



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI GENOVA

PROCEDURA PUBBLICA DI SELEZIONE FINALIZZATA AL RECLUTAMENTO DI UN RICERCATORE A TEMPO DETERMINATO DI TIPO A) PRESSO L'UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA, DIPARTIMENTO DI NEUROSCIENZE, RIABILITAZIONE, OFTALMOLOGIA, GENETICA E SCIENZE MATERNO-INFANTILI - DINOGMI - SETTORE SCIENTIFICO-DISCIPLINARE MED/38 - 06/G1 - PEDIATRIA GENERALE E SPECIALISTICA - D.R. N. 4253 DEL 4/10/2019

VERBALE DELLA 2^ SEDUTA

Il giorno 21 gennaio 2020, alle ore 10.30, presso la Direzione Universitaria della U.O.C. Clinica Pediatrica - DINOGMI - Istituto G. Gaslini - Via G. Gaslini 5 - 16147 Genova - padiglione 16, primo piano dell'Università degli Studi di Genova, ha luogo la seconda riunione della Commissione giudicatrice della procedura pubblica di selezione di cui al titolo.

I componenti della Commissione, presa visione dell'elenco dei candidati ammessi, dichiarano che non sussistono situazioni di incompatibilità tra di essi o con i concorrenti, ai sensi degli art. 51 e 52 del codice di procedura civile.

La Commissione prende atto della documentazione presentata dai candidati e, in modo particolare, dei titoli e delle pubblicazioni che saranno discussi dai medesimi.

Il Presidente ricorda preliminarmente gli adempimenti previsti dall'art. 7 del bando in parola.

In modo particolare fa presente che a seguito della discussione pubblica di cui sopra la Commissione dovrà attribuire un punteggio ai titoli e a ciascuna pubblicazione.

Sono esclusi esami scritti e orali, ad eccezione della prova orale volta ad accertare l'adeguata conoscenza della lingua straniera. Detta prova avviene contestualmente alla discussione dei titoli e delle pubblicazioni.

Sulla base dei punteggi complessivi assegnati, la Commissione individuerà il vincitore.

I candidati sono stati inoltre informati che la mancata presentazione alla convocazione per la discussione dei titoli e delle pubblicazioni sarà considerata esplicita e definitiva manifestazione della volontà di rinunciare alla procedura.

La Commissione procederà, pertanto, alla valutazione dei titoli e delle pubblicazioni limitatamente ai candidati che saranno presenti alla predetta convocazione.

La Commissione risulta presente al completo e, pertanto, la seduta è valida

L'aula è aperta al pubblico e di capienza idonea ad assicurare la massima partecipazione.

[Handwritten signatures and initials]

Risulta presente la seguente candidata della quale viene accertata l'identità personale mediante esibizione di documento di identità valido:

Dott.ssa PATTI GIUSEPPA

Contestualmente alla discussione dei titoli e delle pubblicazioni della candidata viene effettuata la prova orale volta ad accertare l'adeguata conoscenza della lingua straniera, così come previsto nel bando.

Espletata la discussione con la candidata, sulla base della predeterminazione effettuata durante la prima seduta, la Commissione attribuisce i punteggi ai titoli e a ciascuna pubblicazione di cui all'Allegato B che fa parte integrante del presente verbale.

Sulla base dei punteggi complessivi assegnati, la Commissione, con deliberazione assunta a all'unanimità, indica vincitrice la Dott.ssa PATTI GIUSEPPA.

La seduta è tolta alle ore 11.30

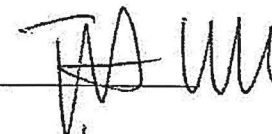
Letto, approvato e sottoscritto seduta stante.

La Commissione

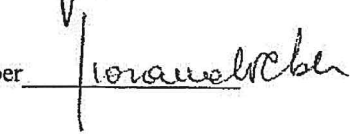
Prof. Mohamad Maghnie



Prof. Lorenzo Iughetti



Prof. ssa Giovanna Weber





UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI GENOVA

ALLEGATO B

Punteggi attribuiti collegialmente sui titoli e sulla produzione scientifica dei candidati:

Candidata: Dott.ssa PATTI GIUSEPPA

Punteggi attribuibili a ciascuna categoria di titoli (fino a un massimo di punti 50): 50

1	Dottorato di ricerca o equipollente, ovvero, per i settori interessati, il diploma di specializzazione medica o equivalente, conseguito in Italia o all'estero	max punti 14
	<i>Dottorato di ricerca nel SSD MED/38</i>	Punti 6
	<i>Diploma di Specializzazione nel SSD MED/38</i>	Punti 6
	<i>Diploma di Specializzazione o Dottorato in SSD correlati al MED/38</i>	Punti 2

Breve descrizione sulla base dei criteri predeterminati:

- la candidata ha conseguito il Diploma di Specializzazione in Pediatria il 19 maggio 2015 presso Università degli Studi di Trieste riportando la votazione di 50/50 e lode. Titolo della tesi "Studio Multicentrico italiano sull'iperinsulinismo congenito".

Diploma di Specializzazione nel SSD MED/38: punti 6

- la candidata ha conseguito il Dottorato di Ricerca in Scienze Pediatriche (XXXI ciclo - Curriculum Endocrinologia e Diabetologia) presso Università di Genova in data 19 giugno 2019. Titolo della tesi di Dottorato "Sindrome di Silver Russell: correlazione genotipo - fenotipo e SNC".

