/H1N1 in patients with cystic fibrosis in Italy: a multicentre cohort study. *Thorax.* 2011 Mar;66(3):260-1. Epub 2011 Jan 12.

IF: 6,525

36) Ruperto N, Hanrahan LM, Alarcón GS, Belmont HM, Brey RL, Brunetta P, Buyon JP, Costner MI, Cronin ME, Dooley MA, Filocamo G, Fiorentino D, Fortin PR, Franks AG Jr, Gilkeson G, Ginzler E, Gordon C, Grossman J, Hahn B, Isenberg DA, Kalunian KC, Petri M, Sammaritano L, Sánchez-Guerrero J, Sontheimer RD, Strand V, Urowitz M, von Feldt JM, Werth VP, Merrill JT; Lupus Foundation of America, Inc. International Flare Consensus Initiative. International consensus for a definition of disease flare in lupus. *Lupus.* 2011 Apr;20(5):453-62. Epub 2010 Dec 10.

IF: 2,600

37) Cantinotti M, De Gaudio M, de Martino M, Assanta N, Moschetti R, Veneruso G, Crocetti M, Murzi B, Chiappini E, Galli L. Intracardiac left

atrial tuberculoma in an eleven-month-old infant: case report. *BMC Infect Dis.* 2011 Dec 30;11:359.

IF: 2,825

38) Romagnani P. Kidney regeneration: any prospects? *Contrib Nephrol.* 2011;170:228-36. Epub 2011 Jun 9.

IF: 1,274

39) Bensel T, Stotz M, Borneff-Lipp M, Wollschläger B, Wienke A, Taccetti G, Campana S, Meyer KC, Jensen PØ, Lechner U, Ulrich M, Döring G, Worlitzsch D. Lactate in cystic fibrosis sputum. *J Cyst Fibros.* 2011 Jan;10(1):37-44. Epub 2010 Oct 13.

IF: 2,840

40) Chiappini E, Galli L, Azzi A, Resti M, Bonsignori F, de Martino M. Lymphocytopenia as a marker for pandemic influenza A/H1N1 2009 virus infection in children. *J Med Virol.* 2011 Jan;83(1):1-4.

IF: 2,895

41) Venturini E, Chiappini E, Mannelli F, Bonsignori F, Galli L, de Martino M. Malaria prophylaxis in African and Asiatic children traveling to their parents' home country: a Florentine Study. *J Travel Med.* 2011 May-Jun;18(3):161-4. doi: 10.1111/j.1708-8305.2011.00513.x. Epub 2011 Apr 6.

IF: 1,473

42) Bortolotti F, Indolfi G, Zancan L, Giacchino R, Verucchi G, Cammà C, Barbera C, Resti M, Marazzi MG, Guido M. Management of chronic hepatitis C in childhood: the impact of therapy in the clinical practice during the first 2 decades. *Dig Liver Dis.* 2011 Apr;43(4):325-9. Epub 2010 Dec 15.

IF: 2,805

43) Ruggeri FM, Delogu R, Petouchoff T, Tcheremenskaia O, De Petris S, Fiore L; RotaNet-Italy Study Group. Molecular characterization of rotavirus strains from children with diarrhea in Italy, 2007-2009. *J Med Virol.* 2011 Sep;83(9):1657-68. doi: 10.1002/jmv.22163.

IF: 2,895

44) Cocchi P, Cariani L, Favari F, Lambiase A, Fiscarelli E, Gioffré FV, d'Aprile A, Manso E, Taccetti G, Braggion C, Döring G, de Martino M, Campana S. Molecular epidemiology of meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Italian cystic fibrosis patients: a national overview. *J Cyst Fibros.* 2011 Dec;10(6):407-11. Epub 2011 Jul 12.

IF: 2,840

45) Almerigogna F, Fassio F, Giudizi MG, Biagiotti R, Manuelli C, Chiappini E, Galli L, Romagnani S, De Martino M. Natural killer cell defi-

ciencies in a consecutive series of children with herpetic encephalitis. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2011 Jan-Mar;24(1):231-8.

IF: 2,685

46) Azzari C, la Marca G, Resti M. Neonatal screening for severe combined immunodeficiency caused by an adenosine deaminase defect: a reliable and inexpensive method using tandem mass spectrometry. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Jun;127(6):1394-9.

IF: 9,273

47) Poggi GM, Fognani G, Cuzzubbo D, Liguori A, Resti M, Pela I. Neuroblastoma presenting with acute kidney injury, hyponatremic-hypertensive-like syndrome and nephrotic proteinuria in a 10-month-old child. *Case Rep Oncol*. 2011 May;4(2):400-5. Epub 2011 Aug 18.

IF: 0,000

48) Rabbone I, Scaramuzza AE, Iafusco D, Bonfanti R, Lombardo F, Cherubini V, Toni S, Cerutti F, Zuccotti GV. Pandemic influenza vaccination coverage in children with type 1 diabetes: analysis from seven Italian centers. *Hum Vaccin*. 2011 Dec;7(12):1291-2. Epub 2011 Dec 1.

