



DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE

Modulo richiesta assegno

<b>TUTOR</b>	<b>Alessandra Cassio</b>		
Fascia VRA	<a href="#">(compilazione a cura della Giunta)</a>	Punti	
<b><u>PRODUZIONE SCIENTIFICA ASSEGNISTI NELL'ULTIMO QUADRIENNIO</u></b>		Punti	
Nome e n° mesi assegnista 1	<b>Soara Menabò 24 mesi</b>		
Max. 4 lavori in extenso su riviste indicizzate PubMed	<p>Rocca MS, Ortolano R, <b>Menabò S</b>, Baronio F, Cassio A, Russo G, Balsamo A, Ferlin A, Baldazzi L.  <b>Mutational and functional studies on NR5A1 gene in 46,XY disorders of sex development: identification of six novel loss of function mutations.</b>  <i>Fertil Steril.</i> 2018 Jun;109(6):1105-1113. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.02.123.</p> <p>Gialluisi A, <b>Menabò S</b>, Baldazzi L, Casula L, Meloni A, Farci MC, Mariotti S, Balestrino L, Ortolano R, Murru S, Carcassi C, Loche S, Balsamo A, Romeo G.  <b>A genetic epidemiology study of congenital adrenal hyperplasia in Italy.</b>  <i>Clin Genet.</i> 2018 Feb;93(2):223-227. doi: 10.1111/cge.13078. Epub 2017 Oct 17.</p> <p>Rosa T Scaramuzzo, <b>Soara Menabò</b>, Lilia Baldazzi, Francesca Moscuzza, A. Saba, Antonio Balsamo, Antonio Boldrini, Paolo Ghirri. <b>Two Moroccan sisters presenting with a severe salt-wasting form of Congenital Adrenal Hyperplasia but normal female genitalia.</b>  <i>Sex Dev.</i> 2017;11(2):82-85. doi: 10.1159/000456023. Epub 2017 Feb 11.</p> <p><b>Soara Menabò</b>, Sara Boccassini, Alessandra Gambineri, Antonio Balsamo, Renato Pasquali, Olga Prontera, Laura Mazzanti, Lilia Baldazzi.  <b>Improving the diagnosis of 11<math>\beta</math>-hydroxylase deficiency using home-made MLPA probes: identification of a novel chimeric CYP11B2/CYP11B1 gene in a sicilian patient.</b>  <i>J Endocrinol Invest.</i> 2016 Mar;39(3):291-5. doi: 10.1007/s40618-015-0362-z</p>		
	Nome e n° mesi assegnista 2	<b>Valeria Di Natale, 14 mesi</b>	
	Max. 4 lavori in extenso su riviste indicizzate PubMed	<p>Di Dalmazi G., Maltoni G., Bongiorno C., Tucci L., <b>Di Natale V.</b>, Moscatiello S., ... &amp; Pagotto U. (2020). <b>Comparison of the effects of lockdown due to COVID-19 on glucose patterns among children, adolescents, and adults with type 1 diabetes: CGM study.</b> <i>BMJ Open Diabetes Research and Care</i>, 8(2), e001664.</p> <p>Zucchini S., Fabi M., Maltoni G., Zioutas M., Trevisani V., <b>Di Natale V.</b>, ... &amp; Pession A. (2020). <b>Adolescents with severe obesity show a higher cardiovascular (CV) risk than those with type 1 diabetes: a study with skin advanced glycation end products and intima media thickness evaluation.</b> <i>Acta Diabetologica</i>, 57(11), 1297-1305.</p>	



DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE

	<p>Baronio F., Conti F., Miniaci A., Carfagnini F., <b>Di Natale V.</b>, Di Donato G., ... &amp; Pession A. (2022). <b>Diagnosis, treatment, and follow-up of a case of Wolman disease with hemophagocytic lymphohistiocytosis.</b> <i>Molecular Genetics and Metabolism Reports</i>, 30, 100833.</p> <p>Assirelli V., Baronio F., Ortolano R., Maltoni G., Zucchini, S., <b>Di Natale V.</b>, &amp; Cassio A. (2021). <b>Transient central precocious puberty: a new entity among the spectrum of precocious puberty?</b>. <i>Italian journal of pediatrics</i>, 47(1), 1-8.</p>
Nome e n° mesi assegnista 3	Sofia Vissani, 58 mesi
<b>Max. 4</b> lavori in extenso su riviste indicizzate PubMed	<p>D'Alberston F., <a href="#">Vissani S.</a>, <a href="#">Ferracuti C.</a>, <a href="#">Pasterski V.</a>. <b>Methodological issues for psychological evaluation across the lifespan of individuals with a difference/disorder of sex development.</b> <i>Sexual Development</i> 12.1-3 (2018): 123-134.</p> <p>Balsamo A., Baronio F., Ortolano R., Menabò S., Baldazzi L., Di Natale V., <b>Vissani S.</b> &amp; Cassio A. <b>Congenital adrenal hyperplasias presenting in the newborn and young infant.</b> <i>Frontiers in Pediatrics</i> (2020): 864.</p> <p>Messina V., Hirvikoski, T., Karlsson, L., <b>Vissani, S.</b>, Wallensteen, L., Ortolano, R., ... &amp; Lajic, S. <b>Good overall behavioural adjustment in children and adolescents with classic congenital adrenal hyperplasia.</b> <i>Endocrine</i> 68.2 (2020): 427-437.</p> <p>Vigone, M. C., Ortolano R., Vincenzi G., Pozzi C., Ratti M., Assirelli V., <b>Vissani S.</b> &amp; al. <b>Treatment of congenital hypothyroidism: comparison between L-thyroxine oral solution and tablet formulations up to 3 years of age.</b> <i>European Journal of Endocrinology</i> 186.1 (2022): 45-52.</p>
Nome e n° mesi assegnista 4	
<b>Max. 4</b> lavori in extenso su riviste indicizzate PubMed	

**TITOLO DEL PROGETTO**

**Aspetti auxologici ed endocrino-metabolici alla diagnosi e durante il follow-up in pazienti pediatrici affetti da narcolessia di tipo 1 (NT1).**



## DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE

ASSEGNO FINANZIATO DA PROGETTO COMPETITIVO <i>(barrare la casella corrispondente)</i>	<input type="checkbox"/> SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO	<i>Punti</i>
SE IL FINANZIAMENTO È COMPETITIVO L'ENTE FINANZIATORE			
PROGETTO/ATTIVITÀ A SCOPO COMMERCIALE <i>(es. sperimentazione profit)</i>	<input type="checkbox"/> SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO	
CARATTERISTICHE DEL PROGETTO <i>(biomedico/osservazionale/clinico-interventistico/multidisciplinare)</i>	Osservazionale		
STATO DI APPROVAZIONE DEL PROGETTO DA PARTE DEL COMITATO ETICO <i>(se necessario per il tipo di studio barrare o evidenziare la casella corrispondente)</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Ottenuto	<input type="checkbox"/> Da ottenere (in fase avanzata di redazione)	
<b>DESCRIZIONE DEL PROGETTO</b> <i>(max 800 parole)</i>			<i>Punti</i>
<b>Stato dell'Arte e Razionale</b> <p>La Narcolessia di tipo 1 (NT1) è un raro disturbo del sonno che colpisce prevalentemente l'età pediatrica e si caratterizza per un'ipersonnia diurna associata a cataplessia, ossia un'improvvisa e transitoria ipotonia muscolare che si verifica dopo una forte emozione (1). La sintomatologia spesso non viene riconosciuta tempestivamente e tale ritardo diagnostico incide negativamente sull'assetto psicosociale dei bambini e delle loro famiglie. Una diagnosi precoce può migliorare incredibilmente la qualità di vita e prevenire le conseguenze a lungo termine di questa condizione e delle sue comorbidità. L'eziologia della NT1 è multifattoriale, basandosi principalmente sulla distruzione immuno-mediata di neuroni orexino-secerenti in soggetti geneticamente predisposti, come dimostrato dall'associazione con HLA DQB1*06:02, laddove le infezioni possono fungere da fattore predisponente. L'orexina, o ipocretina, è un neurotrasmettitore eccitatorio prodotto nella regione posteriore dell'ipotalamo, che svolge un ruolo fondamentale nella regolazione del ciclo sonno-veglia, ma anche di altre funzioni importanti per l'organismo (1). Studi recenti ipotizzano la NT1 come una patologia ipotalamica globale che coinvolge il sonno, ma anche il bilancio energetico, il metabolismo glucidico e il sistema neuroendocrino. Per quanto riguarda quest'ultimo, la NT1 sembra associarsi a un'aumentata frequenza di endocrinopatie, soprattutto obesità e pubertà precoce centrale (PPC). Un quadro di obesità viene descritto nel 25-75% della popolazione pediatrica affetta, mentre per la PPC risulterebbe una frequenza 1000 volte maggiore rispetto alla popolazione generale (1). In un recente "case report" è stata altresì descritta un'associazione con il deficit di GH (GHD) (2). Nonostante una miglior comprensione dei suoi meccanismi fisiopatologici, le opzioni terapeutiche restano perlopiù sintomatiche. In età pediatrica soltanto il Sodio Oxibato (SO), che agisce come depressore del sistema nervoso centrale, si è dimostrato sicuro ed efficace ed è stato approvato in Europa e negli Stati Uniti per trattare questa condizione (1). A nostra conoscenza non esistono dati in letteratura riguardanti il follow-up endocrino-metabolico a lungo termine e l'out-come staturale di questi pazienti. Solo lo studio di Ponziani et al (3) ha descritto per la prima volta gli effetti positivi a breve termine del trattamento con SO non soltanto sui sintomi neurologici, ma anche sul BMI dei pazienti trattati rispetto ai non trattati.</p> <b>Obiettivi</b> <p>L'obiettivo primario dello studio è la valutazione delle caratteristiche auxologiche ed endocrino-metaboliche alla diagnosi e nel follow up dei pazienti pediatrici affetti da NT1 afferiti al nostro Centro di Endocrinologia Pediatrica (Programma di Malattie Endocrino-Metaboliche, UO di Pediatria, IRCCS AOU di Bologna) dopo che la diagnosi</p>			



## DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE

è stata eseguita presso il Centro per la Narcolessia (IRCCS Istituto di Scienze Neurologiche di Bologna).

Gli obiettivi secondari sono: 1) valutare la frequenza di obesità, PPC e GHD nei pazienti pediatrici afferiti al nostro Centro, 2) valutare l'impatto a lungo termine del SO rispetto alle terapie tradizionali sugli aspetti endocrino-metabolici

### **Metodologia** (*descrizione del campione, principali tecniche utilizzate, aspetti biostatistici, fattibilità...*)

**Descrizione del campione:** i pazienti eseguiranno un follow-up congiunto da parte degli specialisti del Centro per la Narcolessia e del Centro di Endocrinologia Pediatrica. La numerosità stimata del campione sarà tra 100 e 120 pazienti. Si prevede una fase retrospettiva con la raccolta dei dati dalle cartelle cliniche dei pazienti afferiti tra il 2004 e il 2022 ed una fase prospettica con l'arruolamento dei nuovi pazienti afferiti tra Gennaio e Dicembre 2023 ed il prolungamento del follow-up dei pazienti individuati nella fase retrospettiva.

**Principali tecniche utilizzate:** Per la diagnosi e il follow-up di eventuali patologie endocrino-metaboliche: determinazione di altezza, peso e BMI, stadio puberale secondo Tanner, prelievi ematici per la valutazione dei parametri endocrino-metabolici, tests dinamici in casi selezionati, studio dell'età ossea mediante Rx carpo, eco pelvi.

**Aspetti biostatistici:** I dati continui e categoriali verranno esaminati attraverso media e la DS, insieme alla frequenza nell'intera popolazione e nei sottogruppi di pazienti. Le differenze tra i gruppi verranno valutate mediante l'analisi della varianza e le percentuali confrontate con il test Chi Quadro. Un valore  $p < 0,05$  verrà considerato statisticamente significativo.

**Fattibilità:** sia nel Centro per la Narcolessia che nel Centro di Endocrinologia Pediatrica sono presenti le competenze specifiche dal punto di vista clinico e le tecniche necessarie per eseguire lo studio.

### **Risultati attesi**

Conferma o meno della maggior frequenza di condizioni morbose come PPC e obesità su un'ampia casistica di pazienti pediatrici con NT1 diagnosticati e seguiti con criteri omogenei.

Dati non ancora presenti in letteratura sull'outcome staturale e la statura finale di questi pazienti.

Identificazione di fattori predittivi delle principali comorbidità endocrinologiche.

