



Volume 20 - Numero 5  
Maggio 2007  
ISSN 0394-9303

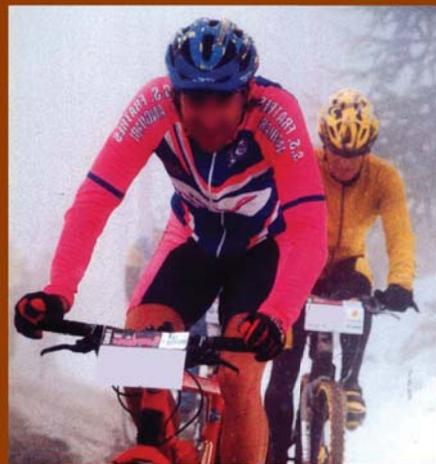
# Notiziario

dell'Istituto Superiore di Sanità

**Ruolo degli autoanticorpi nelle malattie autoimmuni: anticorpi specifici per l'endotelio e disfunzione endoteliale**

**La Giornata Mondiale dell'Acqua**

**La tutela della salute nelle attività sportive e la lotta contro il doping**



Poste Italiane S.p.A. - Spedizione in abbonamento postale 70% DC Lazio - Roma

**Inserito BEN**  
**Bollettino Epidemiologico Nazionale**

**Esposizioni a paracetamolo esaminate dal Centro Antiveneni di Milano nei mesi di gennaio e febbraio 2007**

**Una famiglia con casi sospetti di botulismo: l'indagine condotta dalla ASL di Olbia, dicembre 2006**

[www.iss.it](http://www.iss.it)

## SOMMARIO

### Gli articoli

Ruolo degli autoanticorpi nelle malattie autoimmuni: anticorpi specifici per l'endotelio e disfunzione endoteliale .....	3
La Giornata Mondiale dell'Acqua: fronteggiare la scarsità d'acqua .....	11
La tutela della salute nelle attività sportive e la lotta contro il doping ...	15

### Le rubriche

Visto... si stampi .....	8
Nello specchio della stampa. Se il cuore si ammala, la medicina è nel DNA .....	10

### Bollettino Epidemiologico Nazionale (Insero BEN)

Esposizioni a paracetamolo esaminate dal Centro Antiveleni di Milano nei mesi di gennaio e febbraio 2007.....	i
Una famiglia con casi sospetti di botulismo: l'indagine condotta dalla ASL di Olbia, dicembre 2006.....	iii

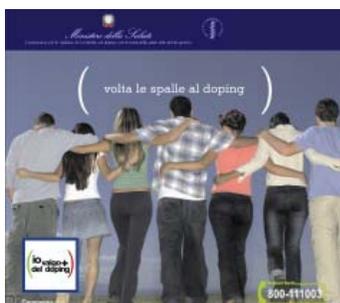


È in corso uno studio  
sull'identificazione  
di autoantigeni endoteliali  
in malattie autoimmuni

pag. 3

Sono presentati i dati relativi  
all'utilizzo delle riserve idriche in Italia  
e le misure per il risparmio idrico

pag. 11



Il IV Convegno nazionale  
sulla lotta contro il doping  
ha presentato i risultati  
ottenuti attraverso  
i controlli e le attività  
di ricerca svolte e in corso

pag. 15

## L'Istituto Superiore di Sanità

è il principale ente di ricerca italiano  
per la tutela della salute pubblica.