Dottorato di Ricerca nel SSD MED/38: punti 6

Totale punti: 12

2	attività didattica a livello universitario in Italia o all'estero	max punti 3
	<i>Affidamenti in Corsi di Studio di 1° e 2° livello (lauree triennali, lauree magistrali, comprese le attività di cui all'ex Art. 33)</i>	Punti 1
	<i>Affidamenti presso Scuole di Specializzazione</i>	Punti 1
	<i>Attività di tutoraggio</i>	Punti 1

Breve descrizione sulla base dei criteri predeterminati:

- la candidata ha svolto attività didattica agli studenti dell'Università di Genova nell'anno 2018, svolgendo lezioni a piccoli gruppi per un totale di 14 ore e nell'anno 2019 svolgendo lezioni a piccoli gruppi per un totale di 14 ore e lezioni frontali per un totale di 8 ore: punti 1

Totale punti: 1

ca *TA* *lw* ³

3	documentata attività di formazione o di ricerca presso qualificati istituti italiani o stranieri	max punti 20
	<i>Titolarità di Assegni di Ricerca</i>	Punti 3/anno
	<i>Titolarità di Borse di Studio per attività di formazione e ricerca</i>	Punti 3/anno
	<i>Esperienza di studio e ricerca presso Istituti di Ricerca italiani o stranieri</i>	Punti 4/semestre

Breve descrizione sulla base dei criteri predeterminati:

La candidata ha presentato le seguenti esperienze di studio e ricerca presso qualificati Istituti italiani e stranieri:

- European Society of Pediatric Endocrinology (ESPE) Summer School Delphi, 23-26 settembre 2018;
- 22nd Advanced Postgraduate Course on Growth and Growth Disorders- Scuola Europea Disturbi della crescita, Stoccolma (Svezia), 28 maggio-1 giugno 2018; IV European Imprinting School. Scuola di Perfezionamento in malattie da Imprinting genetico, Béhoust (France), 22-24 Marzo 2017; Scuola di Perfezionamento Società Italiana di Endocrinologia Pediatrica (SIEDP), Riccione, Italy - Maggio/Ottobre 2016; III European Imprinting School. Scuola di Perfezionamento in malattie da Imprinting genetico. Béhoust France), 1-3 Maggio 2016 punti 4
- Visiting Doctor presso Children Hospital Armand Trousseau, Parigi. U.O. Endocrinologia come PhD fellow (Responsabile prof. Irène Netchine). Da novembre 2015 al 31 maggio 2016. Attività di ricerca riguardante lo sviluppo cognitivo nei pazienti con Sindrome di Silver Russell: punti 4
- Visiting Doctor presso Great Ormond Street Hospital, Londra. U.O. Endocrinologia Pediatrica, Responsabile Prof. Mehul Dattani (da dicembre 2017 a giugno 2018): attività di ricerca su difetti della linea mediana: punti 4

Totale punti: 12

La Commissione prende atto che la candidata ha presentato le seguenti titolarità di Borse di studio per attività di formazione e ricerca:

- contratto di lavoro autonomo a progetto mirato alla ricerca presso DINOGMI, Università di Genova, Titolo del Progetto: Valutazione del Profilo Metabolico in soggetti con Sindrome di Silver Russell
- contratto di lavoro autonomo occasionale di supporto scientifico ad attività di ricerca presso DINOGMI, Università di Genova mediante preparazione di algoritmo diagnostico e schede di diagnosi differenziale in bambini con bassa statura

alle quali, tuttavia, non viene assegnato punteggio, in quanto periodi inferiori all'anno.

4	documentata attività in campo clinico relativamente ai settori concorsuali nei quali sono richieste tali specifiche competenze	max punti 5
	<i>Attività clinica con ruolo assistenziale formalmente riconosciuto nel SSD MED/38</i>	Punti 1/anno
	<i>Attività clinica nel contesto di attività di ricerca nel SSD MED/38</i>	Punti 1/anno
	<i>Attività clinica con ruolo assistenziale formalmente riconosciuto in settori congruenti con il SSD MED/38</i>	Punti 0.5/anno
	<i>Attività clinica nel contesto di attività di ricerca in settori congruenti con il SSD MED/38</i>	Punti 0.5/anno

Breve descrizione sulla base dei criteri predeterminati:

La candidata ha svolto la seguente attività clinica con ruolo assistenziale formalmente riconosciuto nel SSD MED/38:

- Contratto di collaborazione assistenziale e con particolare focus concernente il percorso diagnostico, terapeutico ed assistenziale nella sindrome di Prader Willi presso U.O. Clinica Pediatrica, Università di Genova, IRCCS Giannina Gaslini da dicembre 2018 in corso: punti 1

La candidata ha svolto la seguente attività clinica nel contesto di attività di ricerca nel SSD MED/38:

- attività clinica nell'ambito del triennio del dottorato di ricerca Dottorato di Ricerca in Scienze Pediatriche (XXXI ciclo, Curriculum Endocrinologia e Diabetologia) (novembre 2015-novembre 2018): punti 3
- attività clinica come PhD fellow in Endocrinologia Pediatrica presso il Children Hospital Armand Trousseau, Parigi. - U.O. Endocrinologia da novembre 2015 al 31 maggio 2016 e presso il Great Ormond Street Hospital, Londra. U.O. Endocrinologia Pediatrica da dicembre 2017 a giugno 2018: punti 1