IF: 2,042

49) Rusconi F, Gagliardi L, Galassi C, Forastiere F, Brunetti L, La Grutta S, Piffer S, Talassi F; SIDRIA-2 Collaborative Group. Paracetamol and antibiotics in childhood and subsequent development of wheezing/asthma: association or causation? *Int J Epidemiol*. 2011 Jun;40(3):662-7. Epub 2011 Jan 23.

IF: 5,759

50) Romagnani P. Parietal epithelial cells: their role in health and disease. *Contrib Nephrol*. 2011;169:23-36. Epub 2011 Jan 20.

IF: 1,274

51) Krupa B, Cimaz R, Ozen S, Fischbach M, Cochat P, Koné-Paut I. Pediatric Behçet's disease and thromboses. *J Rheumatol*. 2011 Feb;38(2):387-90. Epub 2010 Nov 15.

IF: 3,551

52) Chiappini E, Sollai S, Longhi R, Morandini L, Laghi A, Osio CE, Persiani M, Lonati S, Picchi R, Bonsignori F, Mannelli F, Galli L, de Martino M. Performance of non-contact infrared thermometer for detecting febrile children in hospital and ambulatory settings. *J Clin Nurs*. 2011 May;20(9-10):1311-8. doi: 10.1111/j.1365-2702.2010.03565.x.

IF: 1,228

53) Russo L, Iafusco D, Brescianini S, Nocerino V, Bizzarri C, Toni S, Cerutti F, Monciotti C, Pesavento R, Iughetti L, Bernardini L, Bonfanti R, Gargantini L, Vanelli M, Aguilar-Bryan L, Stazi MA, Grasso V, Colombo C, Barbetti F; ISPED Early Diabetes Study Group. Permanent diabetes

during the first year of life: multiple gene screening in 54 patients. *Diabetologia*. 2011 Jul;54(7):1693-701. Epub 2011 Mar 10.

IF: 6,973

54) Fainardi V, Scarabello C, Cangelosi A, Fanciullo L, Mastrorilli C, Gianini C, Mohn A, Iafusco D, La Loggia A, Lombardo F, Toni S, Valerio G, Franzese A, Prisco F, Chiarelli F, Vanelli M. Physical activity and sedentary lifestyle in children with type 1 diabetes: a multicentre Italian study. *Acta Biomed*. 2011 Aug;82(2):124-31.

IF: 0,000

55) Azzari C, Cortimiglia M, Moriondo M, Canessa C, Lippi F, Ghiori F, Becciolini L, de Martino M, Resti M. Pneumococcal DNA is not detectable in the blood of healthy carrier children by real-time PCR targeting the *lytA* gene. *J Med Microbiol*. 2011 Jun;60(Pt 6):710-4. Epub 2011 Feb 24.

IF: 2,380

56) Indolfi G, Waller S, Horsfield C, Hadzic N. Poststreptococcal acute glomerulonephritis and dense deposit disease after pediatric liver transplantation. *Transplantation*. 2011 Mar 27;91(6):e44-6.

IF: 3,676

57) Franzese A, Iafusco D, Spadaro R, Cavaliere O, Prisco F, Auricchio R, Troncone R, Valerio G; Study-Group on Diabetes of Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology. Potential celiac disease in type 1 diabetes: a multicenter study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011 Apr;92(1):53-6. Epub 2011 Jan 15.

IF: 2,134

58) Brucato A, Cimaz R, Caporali R, Ramoni V, Buyon J. Pregnancy outcomes in patients with autoimmune diseases and anti-Ro/SSA antibodies. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2011 Feb;40(1):27-41.

IF: 3,435

59) Baroncelli S, Tamburrini E, Ravizza M, Pinnetti C, Dalzero S, Scatà M, Crepaldi A, Liuzzi G, Molinari A, Vimercati A, Maccabruni A, Francisci D, Rubino E, Florida M; Italian Group On Surveillance On Antiretroviral Treatment In Pregnancy. Pregnancy outcomes in women with advanced HIV infection in Italy. *AIDS Patient Care STDS*. 2011 Nov;25(11):639-45. Epub 2011 Sep 23.

IF: 2,333

60) Simonini G, Taddio A, Cattalini M, Caputo R, De Libero C, Naviglio S, Bresci C, Lorusso M, Lepore L, Cimaz R. Prevention of flare recurrences in childhood-refractory chronic uveitis: an open-label comparative study of adalimumab versus infliximab. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Apr;63(4):612-8. doi: 10.1002/acr.20404.

IF: 4,749

61) Koné-Paut I, Darce-Bello M, Shahram F, Gattorno M, Cimaz R, Ozen S, Cantarini L, Tugal-Tutktun I, Assaad-Khalil S, Hofer M, Kuemmerle-Deschner J, Benamour S, Al Mayouf S, Pajot C, Anton J, Faye A, Bono W, Nielsen S, Letierce A, Tran TA; PED-BD International Expert Committee. Registries in rheumatological and musculoskeletal conditions. Paediatric Behçet's disease: an international cohort study of 110 patients. One-year follow-up data. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Jan;50(1):184-8. Epub 2010 Oct 29. IF: 4,171

62) Chiappini E, Galli L, Lisi C, Gabiano C, Giaquinto C, Giacomet V, Buffolano W, Esposito S, Badolato R, Barbardi S, Cellini M, Dodi I, Faldella G, Osimani P, Genovese O, Nicastro E, Viscoli C, Salvini F, Tovo PA, Maurizio de M; Italian Register for HIV Infection in Children. Risk of perinatal HIV infection in infants born in Italy to immigrant mothers. *Clin Infect Dis*. 2011 Aug 1;53(3):310-3. IF: 8,186