È organo tecnico-scientifico  
del Servizio Sanitario Nazionale  
e svolge attività di ricerca, sperimentazione,  
controllo, consulenza, documentazione  
e formazione in materia di salute pubblica.  
L'organizzazione tecnico-scientifica  
dell'Istituto si articola in Dipartimenti,  
Centri nazionali e Servizi tecnico-scientifici

### Dipartimenti

- Ambiente e Connessa Prevenzione Primaria
- Biologia Cellulare e Neuroscienze
- Ematologia, Oncologia e Medicina Molecolare
- Farmaco
- Malattie Infettive, Parassitarie  
ed Immunomediate
- Sanità Alimentare ed Animale
- Tecnologie e Salute

### Centri nazionali

- AIDS per la Patogenesi e Vaccini  
contro HIV/AIDS
- Epidemiologia, Sorveglianza  
e Promozione della Salute
- Qualità degli Alimenti e Rischi Alimentari
- Trapianti

### Servizi tecnico-scientifici

- Servizio Biologico e per la Gestione  
della Sperimentazione Animale
- Servizio Informatico, Documentazione,  
Biblioteca ed Attività Editoriali

*Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità  
e Direttore responsabile: Enrico Garaci*

*Redattore capo: Paola De Castro*

*Redazione: Anna Maria Rossi, Giovanna Morini*

*Progetto grafico: Alessandro Spurio*

*Impaginazione e grafici: Giovanna Morini*

*Fotografia: Antonio Sesta*

*Distribuzione: Patrizia Mochi, Sara Modigliani*

La responsabilità dei dati scientifici  
e tecnici è dei singoli autori.

*Redazione del Notiziario*

*Settore Attività Editoriali*

*Istituto Superiore di Sanità*

*Viale Regina Elena, 299 - 00161 Roma*

*Tel: +39-0649902260-2427*

*Fax +39-0649902253*

*e-mail: pubblicazioni@iss.it*

Iscritto al n. 475/88 del 16 settembre 1988.

Registro Stampa Tribunale di Roma

© Istituto Superiore di Sanità 2007

Numero chiuso in redazione il 30 maggio 2007  
Stampa: Tipografia Facciotti s.r.l. Roma

## RUOLO DEGLI AUTOANTICORPI NELLE MALATTIE AUTOIMMUNI: ANTICORPI SPECIFICI PER L'ENDOTELIO E DISFUNZIONE ENDOTELIALE



Paola Margutti, Federica Delunardo ed Elena Ortona  
Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate, ISS

**RIASSUNTO** - Le malattie autoimmuni sono in netto aumento statistico e sono caratterizzate da sintomi importanti e spesso molto gravi. La presenza di autoanticorpi specifici per gli antigeni propri dell'organismo è un aspetto comune delle malattie autoimmuni. Gli anticorpi anti-cellule endoteliali (Anti-Endothelial Cell Antibodies-AECA) sono un gruppo eterogeneo di anticorpi presenti in diverse malattie caratterizzate da disfunzione endoteliale immunomediata. Nel Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) è in corso un progetto di ricerca che ha come obiettivo l'identificazione di autoantigeni endoteliali e lo studio del ruolo potenziale degli autoanticorpi specifici come marcatori diagnostici e prognostici di danno endoteliale.

**Parole chiave:** autoimmunità, autoanticorpi, anticorpi anti-cellule endoteliali

**SUMMARY** (*Role of autoantibodies in autoimmune diseases: Anti-Endothelial Cell Antibodies (AECA) and endothelial dysfunction*) - Autoimmune diseases are a major threat to health and can strike any part of the body. A common feature of autoimmune diseases are autoantibodies that attack body components called self antigens. Anti-Endothelial Cell Antibodies are a heterogeneous group of antibodies detected in a variety of diseases which share vessel wall damage. In the Department of Infectious, Parasitic and Immune-mediated Diseases of Istituto Superiore di Sanità research is in progress to identify endothelial autoantigens and to provide new insights into the role of specific autoantibodies as diagnostic and prognostic markers of endothelial dysfunction.