Totale punti: 5

CAU TA 4 IW

5	organizzazione, direzione e coordinamento di gruppi di ricerca nazionali e internazionali, o partecipazione agli stessi	max punti 4
	<i>Direzione, coordinamento in progetti di ricerca internazionali</i>	Punti 1/progetto
	<i>Direzione, coordinamento o partecipazione a progetti di ricerca nazionali</i>	Punti 1/progetto
	<i>Coordinamento o partecipazione a progetti scientifici comunque di interesse del settore disciplinare</i>	Punti 1/progetto
	<i>Coordinamento o partecipazione a sperimentazione cliniche controllate</i>	Punti 1/progetto

Breve descrizione sulla base dei criteri predeterminati:

la candidata partecipa ai seguenti gruppi di ricerca nazionali:

- Membro Gruppo di Studio Obesità Genetica, coordinatore: Dr.ssa Maria Rosaria Licenziati. Obiettivo del gruppo di lavoro è studiare i correlati endocrinologici delle obesità sindromiche e genetiche: punti 1
- Membro Gruppo di Studio Disordini della Funzionalità Surrenalica, coordinatore: Dr.ssa Donatella Capalbo. Obiettivo del gruppo di studio è l'elaborazione di nuovi protocolli diagnostico/terapeutici nelle condizioni di iposurrenalismo: punti 1

Totale punti: 2

6	relatore a congressi e convegni nazionali e internazionali	max punti 3
	<i>Partecipazione a congressi e convegni internazionali e nazionali in qualità di relatore</i>	Punti 2
	<i>Partecipazione a congressi e convegni internazionali e nazionali con presentazione di contributi scientifici in forma di comunicazione orale</i>	Punti 1

Breve descrizione sulla base dei criteri predeterminati:

Partecipazione a congressi e convegni internazionali e nazionali con presentazione di contributi scientifici in forma di comunicazione orale:

- **G Patti, L De Mori, D Tortora, M S Severino, M Calevo, G Morana, A Rossi, E Casalini, F Napoli, N Di Iorgi, M Maghnie.** Cognitive and Neuroradiological assessments in Silver Russell patients. European Society of Pediatric Endocrinology (ESPE), Vienna 19-21 Settembre 2019. Rapid Free Communications. Horm Res Paediatr 2019;91(suppl 1):105
- **G Patti.** Cognitive Development in Silver Russell Children. Imprinting Disorders School, Maggio 2016, Béhoust (France)
- **G Patti.** Metabolic and Neuroradiological assessment in 6 adult Silver Russell patients. Imprinting Disorders School, marzo 2017, Béhoust (France)
- **G Patti.** OTX2 mutation. Paediatric Endocrinology Research Group Meeting (PAN-LONDON), Barts Health – Royal London Children's Hospital, Londra, 17 aprile 2018
- **G Patti.** IGF2 mutation in a 3 year-old-boy with clinical manifestations of Silver Russell Syndrome, 22nd Advanced Postgraduate Course on Growth and Growth Disorders, Stoccolma. 28 maggio-1 giugno 2018.
- **F. Napoli, F. Pani, F. Gianti, N. Di Iorgi, G. Morana, A. E. M. Allegri, H. Thiabat, G. Patti, A. Gallizia, A. Pistorio, P. Caturegli, M. Maghnie.** Diabete insipido centrale in età pediatrica: ruolo degli anticorpi anti-GH. XXII Congresso Nazionale Società Italiana di Endocrinologia Pediatrica (SIEDP), Milano 21-23 Novembre 2019
- **G. Patti, D. Tortora, M Severino, L De Mori, M. Calevo, M. Maghnie, N. Di Iorgi.** Fenotipo clinico, profilo cognitivo e studio dei volumi cerebrali attraverso RMN 3 tesla in soggetti con sindrome di Silver Russell. XXII Congresso Nazionale Società Italiana di Endocrinologia Pediatrica (SIEDP), Milano 21-23 Novembre 2019

Totale punti: 1

7	premi e riconoscimenti nazionali e internazionali per attività di ricerca	max punti 1
	<i>Premi nazionali ed internazionali per attività di ricerca congruente al SSD MED/38</i>	Punti 1

Breve descrizione sulla base dei criteri predeterminati:

Am' TA IW

La candidata è risultata vincitrice del premio miglior poster European Society of Pediatric Endocrinology (ESPE), Vienna, 19-21 settembre 2019. Titolo del Poster: Hypothalamus and Pituitary Gland Antibodies in Childhood-Onset Brain Tumors and Pituitary Dysfunction punti 1

Totale punti: 1

TOTALI PUNTI (titoli) 34

Punteggio attribuito alle pubblicazioni scientifiche (fino a un massimo di 50 punti – NUMERO MASSIMO DI PUBBLICAZIONI STABILITO NEL BANDO 12): 50

1	Pubblificazioni su riviste nazionali e internazionali	max punti 40
	<i>Originalità dei risultati e rigore metodologico espresso e congruenza al SSD di riferimento ovvero alle tematiche interdisciplinari ad esso correlate</i>	Punti 1/publicazione
	<i>Rilevanza scientifica della collocazione editoriale della pubblicazione:</i>	IF 0.5-1.9: Punti 1 per pubblicazione IF 2-3: Punti 1.5 per pubblicazione IF > 3: Punti 3 per pubblicazione
	<i>Apporto individuale del candidato (primo e ultimo nome)</i>	Punti 2/publicazione

La Commissione passa ad esaminare le 12 pubblicazioni presentate dalla candidata per il concorso.