63) Pursuing Later Treatment Options II (PLATO II) project team for the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE), Castro H, Judd A, Gibb DM, Butler K, Lodwick RK, van Sighem A, Ramos JT, Warszawski J, Thorne C, Noguera-Julian A, Obel N, Costagliola D, Tookey PA, Colin C, Kjaer J, Grarup J, Chene G, Phillips A. Risk of triple-class virological failure in children with HIV: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2011 May 7;377(9777):1580-7. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60208-0. Epub 2011 Apr 20. IF: 33,633

64) Floridia M, Pinnetti C, Ravizza M, Tibaldi C, Sansone M, Fiscon M, Guaraldi G, Guerra B, Alberico S, Spinillo A, Castelli P, Dalzero S, Cavaliere AF, Tamburrini E; Italian Group on Surveillance on Antiretroviral Treatment in Pregnancy. Rubella susceptibility profile in pregnant women with HIV. *Clin Infect Dis*. 2011 Apr 1;52(7):960-2. IF: 8,186

65) Canessa C, Trapani S, Campanacci D, Chiappini E, Maglione M, Resti M. Salmonella pelvic osteomyelitis in an immunocompetent child. *BMJ Case Rep*. 2011 May 12;2011. pii: bcr0220113831. doi: 10.1136/bcr.02.2011.3831. IF: 0,000

66) Guidi R, Osimani P, Azzari C, Resti M, De Benedictis FM. Severe necrotizing pneumonia complicating influenza A (H1N1): the role of immunologic interaction. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2011 Oct-Dec;24(4):1093-7. IF: 2,685

67) Bechi F, Collini S, Lasagni D, Resti M, Mannelli F. Severe rhabdomyolysis with myocarditis in a 2-year-old child. *Pediatr Emerg Care*.

2011 Apr;27(4):309-11.
IF: 0,803

68) Indolfi G, Bartolini E, Resti M. Spontaneous clearance of hepatitis C virus in vertically infected children: any clue for treatment? *Eur J Pediatr*. 2011 Dec;170(12):1621; author reply 1623. Epub 2011 Sep 20.
IF: 1,644

69) Syrén ML, Borsa Ghiringhelli N, Bettinelli A, Colussi G, Vargas-Poussou R, Tammaro F, Coviello DA, Tedeschi S; Italian Collaborative Group for Gitelman Syndrome. The mutation c.1196_1202dup7bp (p.Ser402X) in the SLC12A3 gene clusters in Italian Gitelman syndrome patients and reflects the presence of a common ancestor. *Nephrol Dial Transplant*. 2011 Feb;26(2):557-61. Epub 2010 Jul 30.
IF: 3,564

70) Regoli M, Chiappini E, Bonsignori F, Galli L, de Martino M. Update on the management of acute pharyngitis in children. *Ital J Pediatr*. 2011 Jan 31;37:10.
IF: 0,791

71) Scaramuzza AE, Iafusco D, Rabbone I, Bonfanti R, Lombardo F, Schiaffini R, Buono P, Toni S, Cherubini V, Zuccotti GV; Diabetes Study Group of the Italian Society of Paediatric Endocrinology and Diabetology. Use of integrated real-time continuous glucose monitoring/insulin pump system in children and adolescents with type 1 diabetes: a 3-year follow-up study. *Diabetes Technol Ther*. 2011 Feb;13(2):99-103.
IF: 2,146

72) Garazzino S, Krzysztofak A, Esposito S, Castagnola E, Plebani A, Galli L, Cellini M, Lipreri R, Scolfaro C, Bertaina C, Calitri C, Bozzola E, Lancella L, Quondamcarlo A, Bosis S, Pugni L, Losurdo G, Soresina A, De Gaudio M, Mariotti I, Mancini L, Gabiano C, Tovo PA. Use of linezolid in infants and children: a retrospective multicentre study of the Italian Society for Paediatric Infectious Diseases. *J Antimicrob Chemother*. 2011 Oct;66(10):2393-7. Epub 2011 Jul 15.
IF: 4,659

73) Taddio A, Simonini G, Lionetti P, Lepore L, Martellosi S, Ventura A, Cimaz R. Usefulness of wireless capsule endoscopy for detecting inflammatory bowel disease in children presenting with arthropathy. *Eur J Pediatr*. 2011 Oct;170(10):1343-7. Epub 2011 Jun 4.
IF: 1,644

74) Cantarini L, Iacoponi F, Lucherini OM, Obici L, Brizi MG, Cimaz R, Rigante D, Benucci M, Sebastiani GD, Brucato A, Sabadini L, Simonini G, Giani T, Laghi Pasini F, Baldari CT, Bellisai F, Valentini G, Bombardieri S, Paolazzi G, Galeazzi M. Validation of a diagnostic score for the diagno-

sis of autoinflammatory diseases in adults. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2011 Jul-Sep;24(3):695-702.