**Key words:** autoimmunity, autoantibodies, Anti-Endothelial Cell Antibodies

[elena.ortona@iss.it](mailto:elena.ortona@iss.it)

Il sistema immunitario ha il compito preciso di difendere l'organismo dalle infezioni, da organismi o sostanze estranee e dannose e da cellule tumorali. Tuttavia, in determinate situazioni il sistema immunitario attacca componenti propri dell'organismo. Questo autoriconoscimento o autoimmunità può essere fisiologico, svolgendo un ruolo essenziale nell'omeostasi dell'immunità, nel controllo delle risposte immunitarie e nella distruzione di cellule danneggiate o imperfette oppure può essere privo di un rilevante significato patogenetico quando si sviluppa in forma transitoria a seguito di un danno tissutale. La denominazione di malattia autoimmune riguarda solo quei casi in cui le alterazioni strutturali e funzionali sono causate direttamente da risposte immunitarie rivolte verso costituenti propri dell'organismo.

È stato stimato che circa il 5-10% della popolazione è colpita da malattie autoimmuni. Tali patologie insorgono a causa di un'alterazione dei meccanismi che normalmente impediscono al sistema immunitario di rivoltarsi contro il proprio organismo (tolleranza al *self*). La perdita della tolleranza può derivare da un'anomala selezione o regolazione dei linfociti diretti verso autoantigeni, o da alterazioni nel modo in cui gli autoantigeni vengono presentati. Oltre a questi meccanismi immunologici altri fattori concorrono all'insorgenza delle malattie autoimmuni (Tabella 1).

In particolare, per quanto riguarda i fattori ambientali è stato evidenziato che un agente esterno (ad esempio, un agente infettivo o una sostanza chimica) può scatenare una malattia autoimmune in individui geneticamente predisposti mediante vari meccanismi tra cui la ►

**Tabella 1** - Rottura della tolleranza immunitaria: geni multifattoriale

Fattori genetici	Fattori ormonali	Fattori ambientali	Fattori immunologici
Familiarità; associazione con aplotipi HLA	Influenza degli ormoni sul sistema immunitario	Mimetismo molecolare; modificazione di antigeni <i>self</i>	Rilascio di antigeni sequestrati

cross-reattività tra antigeni dell'agente infettivo e del *self* (mimetismo molecolare) o modificazione degli antigeni *self*.

### Classificazione delle malattie autoimmuni

Nel 1957 sono stati stabiliti i criteri di definizione delle malattie autoimmuni, rivisti poi nel 1993 (1) (Tabella 2).

I criteri minori vengono applicati per poter ipotizzare che una malattia a eziologia sconosciuta possa avere un'origine autoimmune. Per accertare l'eziologia autoimmune devono essere rispettati almeno due criteri maggiori. Applicando questi criteri, diverse patologie a eziologia sconosciuta sono state definite autoimmuni e a tutt'oggi le malattie con genesi autoimmune accertata sono circa ottanta. La classificazione tradizionale delle malattie autoimmuni prevede la suddivisione in tre gruppi sulla base dell'organo-specificità. Questa classificazione è stata formulata inizialmente da Roitt e Doniach nel 1969 e distingue le malattie autoimmuni in organo-specifiche, non-organo-specifiche e intermedie. Le forme organo-specifiche sono caratterizzate da risposte autoimmuni rivolte verso antigeni di singoli organi e da alterazioni, organiche o funzionali, limitate

agli organi bersaglio (ad esempio, tiroidite di Hashimoto, gastrite atrofica tipo A). Le forme non organo-specifiche sono caratterizzate dalla perdita di tolleranza nei confronti di costituenti diffusamente distribuiti, con lesioni anatomo-patologiche estese a diversi organi e apparati (ad esempio, lupus eritematoso sistemico, sclerodermia, artrite reumatoide). Nelle forme intermedie coesistono risposte e relative lesioni, sia organo che non organo-specifiche (ad esempio, sindrome di Goodpasture, pemfigo, pemfigoide) (Tabella 3).

Recentemente è stato ipotizzato che alcuni disordini psichiatrici e, in particolare, la schizofrenia possano avere un'origine autoimmune (2). Infatti la schizofrenia soddisfa tre dei criteri minori per la definizione di malattie autoimmuni quali la familiarità, l'iperammaglobulinemia e l'associazione con altre malattie autoimmuni (lupus eritematoso sistemico).