1) Pubblicazione:

Patti G, De Mori L, Tortora D, Severino MS, Calevo M, Russo S, Napoli F, Confalonieri L, Schiavone M, Thiabat HF, Casalini E, Morana G, Rossi A, Ramenghi LA, Maghnie M, Di Iorgi N. Cognitive Profiles and Brain Volume are Affected in Patients with Silver Russell Syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2019

Breve descrizione sulla base dei criteri predeterminati:

Impact Factor = 5.605

la Commissione assegna a questo articolo, data l'originalità dei risultati ed il rigore metodologico espresso, la congruenza al SSD, il valore dell'IF, l'apporto individuale come primo nome

punti 6

2) Pubblicazione:

Patti G, Scianguetta S, Roberti D, Di Mascio A, Balsamo A, Brugnara M, Cappa M, Casale M, Cavarzere P, Cipriani S, Corbetta S, Gaudino R, Iughetti L, Martini L, Napoli F, Peri A, Salerno M, Salerno R, Passeri E, Maghnie M, Perrotta S, Di Iorgi N. Familial neurohypophyseal diabetes insipidus in 13 kindreds and 2 novel mutations in the vasopressin gene. Eur J Endocrinol. 2019

Breve descrizione sulla base dei criteri predeterminati:

Impact Factor = 5.107

la Commissione assegna a questo articolo, data l'originalità dei risultati ed il rigore metodologico espresso, la congruenza al SSD, il valore dell'IF, l'apporto individuale come primo nome

punti 6

3) Pubblicazione:

Patti G, Noli S, Capalbo D, Allegri AME, Napoli F, Cappa M, Ubertini GM, Gallizia A, Notarnicola S, Ibba A, Crocco M, Parodi S, Salerno M, Loche S, Garré ML, Tornari E, Maghnie M, Di Iorgi N. Accuracy and Limitations of the Growth Hormone (GH) Releasing Hormone-Arginine Retesting in Young Adults With Childhood-Onset GH Deficiency. Front Endocrinol (Lausanne) 2019; 10:525

Breve descrizione sulla base dei criteri predeterminati:

Impact Factor = 3.634

la Commissione assegna a questo articolo, data l'originalità dei risultati ed il rigore metodologico espresso, la congruenza al SSD, il valore dell'IF, l'apporto individuale come primo nome
punti 6

4) Pubblicazione:

Patti G, M. Giaccardi, V. Capra, F. Napoli, S. Russo, M. Maghnie, N. Di Iorgi. Clinical manifestations and metabolic profiles of seven adults with Silver Russell Syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103(6):2225- 2233

Breve descrizione sulla base dei criteri predeterminati:

Impact Factor = 5.605

la Commissione assegna a questo articolo, data l'originalità dei risultati ed il rigore metodologico espresso, la congruenza al SSD, il valore dell'IF, l'apporto individuale come primo nome
punti 6

5) Pubblicazione:

Patti G, C. Guzzetti, S. Loche, F. Napoli, N. Di Iorgi, M. Maghnie. Central Adrenal Insufficiency in Children. *Review. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2018; 32(4):425-444.

Breve descrizione sulla base dei criteri predeterminati:

Impact Factor = 3.808

la Commissione assegna a questo articolo, data l'originalità dei risultati ed il rigore metodologico espresso, la congruenza al SSD, il valore dell'IF, l'apporto individuale come primo nome
punti 6

6) Pubblicazione:

Rigoli L, Aloï C, Salina A, Di Bella C, Salzano G, Caruso R, Mazzon E, Maghnie M, Patti G, D'Annunzio G, Lombardo F. Wolfram syndrome 1 in the Italian population: genotype-phenotype correlations. *Pediatr Res.* 2019

Breve descrizione sulla base dei criteri predeterminati:

Impact Factor = 2.880

la Commissione assegna a questo articolo, data l'originalità dei risultati ed il rigore metodologico espresso, la congruenza al SSD, il valore dell'IF
punti 2.5

7) Pubblicazione:

S. Loche, N. Di Iorgi, Patti G, S. Noli, M. Giaccardi, I. Olivieri, A. Ibba, M. Maghnie. Growth Hormone Deficiency in the Transition Age. *Transition of Care: From Childhood to Adulthood in Endocrinology, Gynecology, and Diabetes. Endocr Dev. Basel, Karger, 2018; 33:46-56*

Breve descrizione sulla base dei criteri predeterminati:

Impact Factor = 1

la Commissione assegna a questo articolo, data l'originalità dei risultati ed il rigore metodologico espresso, la congruenza al SSD, il valore dell'IF
punti 2

8) Pubblicazione:

Godano E, Morana G, Di Iorgi N, Pistorio A, Allegri AEM, Napoli F, Gastaldi R, Calcagno A, Patti G, Gallizia A, Notarnicola S, Giaccardi M, Noli S, Severino M, Tortora D, Rossi A, Maghnie M. Role of MRI T2-DRIVE in the Assessment of Pituitary Stalk Abnormalities without Gadolinium in Pituitary Diseases. *Eur J Endocrinol.* 2018; 178(6):613-622

Breve descrizione sulla base dei criteri predeterminati:

Impact Factor = 5.107

la Commissione assegna a questo articolo, data l'originalità dei risultati ed il rigore metodologico espresso, la congruenza al SSD, il valore dell'IF
punti 4

Handwritten signature and initials in black ink, appearing to be 'C. am', 'TA', and 'lw'.