IF: 2,685

75) Rizzo C, Esposito S, Azzari C, Bartolozzi G, Fara GM, Lo Giudice M, Ciofi Degli Atti M; Italian Society of Pediatric Allergy, Immunology. West Nile Virus infections in children: a disease pediatricians should think about. *Pediatr Infect Dis J*. 2011 Jan;30(1):65-6.

IF: 3,064

7. Area Direzione Sanitaria

Nell'anno 2011 sono stati pubblicati 28 articoli dai ricercatori appartenenti all'Area della Direzione Sanitaria, con un valore totale di 104,32 in termini di relativo Impact Factor.

Elenco degli articoli pubblicati nel 2011 dai ricercatori dell'Area Direzione Sanitaria (ordinati sulla base dei titoli):

1) Fambrini M, Buccoliero AM, Pieralli A, Andersson KL, Mattei A, Scarselli G, Taddei G, Marchionni M. [Tamoxifen, endometrial cancer risk and liquid based cytology. A paradigmatic case]. *Minerva Ginecol*. 2011 Oct;63(5):465-70.

IF: 0,000

2) Buccoliero AM, Castiglione F, Garbini F, Moncini D, Lapi E, Agostini E, Fiorini P, Taddei GL. Amniotic band syndrome: a case report. *Pathologica*. 2011 Feb;103(1):11-3.

IF: 0,00

3) Rusconi F, Catelan D, Accetta G, Peluso M, Pistelli R, Barbone F, Di Felice E, Munni A, Murgia P, Paladini L, Serci A, Biggeri A. Asthma symptoms, lung function, and markers of oxidative stress and inflammation in children exposed to oil refinery pollution. *J Asthma*. 2011 Feb;48(1):84-90. Epub 2010 Dec 29.

IF: 1,341

4) Rustici MC, Chiappini E, Salvadori M, Sollai S, Galli L, de Martino M. Clinical usefulness of the semiquantitative procalcitonin test in the diagnosis of bacterial infections in a third level children's hospital. *Clin Lab*. 2011;57(7-8):497-506.

IF: 0,827

5) Ciofi D, Bisogni S, Festini F. Commentary on Thompson DR & Watson R (2010) guest editorial: h-indices and the performance of professors of nursing in the UK. *Journal of Clinical Nursing* 19, 2957-2958. *J Clin Nurs*.

2011 Apr;20(7-8):1212. doi: 10.1111/j.1365-2702.2010.03630.x.
IF: 1,228

6) Festini F, Ciofi D, Bisogni S. Commuting patterns among Italian nurses: a cross-sectional study. *Int Nurs Rev.* 2011 Sep;58(3):354-60. doi: 10.1111/j.1466-7657.2011.00881.x. Epub 2011 Feb 15.
IF: 0,588

7) Wolfler A, Calderoni E, Ottonello G, Conti G, Baroncini S, Santuz P, Vitale P, Salvo I; SISPE Study Group. Daily practice of mechanical ventilation in Italian pediatric intensive care units: a prospective survey. *Pediatr Crit Care Med.* 2011 Mar;12(2):141-6.
IF: 2,672

8) Ban KM, Mannelli F, Mooney DP, Lazzeri S, Bussolin L, Barkin R, Messineo A, Masi S, Frassinetti M. Developing a pediatric trauma system in Tuscany, Italy: a case study in transformative change. *J Trauma.* 2011 Nov;71(5):1442-6.
IF: 3,129

9) Italian Multicenter Study Group for Drug and Vaccine Safety in Children. Effectiveness and safety of the A-H1N1 vaccine in children: a hospital-based case-control study. *BMJ Open.* 2011 Jan 1;1(2):e000167.
IF: 0,000

10) Lo Vecchio A, Giannattasio A, Duggan C, De Masi S, Ortisi MT, Parola L, Guarino A. Evaluation of the quality of guidelines for acute gastroenteritis in children with the AGREE instrument. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011 Feb;52(2):183-9. PubMed PMID: 20808248.
IF: 2,180

11) Klammt J, Kobelt L, Aktas D, Durak I, Gokbuget A, Hughes Q, Irkec M, Kurtulus I, Lapi E, Mechoulam H, Mendoza-Londono R, Palumbo JS, Steitzer H, Tabbara KF, Ozbek Z, Pucci N, Sotomayor T, Sturm M, Drogies T, Ziegler M, Schuster V. Identification of three novel plasminogen (PLG) gene mutations in a series of 23 patients with low PLG activity. *Thromb Haemost.* 2011 Mar;105(3):454-60. Epub 2010 Dec 21.
IF: 4,701

12) Pagnini I, Simonini G, Mortilla M, Giani T, Pascoli L, Cimaz R. Ineffectiveness of tumor necrosis factor-alpha inhibition in association with bisphosphonates for the treatment of cherubism. *Clin Exp Rheumatol.* 2011 Jan-Feb;29(1):147. Epub 2011 Feb 23.
IF: 2,358

13) Sardi I, Massimino M, Genitori L, Buccoliero AM, Giangaspero F, Ferrari A. Intracranial mesenchymal chondrosarcoma: report of two pediatric cases. *Pediatr Blood Cancer.* 2011 Apr;56(4):685-6. doi: 10.1002/

pubc.22906. Epub 2010 Dec 1.
IF: 1,948

14) Barba C, Coras R, Giordano F, Buccoliero AM, Genitori L, Blümcke I, Guerrini R. Intrinsic epileptogenicity of gangliogliomas may be independent from co-occurring focal cortical dysplasia. *Epilepsy Res.* 2011 Nov;97(1-2):208-13. Epub 2011 Aug 9.
IF: 2,302