### **Bibliografia**

1. Plazzi G, Clawges HM, Owens JA. *Clinical Characteristics and Burden of Illness in Pediatric Patients with Narcolepsy. Pediatr Neurol [Internet]. 2018 Aug [cited 2022 Aug 26];85:21–32.*

2. Gohil A, Eugster E. *Growth Hormone Deficiency and Excessive Sleepiness: A Case Report and Review of the Literature. Pediatr Endocrinol Rev. 2019 Sep;17(1):41–46.*

3. Ponziani V, Gennari M, Pizza F, Balsamo A, Bernardi F, Plazzi G. *Growing Up with Type 1 Narcolepsy: Its Anthropometric and Endocrine Features. J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med [Internet]. 2016 Dec 15 [cited 2021 Nov 2];12(12):1649–57.*

## **DESCRIZIONE DELLE ATTIVITÀ DELL'ASSEGNISTA**

(per i **nuovi** assegni: max 400 parole; competenze richieste, scansione temporale della formazione, scansione temporale dell'attività, obiettivi primari e secondari)

(per i **rinnovi**: max 600 parole – da integrare con la relazione dell'assegnista; formazione raggiunta, attività effettuata, obiettivi raggiunti/competenze acquisite, formazione ancora da acquisire (se pertinente), scansione temporale dell'attività durante il rinnovo)

**Punti**



## DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE

L'assegnista deve essere in possesso della laurea magistrale in Medicina e Chirurgia, deve essere abilitato all'esercizio della professione, specializzato in Pediatria e deve avere acquisito almeno le principali competenze per la valutazione clinica e laboratoristica dei pazienti con problemi endocrino-metabolici.

Il suo progetto formativo prevederà in primo luogo l'acquisizione dei principali elementi della diagnostica della NT1 grazie alla collaborazione con i colleghi del Centro per la Narcolessia (tra i due centri esiste già uno sperimentato rapporto di collaborazione e scambio di informazioni di interesse assistenziale). Dovrà quindi acquisire la capacità di raccogliere i dati significativi per la valutazione delle possibili problematiche endocrino-metaboliche presenti nei pazienti pediatrici con NT1, sia in modo retrospettivo (creazione di database strutturati) che attraverso la valutazione clinica dei pazienti neo-diagnosticati e in follow up presso il centro di endocrinologia pediatrica.

Nello specifico l'attività dell'assegnista sarà la seguente:

- 1) Valutazione in collaborazione con i neurologi del Centro per la Narcolessia dei dati alla diagnosi nei pazienti da arruolare
- 2) Preparazione del file excell per la raccolta dati;
- 3) Organizzazione dei controlli in regime di ricovero per i pazienti con nuova diagnosi di NT1 e dei controlli in follow-up per i pazienti già seguiti presso il nostro Centro, con acquisizione degli opportuni consensi
- 4) Valutazione clinico-laboratoristica dei pazienti.

Obiettivo primario: elaborazione dei dati ottenuti per la stesura di uno studio da pubblicare su rivista con buon Impact Factor

Obiettivi secondari: 1) acquisizione delle giuste modalità per l'approccio clinico a pazienti complessi seguiti in modo multidisciplinare 2) acquisizione della capacità di affrontare in modo collaborativo sia i temi di ricerca che i temi assistenziali.

**SE RINNOVO, SI RICORDA DI ALLEGARE ANCHE LA RELAZIONE DELL'ASSEGNISTA CON LA SUA PRODUZIONE SCIENTIFICA.**

*Scheda attività assistenziale (se prevista)*

<b>PIANO DELLE ATTIVITÀ ASSISTENZIALI DELL'ASSEGNISTA</b>	
<b>ATTIVITÀ</b>	<b>N. ORE SETTIMANA</b>
Valutazione delle cartelle cliniche e acquisizione dei dati necessari	8
Organizzazione dei controlli sia in regime di ricovero che in regime ambulatoriale e valutazione clinica dei pazienti	10

Si ricorda che, come previsto dagli Accordi sull'impiego nell'attività assistenziale dei Titolari di assegni di ricerca, sottoscritti tra l'Università di Bologna e le Aziende Ospedaliere di riferimento, una volta stipulato il contratto con il vincitore della selezione, il tutor deve consegnare alla Direzione Medica Ospedaliera la relativa modulistica, nella quale andranno riportate le attività qui segnalate.