### Autoanticorpi

Le malattie autoimmuni sono associate alla presenza di autoanticorpi circolanti la cui rilevazione ha sempre una valenza diagnostica. In generale, gli autoanticorpi possono distinguersi in autoanticorpi naturali e autoanticorpi associati alla malattia autoimmune.

**Tabella 2** - Criteri per la definizione di malattie autoimmuni

Criteri maggiori	Criteri minori
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Presenza di infiltrati linfocitari localizzati nell'organo bersaglio o diffusi a livello dei diversi apparati</li> <li>● Presenza di autoanticorpi e/o linfociti autoreattivi circolanti e/o localizzati a livello dell'organo bersaglio</li> <li>● Possibilità di identificare e isolare autoantigeni implicati nella reazione autoimmune</li> <li>● Possibilità di riprodurre nell'animale la malattia, inoculando gli autoantigeni specifici</li> <li>● Possibilità di trasferire passivamente la malattia mediante trasporto passivo di siero o di linfociti</li> <li>● Efficacia della terapia immunosoppressiva</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Familiarità</li> <li>● Associazione con aplotipi HLA</li> <li>● Sesso femminile</li> <li>● Iperammaglobulinemia</li> <li>● Processo morboso caratterizzato da esacerbazioni e remissioni</li> <li>● Associazioni con altre malattie autoimmuni</li> </ul>

**Tabella 3** - Classificazione tradizionale delle malattie autoimmuni

Forme organo-specifiche	Forme non organo-specifiche*	Forme varie
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Prevalentemente tiroide (ad esempio, tiroidite di Hashimoto)</li> <li>● Stomaco (ad esempio, anemia perniciosa, gastrite cronica)</li> <li>● Pancreas (ad esempio, diabete mellito I)</li> <li>● Surreni (ad esempio, Morbo di Addison)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● In giunture (ad esempio, artrite reumatoide)</li> <li>● Reni (ad esempio, lupus eritematoso sistemico)</li> <li>● Derma (ad esempio, sclerodermia)</li> <li>● Muscoli (ad esempio, dermatomiosite)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Sindrome di Goodpasture</li> <li>● Miastenia gravis</li> <li>● Pseudoparalitica</li> <li>● Pemphigus vulgaris</li> <li>● Pemphigoide bulbosa</li> <li>● Oftalmia simpatica</li> <li>● Uveite facogena</li> <li>● Anemia emolitica autoimmune</li> <li>● Morbo di Werlhof</li> <li>● Cirrosi biliare primaria</li> <li>● Epatite cronica aggressiva</li> <li>● Colite ulcerosa</li> <li>● Sindrome di Sjögren</li> <li>● Sclerosi multipla</li> </ul>

(\*) Forme con reazioni immunitarie contro autoantigeni di diversi tessuti e deposito sistemico di complessi autoimmunitari

### Autoanticorpi naturali

Gli autoanticorpi naturali sono presenti in tutti gli individui sani, apparentemente in assenza di uno stimolo antigenico. Essi hanno la capacità di legarsi sia ad antigeni *self* che ad antigeni estranei, infatti una delle loro principali funzioni è quella di difesa contro gli agenti infettivi. Gli autoantigeni verso cui tali autoanticorpi sono diretti sono sia ubiquitari che organo specifici, circolanti, intra-cellulari o extra-cellulari. Gli autoanticorpi naturali sono presenti a basse concentrazioni nel siero dei soggetti sani, sono di isotipo IgM, IgG ed IgA e hanno una bassa affinità per l'antigene. Il repertorio degli autoanticorpi naturali è ristretto poiché essi sono diretti verso un limitato set di antigeni *self*, comune in tutti gli individui indipendentemente dall'età e dal sesso. Gli autoanticorpi naturali si sono conservati nel corso dell'evoluzione e ciò suggerisce che essi possano modulare molte funzioni fisiologiche dell'organismo (Tabella 4).