15) Filice C, Calliada F, De Masi S, Sampaolo L, Morciano C, Mele A, Meloni MF, Sileo C, Scabini M, Ricci P, Cantisani V, Ferraioli G. Italian guidelines for noninvasive imaging assessment of focal liver lesions: development and conclusions. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2011 Apr;23(4):343-53. PubMed PMID: 21346583.
IF: 1,598

16) Scarselli G, Bargelli G, Taddei GL, Marchionni M, Peruzzi E, Pieralli A, Mattei A, Buccoliero AM, Fambrini M. Levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) as an effective treatment option for endometrial hyperplasia: a 15-year follow-up study. *Fertil Steril.* 2011 Jan;95(1):420-2. Epub 2010 Aug 19.
IF: 3,122

17) Sardi I, Giordano F, Paolicchi O, Buccoliero AM, Basile M, Agresti B, Mussa F, Aricò M, Genitori L. Metastatic spread outside the central nervous system of anaplastic medulloblastoma associated with a spinal-peritoneal shunt immediately after radiotherapy. *Pediatr Neurosurg.* 2011;47(3):235-7. Epub 2011 Dec 29.
IF: 0,789

18) Jacquemont S, Reymond A, Zufferey F, Harewood L, Walters RG, Kutalik Z, Martinet D, Shen Y, Valsesia A, Beckmann ND, Thorleifsson G, Belfiore M, Bouquillon S, Campion D, de Leeuw N, de Vries BB, Esko T, Fernandez BA, Fernández-Aranda F, Fernández-Real JM, Gratacòs M, Guilmatre A, Hoyer J, Jarvelin MR, Kooy RF, Kurg A, Le Caignec C, Männik K, Platt OS, Sanlaville D, Van Haelst MM, Villatoro Gomez S, Walha F, Wu BL, Yu Y, Aboura A, Addor MC, Alembik Y, Antonarakis SE, Arveiler B, Barth M, Bednarek N, Béna F, Bergmann S, Beri M, Bernardini L, Blaumeiser B, Bonneau D, Bottani A, Boute O, Brunner HG, Cailley D, Callier P, Chiesa J, Chrast J, Coin L, Coutton C, Cuisset JM, Cuvellier JC, David A, de Freminville B, Delobel B, Delrue MA, Demeer B, Descamps D, Didelot G, Dieterich K, Disciglio V, Doco-Fenzy M, Drunat S, Duban-Bedu B, Dubourg C, El-Sayed Moustafa JS, Elliott P, Faas BH, Faivre L, Faudet A, Fellmann F, Ferrarini A, Fisher R, Flori E, Forer L, Gaillard D, Gerard M, Gieger C, Gimelli S, Gimelli G, Grabe HJ, Guichet A, Guillin O, Hartikainen AL, Heron D, Hippolyte L, Holder M, Homuth G, Isidor B, Jaillard S, Jaros Z, Jiménez-Murcia S, Helas GJ, Jonveaux P, Kaksonen S, Keren B, Kloss-Brandstätter A, Knoers

NV, Koolen DA, Kroisel PM, Kronenberg F, Labalme A, Landais E, Lapi E, Layet V, Legallic S, Leheup B, Leube B, Lewis S, Lucas J, MacDermot KD, Magnusson P, Marshall C, Mathieu-Dramard M, McCarthy MI, Meitinger T, Mencarelli MA, Merla G, Moerman A, Mooser V, Morice-Picard F, Mucciolo M, Nauck M, Ndiaye NC, Nordgren A, Pasquier L, Petit F, Pfundt R, Plessis G, Rajcan-Separovic E, Ramelli GP, Rauch A, Ravazzolo R, Reis A, Renieri A, Richart C, Ried JS, Rieubland C, Roberts W, Roetzer KM, Rooryck C, Rossi M, Saemundsen E, Satre V, Schurmann C, Sigurdsson E, Stavropoulos DJ, Stefansson H, Tengström C, Thorsteinsdóttir U, Tinahones FJ, Touraine R, Vallée L, van Binsbergen E, Van der Aa N, Vincent-Delorme C, Visvikis-Siest S, Vollenweider P, Völzke H, Vulto-van Silfhout AT, Waeber G, Wallgren-Pettersson C, Witwicki RM, Zwolinski S, Andrieux J, Estivill X, Gusella JF, Gustafsson O, Metspalu A, Scherer SW, Stefansson K, Blakemore AI, Beckmann JS, Froguel P. Mirror extreme BMI phenotypes associated with gene dosage at the chromosome 16p11.2 locus. *Nature*. 2011 Aug 31;478(7367):97-102. doi: 10.1038/nature10406.