9) *Pubblicazione:*

Di Iorgi N, Maruca K, Patti G, Mora S. Update on bone density measurements and their interpretation in children and adolescents. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2018 Review. 32(4):477-498

Breve descrizione sulla base dei criteri predeterminati:

Impact Factor = 3.808

la Commissione assegna a questo articolo, data l'originalità dei risultati ed il rigore metodologico espresso, la congruenza al SSD, il valore dell'IF

punti 4

10) *Pubblicazione:*

Di Iorgi N, Morana G, Allegri AE, Napoli F, Gastaldi R, Calcagno A, Patti G, Loche S, Maghnie M. Classical and non-classical causes of GH deficiency in the paediatric age. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2016;30(6):705-736

Breve descrizione sulla base dei criteri predeterminati:

Impact Factor = 3.808

la Commissione assegna a questo articolo, data l'originalità dei risultati ed il rigore metodologico espresso, la congruenza al SSD, il valore dell'IF

punti 4

11) *Pubblicazione:*

Minute M., Patti G., Tornese G., Faleschini E, Zuiani C, Ventura A.. Sirolimus therapy in congenital hyperinsulinism: a successful experience beyond the infancy. *Pediatrics.* 2015; 136(5):e1373-6

Breve descrizione sulla base dei criteri predeterminati:

Impact Factor = 5.401

la Commissione assegna a questo articolo, data l'originalità dei risultati ed il rigore metodologico espresso, la congruenza al SSD, il valore dell'IF

punti 4

12) *Pubblicazione:*

Patti G, S. Naviglio, M. Pennesi, M. Gregori, V. Moressa, A. Ventura. Normal voiding does not exclude posterior urethral valves. *Arch Dis Child.* 2013; 98(8):634

Breve descrizione sulla base dei criteri predeterminati:

Impact Factor = 3.158

la Commissione assegna a questo articolo, data l'originalità dei risultati ed il rigore metodologico espresso, la congruenza al SSD, il valore dell'IF, l'apporto individuale come primo nome

punti 6

per un totale di punti 40*

* poiché il punteggio massimo attribuibile alle pubblicazioni su riviste nazionali e internazionali è fissato a punti 40, in considerazione che la candidata ha ottenuto punti 56.5, la Commissione assegna alla produzione scientifica punti 40.

2	Qualità della produzione scientifica nel suo complesso (valutazione collegiale della commissione totale su dati ricavati da SCOPUS)			max punti 10	
	<i>H-Index</i>	Punti 1	Punti 3		Punti 5
		Per valore ≥ 1 e < 2	per valore ≥ 2 e < 3		per valore ≥ 3
	<i>Pubblicazioni monografiche (es. tesi di Dottorato, libri, capitoli di libro)</i>			Punti 2 per tesi Dottorato Punti 1 per ogni pubblicazione monografica	

- H-Index = 4

punti 5

- Tesi di Dottorato di ricerca in Scienze pediatriche - Curriculum Endocrinologia e Diabetologia dal titolo: "Sindrome di Silver Russell. Correlazione genotipo-fenotipo e SNC" punti 2

cau *FA* *IW* ⁸

- Monografia dal titolo: "Pediatria facile e difficile attraverso i casi". Editions EdiSES, Napoli, 2012. A cura degli Specializzandi in Pediatria di Trieste

Sulla base dei criteri predeterminati vengono assegnati punti 1

- Monografia dal titolo: "Bambini con altri nomi". Medico e Bambino 2015. A cura degli Specializzandi in Pediatria di Trieste

Sulla base dei criteri predeterminati vengono assegnati punti 1

per un totale di punti 9

TOTALI PUNTI (produzione scientifica) 49

TOTALI PUNTI (titoli + produzione scientifica) 34 + 49 = 83

Al termine della discussione pubblica dei titoli e della produzione scientifica la Commissione ha accertato l'adeguata conoscenza della lingua inglese, così come previsto nel bando, mediante lettura e traduzione di un testo scientifico attinente (v. allegato) e ha espresso il giudizio di OTTIMO.

aw *TA* *lw*

Somatic *GPR101* Duplication Causing X-Linked Acrogigantism (XLAG)—Diagnosis and Management

Celia Rodd, Maude Millette, Donato Iacovazzo, Craig E. Stiles, Sayka Barry, Jane Evanson, Steffen Albrecht, Richard Caswell, Benjamin Bunce, Sian Jose, Jacqueline Trouillas, Federico Roncaroli, Julian Sampson, Sian Ellard, and Márta Korbonits

Pediatrics and Child Health (C.R.), University of Manitoba, Winnipeg MB R3E 0Z2, Canada; Department of Pediatrics (M.M.), Centre mère-enfant Soleil, Centre Hospitalier de l'Université de Québec, QC G1V 4G2, Canada; Endocrinology (D.I., C.E.S., S.B., J.E., M.K.), Barts and the London School of Medicine, Queen Mary University of London, London EC1M 6BQ, United Kingdom; Department of Pathology (S.A.), McGill University, Montreal QC H4A 2J1, Canada; Molecular Genetics (R.C., B.B., S.E.), University of Exeter, Exeter EX4 4SB, United Kingdom; Institute of Medical Genetics (S.J., J.S.), School of Medicine, Cardiff University, Cardiff CF10 3XQ, United Kingdom; Centre de Pathologie Est (J.T.), Hospices Civils de Lyon, University of Lyon, 69622 Lyon, France; and Neuropathology (F.R.), University of Manchester, Manchester M13 9PL, United Kingdom

Context: Recent reports have proposed that sporadic or familial germline Xq26.3 microduplications involving the *GPR101* gene are associated with early-onset X-linked acrogigantism (XLAG) with a female preponderance.