**Tabella 4** - Funzioni degli autoanticorpi naturali

Difesa contro gli agenti patogeni
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Clearance di cellule senescenti</li> <li>● Sorveglianza anti-tumorale</li> <li>● Attività anti-infiammatoria dell'endotelio</li> <li>● Selezione del repertorio immunitario e omeostasi dell'autoreattività</li> <li>● Mediatori del processo di rimielinizzazione nel sistema nervoso centrale</li> </ul>

Tra le varie funzioni accertate, l'attività anti-infiammatoria è una delle più importanti dal punto di vista terapeutico, ed è uno degli effetti della somministrazione sistemica di immunoglobuline intravena (IVIg) nei pazienti con malattie autoimmuni.

### Autoanticorpi associati alle malattie autoimmuni

Gli autoanticorpi associati alle malattie autoimmuni, a differenza di quelli naturali, sono presenti nel siero dei pazienti a elevata concentrazione, sono soprattutto di isotipo IgG, presentano un'elevata affinità per l'antigene e sono oligoreattivi. In base a dati clinici e sperimentali, gli autoanticorpi associati alle malattie autoimmuni possono essere suddivisi in patogenetici, non patogenetici ed epifenomeni. Gli autoanticorpi si definiscono patogenetici quando correlano significativamente con la malattia e il suo andamento clinico e sono in grado di indurre la malattia stessa in modelli animali. Si definiscono invece non patogenetici quando correlano significativamente con la malattia, ma non con il suo andamento clinico e non sono in grado di indurre la malattia in modelli animali. Infine, gli autoanticorpi si definiscono epifenomeni quando si formano transitoriamente come conseguenza di danno tissutale.

Gli antigeni verso cui sono diretti gli autoanticorpi patogenetici possono essere componenti di membrana, intracellulari o circolanti (3). Gli antigeni intracellulari in determinate situazioni pos- ►

sono traslocare in membrana mentre gli antigeni circolanti possono aderire sulla superficie delle cellule rendendosi quindi disponibili al legame con gli autoanticorpi a essi specifici. Gli autoanticorpi patogenetici, cioè quelli con azione lesiva, inducono alterazione funzionale della cellula o danno tissutale mediante fagocitosi/citolisi delle cellule bersaglio o formazione di immunocomplessi. In diverse malattie autoimmuni è stata dimostrata la presenza di autoanticorpi specifici per recettori di membrana, che possono interferire in diversi modi sulle funzioni di tali recettori. Possono infatti modulare l'espressione del recettore bersaglio, inibire la sua attività bloccando il legame con il suo ligando fisiologico o indurre la sua attivazione mimando l'azione del suo ligando. Ad esempio, nella malattia di Graves gli autoanticorpi contro il recettore per l'ormone tireotropo sulle cellule tiroidee stimolano la produzione in eccesso di ormone tiroideo, mentre nella miastenia gravis autoanticorpi contro la catena del recettore per l'acetilcolina nelle giunzioni neuromuscolari bloccano la trasmissione neuromuscolare.