IF: 36,101

19) Bonaglia MC, Giorda R, Beri S, De Agostini C, Novara F, Fichera M, Grillo L, Galesi O, Vetro A, Ciccone R, Bonati MT, Giglio S, Guerrini R, Osimani S, Marelli S, Zucca C, Grasso R, Borgatti R, Mani E, Motta C, Molteni M, Romano C, Greco D, Reitano S, Baroncini A, Lapi E, Cecconi A, Arrigo G, Patricelli MG, Pantaleoni C, D'Arrigo S, Riva D, Sciacca F, Dalla Bernardina B, Zoccante L, Darra F, Termine C, Maserati E, Bigoni S, Priolo E, Bottani A, Gimelli S, Bena F, Brusco A, di Gregorio E, Bagnasco I, Giussani U, Nitsch L, Politi P, Martinez-Frias ML, Martínez-Fernández ML, Martínez Guardia N, Bremer A, Anderlid BM, Zuffardi O. Molecular mechanisms generating and stabilizing terminal 22q13 deletions in 44 subjects with Phelan/McDermid syndrome. *PLoS Genet*. 2011 Jul;7(7):e1002173. Epub 2011 Jul 14.

IF: 9,543

20) Micale L, Augello B, Fusco C, Selicorni A, Loviglio MN, Silengo MC, Reymond A, Gumiero B, Zucchetti F, D'Addetta EV, Belligni E, Calcagni A, Digilio MC, Dallapiccola B, Faravelli F, Forzano F, Accadia M, Bonfante A, Clementi M, Daolio C, Douzgou S, Ferrari P, Fischetto R, Garavelli L, Lapi E, Mattina T, Melis D, Patricelli MG, Priolo M, Prontera P, Renieri A, Mencarelli MA, Scarano G, della Monica M, Toschi B, Turola L, Vancini A, Zatterale A, Gabrielli O, Zelante L, Merla G. Mutation spectrum of MLL2 in a cohort of Kabuki syndrome patients. *Orphanet J Rare Dis*. 2011 Jun 9;6:38.

IF: 5,933

21) Thiel U, Wawer A, Wolf P, Badoglio M, Santucci A, Klingebiel T, Basu O, Borkhardt A, Laws HJ, Kodera Y, Yoshimi A, Peters C, Ladenstein R, Pession A, Prete A, Urban EC, Schwinger W, Bordigoni P, Salmon A, Diaz MA, Afanasyev B, Lisukov I, Morozova E, Toren A, Bielora B, Korsakas

J, Fagioli F, Caselli D, Ehninger G, Gruhn B, Dirksen U, Abdel-Rahman F, Aglietta M, Mastrodicasa E, Torrent M, Corradini P, Demeocq F, Dini G, Dreger P, Eyrich M, Gozdzik J, Guilhot F, Holler E, Koscielniak E, Messina C, Nachbaur D, Sabbatini R, Oldani E, Ottinger H, Ozsahin H, Schots R, Siena S, Stein J, Sufiarska S, Unal A, Ussowicz M, Schneider P, Woessmann W, Jürgens H, Bregni M, Burdach S; Solid Tumor Working Party (STWP) and the Pediatric Disease Working Party (PDWP) of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT); Asia Pacific Blood and Marrow Transplantation (APBMT); Pediatric Registry for Stem Cell Transplantations (PRST); MetaEICESS Study Group. No improvement of survival with reduced- versus high-intensity conditioning for allogeneic stem cell transplants in Ewing tumor patients. *Ann Oncol*. 2011 Jul;22(7):1614-21. Epub 2011 Jan 18.
IF: 6,452

22) Rusconi F, Gagliardi L, Galassi C, Forastiere F, Brunetti L, La Grutta S, Piffer S, Talassi F; SIDRIA-2 Collaborative Group. Paracetamol and antibiotics in childhood and subsequent development of wheezing/asthma: association or causation? *Int J Epidemiol*. 2011 Jun;40(3):662-7. Epub 2011 Jan 23.
IF: 5,759

23) Buccoliero AM, Castiglione F, Rossi Degl'Innocenti D, Franchi A, Sanzo M, Cetica V, Giunti L, Sardi I, Mussa F, Giordano F, Genitori L, Taddei GL. Pediatric rhabdoid meningioma: a morphological, immunohistochemical, ultrastructural and molecular case study. *Neuropathology*. 2011 Feb;31(1):59-65. doi: 10.1111/j.1440-1789.2010.01113.x.
IF: 1,605

24) Raspollini MR, Sardi I, Giunti L, Di Lollo S, Baroni G, Stomaci N, Menghetti I, Franchi A. Plasmacytoid urothelial carcinoma of the urinary bladder: clinicopathologic, immunohistochemical, ultrastructural, and molecular analysis of a case series. *Hum Pathol*. 2011 Aug;42(8):1149-58. Epub 2011 Feb 21.
IF: 2,998

25) Caselli D, Cesaro S, Livadiotti S, Ziino O, Paolicchi O, Zanazzo G, Milano GM, Licciardello M, Barone A, Cellini M, Raffaella de S, Giacchino M, Rossi MR, Aricò M, Castagnola E; Infection Study Group of the Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica (AIEOP). Preventing transmission of infectious agents in the pediatric in-patients hematology-oncology setting: what is the role for non-pharmacological prophylaxis?
IF: 0,000