Case Description: A 4-year-old boy presented with rapid growth over the previous 2 years. He complained of sporadic headaches and had coarse facial features. His height Z-score was +4.89, and weight Z-score was +5.57. Laboratory testing revealed elevated serum prolactin (185 $\mu\text{g/L}$; normal, <18 $\mu\text{g/L}$), IGF-1 (745 $\mu\text{g/L}$; normal, 64–369 $\mu\text{g/L}$), and fasting GH > 35.0 $\mu\text{g/L}$. Magnetic resonance imaging demonstrated a homogeneous bulky pituitary gland (18 × 15 × 13 mm) without obvious adenoma. A pituitary biopsy showed hyperplastic pituitary tissue with enlarged cords of GH and prolactin cells. Germline *PRKAR1A*, *MEN1*, *AIP*, *DICER1*, *CDKN1B*, and somatic *GNAS* mutations were negative. Medical management was challenging until institution of continuous sc infusion of short-acting octreotide combined with sc pegvisomant and oral cabergoline. The patient remains well controlled with minimal side effects 7 years after presentation. His phenotype suggested XLAG, but his peripheral leukocyte-, saliva-, and buccal cell-derived DNA tested negative for microduplication in Xq26.3 or *GPR101*. However, DNA isolated from the pituitary tissue and forearm skin showed duplicated dosage of *GPR101*, suggesting that he is mosaic for this genetic abnormality.

Conclusions: Our patient is the first to be described with somatic microduplication leading to typical XLAG phenotype. This patient demonstrates that a negative test for Xq26.3 microduplication or *GPR101* duplication on peripheral blood DNA does not exclude the diagnosis of XLAG because it can result from a mosaic mutation affecting the pituitary. (*J Clin Endocrinol Metab* 101: 1927–1930, 2016)

X-linked acrogigantism (XLAG) is a recently described clinical syndrome of early-onset gigantism with typical onset in the first few months of life and more often

affecting females (1–3). The disease is associated with microduplications at Xq26.3 involving the *GPR101* gene, which encodes a G protein-coupled orphan receptor.

ISSN Print 0021-972X ISSN Online 1945-7197
Printed in USA

This article has been published under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC-BY; <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited. Copyright for this article is retained by the author(s).

Received December 28, 2015. Accepted March 10, 2016.
First Published Online March 16, 2016

Abbreviations: PRL, prolactin; XLAG, X-linked acrogigantism.

Most of the patients present with a GH and prolactin (PRL)-secreting pituitary adenoma or less commonly GH and PRL cell hyperplasia. The vast majority of the previously described patients required extensive anterior pituitary resection or radiotherapy, resulting in hypopituitarism to control exuberant hormone secretion and growth velocity, because medical management with somatostatin analogs has not been sufficient (3).

Case Report and Methods

A 4-year and 8-month-old Caucasian boy presented to the Montreal Children’s Hospital with rapid growth over the preceding 2 years. Born at term with a weight of 4.7 kg

(>95th percentile), he had grown steadily along the 90th percentile for length up to 24 months of age and was above the median for weight and head circumference. He had undergone a tonsillectomy and adenoidectomy at the age of 3 years and 10 months. He complained of intermittent headaches over the preceding 8 months, was otherwise asymptomatic, and took no medications. His family history was unremarkable for any endocrinopathies; his mid-parental height was 174.5 cm. On examination, he appeared older than his stated age, was prepubertal, and had coarse facial features, which had developed over the previous 3 years. His height was 129.7 cm ($Z = +4.89$), and his weight was 35.5 kg ($Z = +5.57$) (WHO Growth Charts for Canada; Ref. 4) (Figure 1A).