#### Autoanticorpi anti-cellule endoteliali

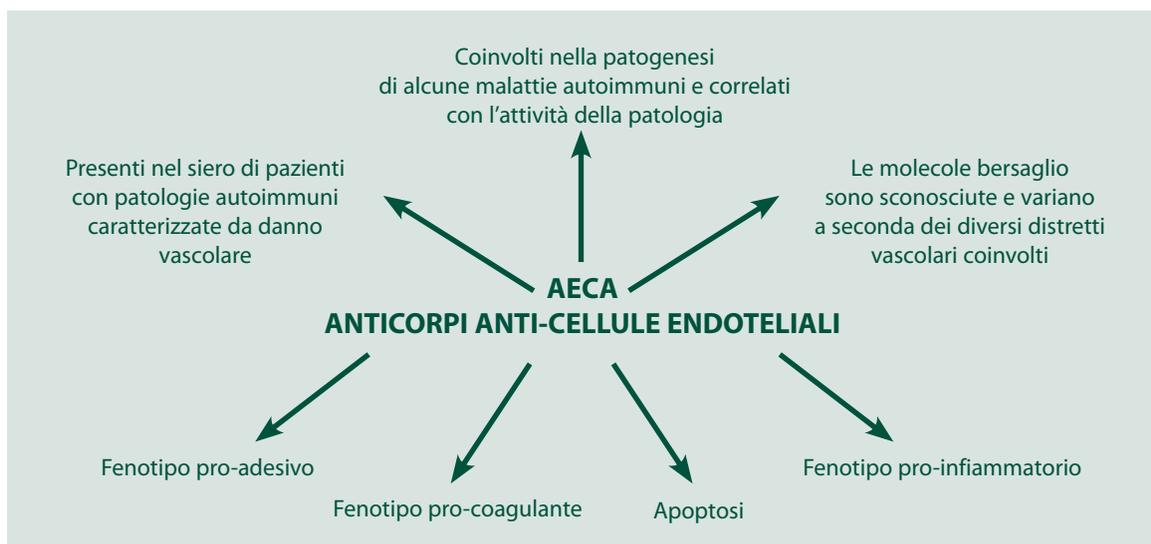
L'endotelio è la sottile lamina di cellule che riveste i vasi sanguigni e linfatici. Fino a poco tempo fa era considerato erroneamente un inerte rivestimento dei vasi, ma ora è chiaro che le cellule endoteliali svolgono numerose e complesse funzioni all'interno del corpo. Gli anticorpi anti-cellule endoteliali (Anti-Endothelial Cell



Antibodies - AECA) sono un gruppo eterogeneo di anticorpi che differiscono per la loro specificità antigenica e per i loro effetti funzionali quali l'induzione di apoptosi, l'attivazione e l'induzione di un fenotipo pro-coagulante (4). Il ruolo patogenetico degli AECA è dimostrato dalla loro correlazione con l'attività della malattia, dalla loro capacità *in vitro* di indurre effetti funzionali sulle cellule, dalla capacità di indurre danni a livello vascolare in modelli animali (Figura).

Gli AECA sono presenti in particolare nel siero di pazienti affetti da vasculiti primarie (sindrome di Behçet, granulomatosi di Wegener, ecc.) e in vasculiti secondarie a patologie autoimmuni (lupus eritematoso sistemico, artrite reumatoide e sclerosi sistemica).

Gli autoantigeni endoteliali sono ancora scarsamente caratterizzati e quindi al momento non esistono dei saggi clinici per il rilevamento degli AECA, che abbiano elevata sensibilità e specificità e quindi una valenza diagnostica.



**Figura** - Caratteristiche generali degli anticorpi anti-cellule endoteliali e descrizione degli effetti che essi inducono sulle cellule endoteliali

## La ricerca sulla caratterizzazione di nuovi autoanticorpi presso l'Istituto Superiore di Sanità

Nel Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate (MIPI) dell'Istituto Superiore di Sanità, è in corso una linea di ricerca che ha come obiettivo l'identificazione di autoantigeni endoteliali in malattie autoimmuni caratterizzate da danno vascolare per la messa a punto di nuove tecniche diagnostiche e di approcci terapeutici innovativi. Recentemente, è stata dimostrata un'associazione tra la presenza degli AECA e le manifestazioni neuropsichiatriche in corso di lupus (5). Gli AECA, attivando le cellule endoteliali a livello della barriera ematoencefalica, potrebbero aumentare la permeabilità permettendo il passaggio degli autoanticorpi nel sistema nervoso centrale. Mediante tecniche di biologia molecolare il nostro gruppo di ricerca ha identificato un antigene endoteliale riconosciuto dagli autoanticorpi dei pazienti con lupus e manifestazioni psicotiche (6). Tale proteina del citoscheletro, chiamata Nedd5, appartiene alla famiglia delle septine, proteine molto conservate e coinvolte in diversi processi cellulari. Nedd5 è una proteina ubiquitaria, ma espressa in modo predominante nel sistema nervoso centrale ed è coinvolta nella secrezione delle vescicole sinaptiche. Inoltre, essa contribuisce alla formazione delle lesioni neurofibrillari nella malattia di Alzheimer.