26) Buccoliero AM, Castiglione F, Garbini F, Rossi Degl'Innocenti D, Moncini D, Franchi A, Paglierani M, Simoni A, Baroni G, Daniele D, Sardi I, Giordano F, Mussa F, Aricò M, Genitori L, Taddei GL. Primary cerebral myxofibrosarcoma: clinical, morphologic, immunohistochemical,

molecular, and ultrastructural study of an infrequent tumor in an extraordinary localization. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2011 Oct;33(7):e279-83. IF: 0,998

27) Gagliardi L, Rusconi F, Galassi C, Forastiere F. Re.: “Antibiotic exposure by 6 months and asthma and allergy at 6 years: findings in a cohort of 1,401 US children”. *Am J Epidemiol.* 2011 Jun 1;173(11):1343; author reply 1344-5. Epub 2011 Apr 8. IF: 5,745

28) Buccoliero AM, Messineo A, Castiglione F, Rossi Degl’Innocenti D, Santi R, Martin A, Taddei GL. Splenogonadal fusion: exceptional association with Moebius syndrome and intestinal intussusception. *Fetal Pediatr Pathol.* 2011;30(4):220-4. Epub 2011 Feb 23. IF: 0,404

La seguente tabella contiene per ciascun ricercatore il numero totale delle pubblicazioni che figurano su PubMed e l’IF complessivo per l’anno 2011, insieme agli indici bibliometrici richiesti. Gli indici bibliometrici sono stati calcolati secondo le indicazioni dell’Università degli Studi di Firenze e comprendono il numero totale delle pubblicazioni (Papers), delle citazioni (Citations) e l’indice Hirsch (H-Index) della carriera e l’indice Hirsch degli ultimi 10 anni (2002-2011).¹

¹ L’elenco contiene i dati individuali dei partecipanti alla raccolta dati che hanno prodotto almeno una pubblicazione nel 2011 riportata su PubMed.

N°	Cognome	Nome	DAI 2011	SOD 2011	N° pubbl. IF 2011	compl. 2011	Papers	Citations	H-Index totale	H-Index 2002-2011
1	Aricò	Maurizio	DOE	SODC Oncoematologia	12	66,143	369	10906	53	35
2	Azzari	Chiara	DAIPI	SODC Clinica Pediatrica 2	6	31,859	200	2631	26	17
3	Bambi	Franco	DOE	SODS Immunoematologia, Medicina Trasfusionale e Laboratorio Terapie Cellulari	1	2,925	24	316	10	7
4	Barba	Carmen	DNS	SODC Neurologia Pediatrica	1	2,302	59	594	15	10
5	Bartolini	Elisa	DAIPI	SODC Pediatria Medica	1	1,644	17	108	6	6
6	Bisogni	Sofia	DIR SAN	SODC Direzione Medica di Presidio	2	1,816	11	14	1	1
7	Braggion	Cesare	DAIPI	SODS Fibrosi Cistica	2	4,909	93	480	13	5
8	Brugnolo	Francesca	DOE	SODS Immunoematologia, Medicina Trasfusionale e Laboratorio di Terapie Cellulari	1	7,037	20	355	10	5
9	Buccoliero	Anna Maria	DIR SAN	SODS Anatomia Patologica	9	11,168	116	845	15	14
10	Caciotti	Anna	DNS	SODC Neurologia Pediatrica	1	5,211	26	272	10	10
11	Campana	Silvia	DAIPI	SODS Fibrosi Cistica	2	5,68	73	387	11	9
12	Caputo	Roberto	DNS	SODC Oftalmologia Pediatrica	2	6,189	16	219	7	7
13	Cariati	Ettore	DAIFN	SODS Difetti Congeniti	1	2,152	34	365	10	5
14	Caselli	Desiree	DIR SAN	SODC Cure Domiciliari	2	6,452	109	1690	19	13
15	Cellini	Elena	DNS	SODC Neurologia Pediatrica	3	15,017	71	1110	18	18
16	Chiappini	Elena	DAIPI	SODS Malattie Infettive	13	33,381	88	765	14	15
17	Cimaz	Rolando	DAIPI	SODS Reumatologia	20	103,347	359	3657	32	26
18	Ciofi	Daniele	DAIPI	SODC Pediatria Medica	2	1,816	6	13	1	1
19	Danti	Alfredo Dante	DPC	SODC Urologia	1	2,334	24	146	6	3