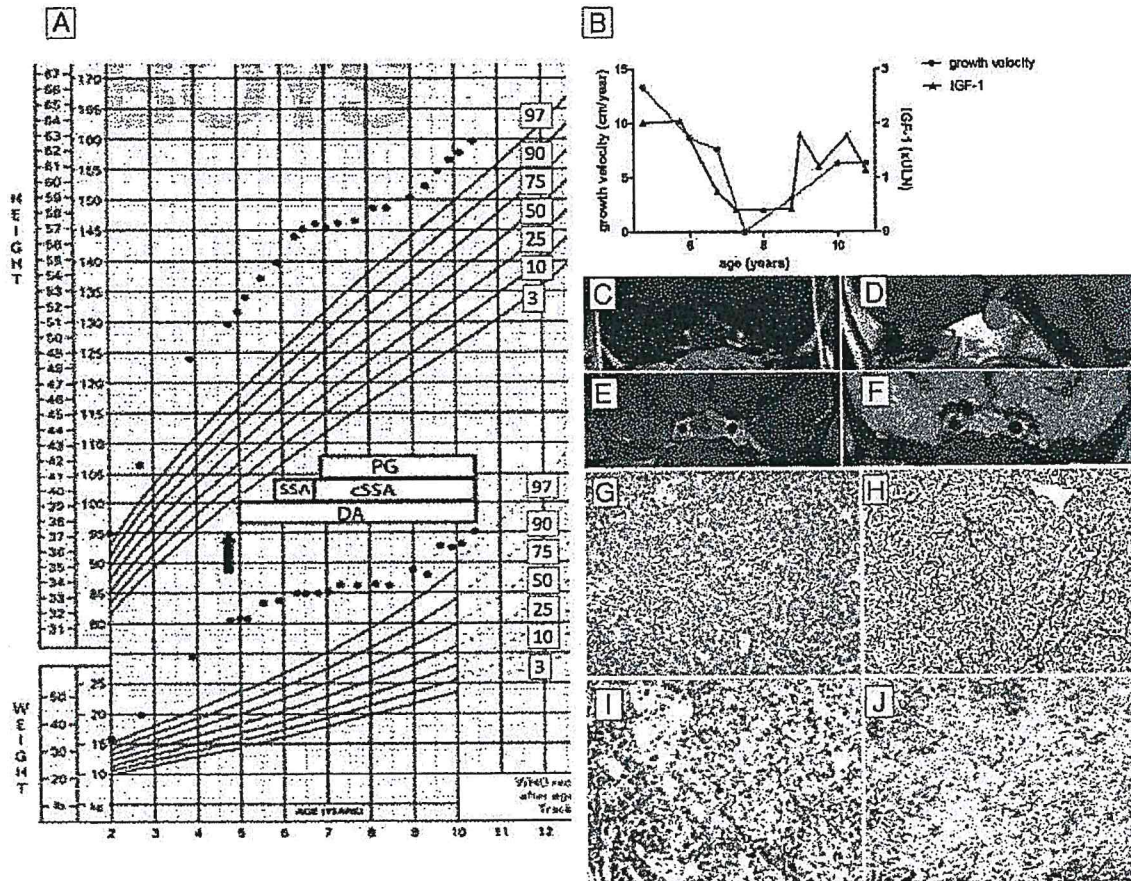


Figure 1. A, Growth chart before and after surgical and medical interventions. Treatment strategies are indicated as follows: arrow, diagnosis and surgery; DA, dopamine agonist (initially bromocriptine then followed by cabergoline); SSA, somatostatin analog (initially Sandostatin LAR and Somatuline Autogel, then continuous sc infusion [cSSA] administered at 120–320 µg/d dose); and PG, pegvisomant dose, 30–105 mg/wk. B, Growth velocity in centimeters per year (left y-axis, circles) and IGF-1 concentrations (right y-axis, triangles; fold above 95% upper reference limit for age). C–F, Magnetic resonance imaging of the pituitary gland, coronal (C) and sagittal (D) view before surgery, and 5 weeks (E) and 24 months (F) after surgery. G and H, Histological examination of the pituitary tissue demonstrates normal architecture of the gland with preservation of the reticulin network but markedly enlarged cell cords, suggesting diffuse hyperplasia: hematoxylin-eosin staining, $\times 10$ (G); and Gömöri’s reticulin stain, $\times 10$ (H). I and J, The gland shows an increase in GH-positive (immunoperoxidase, $\times 10$; I) and PRL-positive cells (immunoperoxidase, $\times 10$; J).

Handwritten signature: sm TA lw

Laboratory investigations revealed elevated serum concentrations of PRL (185 $\mu\text{g/L}$; normal, <18 $\mu\text{g/L}$ [8043 pmol/L; normal, <788 pmol/L]; Access II; Beckman Coulter), IGF-1 (74.5 $\mu\text{g/L}$; normal for age, 6.4–36.9 $\mu\text{g/L}$ [9.78 nmol/L, 0.8–4.8]; Immulite), and a fasting GH of >35.0 $\mu\text{g/L}$ (Access II; Beckman Coulter) (Figure 1B). GH suppressed only to 29.0 $\mu\text{g/L}$ after standard oral glucose load (normal, <1.0). His clinical and biochemical diagnosis was pituitary gigantism with hyperprolactinemia. Magnetic resonance imaging demonstrated a homogeneous sellar mass measuring 18 \times 15 \times 13 mm with mild suprasellar extension without optic chiasm or cavernous sinus invasion (Figure 1, C and D). Surgical debulking was performed via transfrontal craniotomy. Histological examination of the tissue confirmed the absence of adenoma and demonstrated a hyperplastic pituitary with enlarged cords of GH and PRL cells (Figure 1, G–J). Cells with ultrastructural features resembling mammosomatotrophs were also identified. Genetic analysis was negative for germline *AIP*, *PRKARIA*, *DICER1*, *MEN1*, and *CDKN1B* mutations and for *GNAS* mutations in both leukocyte and pituitary tissue-derived DNA. Plasma GHRH (Inter Science Institute) levels were normal on two separate samples. His bone age was 5 years.

Postoperatively, his hormone levels remained elevated; the hyperplastic tissue re-expanded rapidly in the fossa (Figure 1, E and F), and his growth continued at an accelerated pace (Figure 1, A and B). His management was challenging. Dopamine agonists proved unsuccessful in suppressing GH hypersecretion; bromocriptine was initiated for the first 3 months but was later replaced with cabergoline (0.25–0.5 mg/wk) to control PRL levels. Long-acting somatostatin analog therapy induced a slight drop in GH but not in IGF-1 levels. Because the patient refused monthly injections (initially Sandostatin LAR and then Somatuline Autogel), after about 9 months, treatment was switched to continuous sc infusion of short-acting octreotide (5) at doses ranging from 120–320 $\mu\text{g/d}$. The combination of somatostatin analog and cabergoline was insufficient to normalize GH or IGF-1 levels. The addition of the GH receptor antagonist pegvisomant (30–105 mg/wk) normalized IGF-1 and induced a plateau in his growth; the pituitary volume remained stable with this treatment combination (Figure 1F). Around the age of 7.5 years, the parents wished to reduce the dose of pegvisomant and short-acting octreotide therapy to allow controlled growth. They felt that he was destined to be a tall boy; thereafter his growth followed parallel to the 97th height percentile (Figure 1A), and his IGF-1 remained within the normal range.

Currently, at the age of 11 years, he remains well; his growth velocity is normal. He is on oral cabergoline 125

μg thrice weekly, short-acting sc octreotide 222 $\mu\text{g}/24$ h, and sc pegvisomant 20 mg twice weekly.