In un altro studio, sempre con l'obiettivo di identificare autoantigeni endoteliali coinvolti nella patogenesi di malattie autoimmuni con danno vascolare, abbiamo identificato una proteina nucleare, Sip1, specificamente riconosciuta



dalle IgM di pazienti affetti da sindrome di Behçet (7). Per questa patologia a tutt'oggi non sono disponibili test diagnostici di laboratorio, ma la diagnosi viene effettuata esclusivamente in base a criteri clinici. L'identificazione di Sip1 come nuovo antigene specifico per la sindrome di Behçet permetterà lo sviluppo di una diagnosi più efficace e tempestiva.

Altre ricerche riguardano l'identificazione di autoantigeni endoteliali e lo studio del ruolo degli autoanticorpi specifici in patologie neurodegenerative (malattia di Alzheimer) e in patologie psichiatriche (schizofrenia).

## Considerazioni finali

Le malattie autoimmuni spesso fanno la loro comparsa in modo subdolo, provocando danni irreversibili prima ancora di essere diagnosticate. La ricerca di nuovi autoantigeni e la conoscenza approfondita dei meccanismi degli AECA nell'induzione della disfunzione endoteliale è importante non solo per una diagnosi più precoce e accurata, ma anche per la prognosi e il monitoraggio dei pazienti affetti da danno endoteliale immunomediato. ■

## Riferimenti bibliografici

1. Rose NR, Bona C. Defining criteria for autoimmune diseases (Witebsky's postulates revisited). *Immunol Today* 1993;14:426-30.
2. Margutti P, Delunardo F, Ortona E. Autoantibodies associated with psychiatric disorders. *Curr Neurovasc Res* 2006;3(2):149-57.
3. Shoenfeld Y, Gershwin ME, Meroni PL. *Autoantibodies*. Ed Elsevier; 2007.
4. Meroni P, Ronda N, Raschi E, et al. Humoral autoimmunity against endothelium: theory or reality? *Trends Immunol* 2005;26(5):275-81.
5. Conti F, Alessandri C, Bompane D, et al. Autoantibody profile in systemic lupus erythematosus with psychiatric manifestations: a role for anti-endothelial-cell antibodies. *Arthritis Res Ther* 2004;6(4):R366-72.
6. Margutti P, Sorice M, Conti F, et al. Screening of an endothelial cDNA library identifies the C-terminal region of Nedd5 as a novel autoantigen in systemic lupus erythematosus with psychiatric manifestations. *Arthritis Res Ther* 2005;7(4):R896-903.
7. Delunardo F, Conti F, Margutti P, et al. Identification and characterization of the carboxy-terminal region of Sip-1, a novel autoantigen in Behçet's disease. *Arthritis Res Ther* 2006;8(3):R71.

## Visto... si stampi

a cura di Paola De Castro

Settore Attività Editoriali, ISS



Tutte le pubblicazioni edite da questo Istituto, sono disponibili online. Per essere direttamente informati, comunicate il vostro indirizzo e-mail a: [pubblicazioni@iss.it](mailto:pubblicazioni@iss.it).

### Convegno nazionale. Sistemi di calcolo avanzato per la pratica clinica e la ricerca in fisica medica. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 13 dicembre 2005.

Atti a cura di Barbara Caccia, Maurizio Mattia e Franca Grisanti. 2006, iii, 45 p.