N°	Cognome	Nome	DAI 2011	SOD 2011	N° pubbl. IF 2011	compl. 2011	Papers	Citations	H-Index totale	H-Index 2002-2011
20	de Libero	Cinzia	DNS	SODC Oftalmologia Pediatrica	2	6,189	10	65	4	4
21	de Martino	Maurizio	DAIPI	SODC Clinica Pediatrica 1	16	73,039	307	8275	39	24
22	De Masi	Salvatore	DIR SAN	Direzione Sanitaria	2	3,778	26	75	6	6
23	Donzelli	Gianpaolo	DAIFN	SODC Medicina Neonatale e Pediatria Preventiva	2	6,026	161	961	17	11
24	Festini	Filippo	DAIPI	SODC Clinica Pediatrica 1	3	4,711	89	406	11	11
25	Filippi	Luca	DAIFN	SODC Terapia Intensiva Neonatale	8	20,293	66	675	14	14
26	Frassinetti	Monica	DIR SAN	Direttore Sanitario	2	3,129	4	4	1	1
27	Frenos	Stefano	DOE	SODC Oncoematologia	1	3,300	12	60	5	5
28	Funghini	Silvia	DNS	SODC Neurologia Pediatrica	1	3,808	22	101	6	6
29	Galli	Luisa	DAIPI	SODS Malattie Infettive	10	33,677	111	1825	21	13
30	Gambineri	Eleonora	DOE	SODC Oncoematologia	1	4,942	49	1367	14	14
31	Genitori	Lorenzo	DNS	SODC Neurochirurgia	8	16,002	146	1419	20	12
32	Giordano	Flavio	DNS	SODC Neurochirurgia	3	4,089	44	365	11	10
33	Giunti	Laura	DIR SAN	SODC Genetica Medica	2	4,603	28	165	8	8
34	Guerrini	Renzo	DNS	SODC Neurologia Pediatrica	25	94,154	286	7499	50	35
35	Indolfi	Giuseppe	DAIPI	SODC Pediatria Medica	5	21,19	49	300	10	10
36	la Marca	Giancarlo	DNS	SODC Neurologia Pediatrica	14	45,083	76	589	15	15
37	Lapi	Elisabetta	DIR SAN	SODC Genetica Medica	5	56,278	48	710	10	8
38	Lionetti	Paolo	DAIPI	SODS Gastroenterologia	2	4,396	136	1603	21	14
39	Lombardi	Enrico	DAIPI	SODS Broncopneumologia	2	8,444	81	1651	20	11
40	Malvagia	Sabrina	DNS	SODC Neurologia Pediatrica	4	13,255	37	364	11	11
41	Mannelli	Francesco	DEA	SODC DEA e Pediatria d'Urgenza	7	11,573	45	568	10	5

N°	Cognome	Nome	DAI 2011	SOD 2011	N° pubbl. IF 2011	compl. 2011	Papers	Citations	H-Index totale	H-Index 2002-2011
42	Mari	Francesco	DNS	SODC Neurologia Pediatrica	1	8,017	13	110	5	5
43	Marini	Carla	DNS	SODC Neurologia Pediatrica	7	27,247	51	2422	24	22
44	Materassi	Marco	DAIPI	SODC Nefrologia	1	3,564	22	109	5	4
45	Mei	Davide	DNS	SODC Neurologia Pediatrica	5	19,337	39	828	16	16
46	Melani	Federico	DNS	SODC Neurologia Pediatrica	1	3,264	4	13	2	2
47	Melosi	Francesca	DEA	SODC Anestesia e Rianimazione	1	2,493	1	2	1	1
48	Messori	Andrea	DIR SAN	SODS Terapia del Dolore e Cure Palliative	1	2,672	59	487	11	8
49	Messineo	Antonio	DPC	SODC Chirurgia Pediatrica	2	3,533	66	620	13	5
50	Mori	Francesca	DAIPI	SODS Allergologia	2	7,185	29	94	5	5
51	Mortondo	Maria	DAIPI	SODC Clinica Pediatrica 2	2	13,265	59	936	15	12
52	Morrone	Amelia	DNS	SODC Neurologia Pediatrica	3	9,019	70	722	14	12
53	Mortilla	Marzia	DIR SAN	SODC Diagnostica per Immagini	1	2,358	63	1817	16	11
54	Noccioli	Bruno	DAIFN	SODC Chirurgia Neonatale	1	1,499	22	89	6	5
55	Novembre	Elio Massimo	DAIPI	SODS Allergologia	1	1,44	239	2866	28	14
56	Parrini	Elena	DNS	SODC Neurologia Pediatrica	1	2,505	29	616	13	13
57	Pasquini	Elisabetta	DNS	SODS Malattie Metaboliche e Muscolari Ereditarie	3	14,299	58	532	13	12
58	Pignotti	Maria Serenella	DAIFN	SODC Terapia Intensiva Neonatale	1	2,672	33	166	6	6
59	Repetto	Teresa	DAIPI	SODS Fibrosi Cistica	3	12,205	73	143	6	6
60	Resti	Massimo	DAIPI	SODC Pediatria Medica	12	40,984	168	2212	25	16
61	Romagnani	Paola	DAIPI	SODC Nefrologia	5	21,054	155	9052	50	38

N°	Cognome	Nome	DAI 2011	SOD 2011	N° pubbl. IF 2011	IF compl. 2011	Papers	Citations	H-Index totale	H-Index 2002-2011
62	Rosati	Anna	DNS	SODC Neurologia Pediatrica	1	2,733	17	306	10	9
63	Rusconi	Franca	DIR SAN	SS Epidemiologia	3	12,845	95	1425	17	8
64	Salvadori	Maria	DIR SAN	SODC Laboratorio Analisi	1	0,827	2	2	1	1
65	Sardi	Iacopo	DOE	SODC Oncoematologia	9	21,591	77	1688	18	12
66	Simonini	Gabriele	DAIPI	SODS Reumatologia	8	26,472	120	916	16	17
67	Taccetti	Giovanni	DAIPI	SODS Fibrosi Cistica	3	12,205	141	744	14	11
68	Toni	Sonia	DAIPI	SODS Diabetologia	5	13,295	41	492	13	11
69	Tucci	Fabio	DOE	SODC Oncoematologia	2	3,896	44	819	12	7