After the recent description of germline Xq26.3 microduplication in young children with acrogigantism (1), likely due to the duplicated *GPR101* gene within this region, we tested the patient's leukocyte-, saliva-, and buccal cell-derived DNA using a comparative genomic hybridization array (BlueGnome CytoChip ISCA 8 \times 60k v2.0; Illumina) and copy number variation droplet digital PCR for *GPR101* (Taqman assays Hs01818174_cn and Hs01730605_cn; Life Technologies) without evidence of Xq26.3 microduplications or *GPR101* duplication, although his clinical phenotype was identical to the previously published patients. We therefore tested DNA isolated from the hyperplastic pituitary tissue and found duplicated dosage of *GPR101* (Figure 2). DNA extracted from a forearm skin biopsy also showed the microduplication, suggesting that he is mosaic for this mutation.

Ethics approval was granted from the Montreal Children's Hospital Research Ethics Board. Informed consent was obtained for all genetic analyses from the parents of this boy and for publication of this case report.

Discussion

XLAG often manifests in the first year of life and is more prevalent in girls. Unlike our case, all previously reported patients have had either sporadic or familial germline Xq26.3 microduplications allowing a definitive diagnosis on leukocyte-derived DNA. Because our case presented with a typical phenotype, we tested the pituitary tissue sample, and this showed *GPR101* microduplication. One of the four different genomic DNA samples we tested from various tissues also showed *GPR101* duplication, suggest-

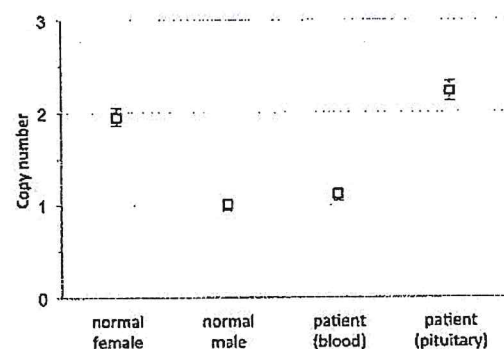


Figure 2. *GPR101* copy number as measured with copy number variation droplet digital PCR (assay id Hs01818174_cn, Life Technologies), showing two copies of *GPR101* for normal female control, one copy for normal male control, one copy for the patient's blood-derived DNA, and two copies for the patient's pituitary tissue-derived DNA. Vertical bars show 95% Poisson confidence limits.

Handwritten signatures: su, RA, JW

ing that this patient has somatic mosaicism as a result of a postzygotic mutation. No cases of somatic mosaicism have been described previously in patients with XLAG syndrome.

Treatment of XLAG is challenging. Previously described cases treated with surgery followed by medical treatment and/or radiotherapy have often developed hypopituitarism and central diabetes insipidus (1–3, 6). Management of our patient with cabergoline, continuous sc infusion of short-acting somatostatin analog, and pegvisomant proved successful in controlling growth without hypopituitarism or other significant side effects.

Conclusion

This is the first report on a patient with documented somatic *GPR101* duplication leading to XLAG. The case is instructive because it: 1) demonstrates that a negative genetic test for Xq26.3 microduplication or *GPR101* duplication on peripheral blood DNA does not exclude the diagnosis of XLAG because it can result from a somatic mutation affecting the pituitary and possibly other tissues as a result of somatic mosaicism; and 2) proposes an effective combination and route of medical treatment for this condition that can be acceptable for young children.

Acknowledgments

We are grateful to Prof Kalman Kovacs, Toronto, Canada, for advice on the pathology findings, and to Prof Michael Besser, London, UK, for management of the case.

Address all correspondence and requests for reprints to: Prof. Márta Korbonits, Department of Endocrinology, Barts and the London School of Medicine and Dentistry, Charterhouse Square, London EC1M 6BQ, United Kingdom. E-mail: m.korbonits@qmul.ac.uk.

Grant support from the National Institutes of Health Research (NIHR), Wales Gene Park, and Pfizer Ltd is gratefully acknowledged. C.E.S. is supported by a Wellcome Clinical Training Fellowship. S.E. is a Wellcome Trust Senior Investigator.

C.R., M.M., and M.K. cared for the patient. S.A., J.T., and F.R. made the histological diagnosis. All other authors were involved in the genetic testing; all authors contributed to the writing of the manuscript.

Disclosure Summary: M.K. is a member of the Scientific Advisory Board of Pfizer. None of the other authors report any conflict of interest.

References

1. Trivellin G, Daly AF, Faucz FR, et al. Gigantism and acromegaly due to Xq26 microduplications and *GPR101* mutation. *N Engl J Med*. 2014;371:2363–2374.
2. Beckers A, Lodish MB, Trivellin G, et al. X-linked acrogigantism syndrome: clinical profile and therapeutic responses. *Endocr Relat Cancer*. 2015;22:353–367.
3. Rostomyan L, Daly AF, Petrossians P, et al. Clinical and genetic characterization of pituitary gigantism: an international collaborative study in 208 patients. *Endocr Relat Cancer*. 2015;22:745–757.
4. Canadian Paediatric Society. WHO Growth Charts. Promoting optimal monitoring of child growth in Canada: using the WHO growth charts. <http://www.cps.ca/tools-outils/who-growth-charts>. Accessed December 27, 2015.
5. Näntö-Salonen K, Koskinen P, Sonninen P, Toppari J. Suppression of GH secretion in pituitary gigantism by continuous subcutaneous octreotide infusion in a pubertal boy. *Acta Paediatr*. 1999;88:29–33.
6. Naves LA, Daly AF, Dias LA, et al. Aggressive tumor growth and clinical evolution in a patient with X-linked acro-gigantism syndrome. *Endocrine*. 2016;51:236–244.