Obiettivo di questo convegno nazionale è stata la condivisione e la discussione di esperienze di calcolo avanzato maturate nelle realtà cliniche e di ricerca in ambiti di interesse sanitario: dalla radioterapia oncologica con tecniche di irraggiamento innovative allo sviluppo di approcci diagnostici d'avanguardia. Nel corso della giornata ci sono stati interventi ad invito e una tavola rotonda in cui si è svolta un'ampia discussione sulla progettualità scientifica e formativa in Italia per le applicazioni di calcolo avanzato d'interesse sanitario, con lo scopo di delineare proposte operative nell'ambito della fisica medica italiana. Nel presente volume sono riportati alcuni dei contributi più significativi presentati in questo convegno.

[barbara.caccia@iss.it](mailto:barbara.caccia@iss.it)

Rapporti  
ISTISAN

06/54

Area tematica  
Tecnologie e salute



Rapporti  
ISTISAN

06/55

Area tematica  
Formazione  
e informazione



### La letteratura grigia nella comunicazione scientifica: il "Nancy style" per garantire la qualità editoriale dei rapporti tecnici.

A cura di Paola De Castro e Sandra Salinetti. 2006, 77 p. (in italiano e inglese)

Viene presentata una panoramica dell'evoluzione del concetto di letteratura grigia negli anni, sottolineando il ruolo che essa ha come mezzo di circolazione veloce di informazioni in ambito scientifico. Con la diffusione della documentazione in Internet aumentano le responsabilità degli autori e degli enti produttori di letteratura grigia che dovrebbero conoscere non solo gli standard editoriali, ma anche i principi etici che regolano una corretta produzione e diffusione di informazioni. Per questo motivo sono state formulate le *Guidelines* (informalmente note come "Nancy style" dal Congresso internazionale sulla letteratura grigia svoltosi a Nancy nel 2006). L'ISS è stato promotore della loro realizzazione e ha ritenuto utile effettuarne anche una traduzione in lingua italiana. Il rapporto contiene la versione integrale delle *Guidelines* e la loro traduzione in italiano.

[paola.decastro@iss.it](mailto:paola.decastro@iss.it)

### Promozione di una banca biologica per il progetto europeo "GenomEUtwin": riflessioni etiche e tutela della privacy nella conservazione di tessuti umani per la ricerca.

Virgilia Toccaceli, Lorenza Nisticò. 2006, 63 p.

Questo rapporto è la sintesi di un lavoro interdisciplinare nato per curare gli aspetti etici e legali del Progetto Europeo "GenomEUtwin" (V Programma Quadro UE), per gli studi condotti dal Reparto di Epidemiologia Genetica del Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS) dell'ISS, che prevedevano l'allestimento di una collezione di campioni di sangue, prelevati ad una coorte di gemelli italiani afferenti al "Registro Nazionale Gemelli" e la loro conservazione per future ipotesi di ricerca. Il lavoro fornisce una introduzione sull'orientamento italiano in tema di "banche biologiche", focalizza sulle problematiche etiche relative agli studi, accennando al dibattito internazionale sul consenso informato per allestire le collezioni e permetterne l'uso futuro.

[virgilia.toccaceli@iss.it](mailto:virgilia.toccaceli@iss.it)

Rapporti  
ISTISAN

06/56

Area tematica  
Epidemiologia  
e sanità pubblica



## Rapporti ISTISAN

07/1

Area tematica  
Ambiente e salute



### Il sistema SIMON per la sorveglianza degli incidenti in montagna (2003-2006).

Marco Giustini, Gianni Fondi, Alessio Pitidis, Cinzia Cedri, Antonella Crenca, Franco Taggi. 2007, vi, 79 p.

Il sistema di sorveglianza SIMON è in grado di rilevare costantemente sull'intero territorio nazionale il livello di incidentalità sulle piste da sci. Nato nel 2003 nell'ambito del progetto EPIV (Epidemiologia e Prevenzione degli Incidenti e della Violenza), il SIMON si configura quale sistema prototipale di monitoraggio integrato che pone l'Italia all'avanguardia tra i principali Paesi nei quali la pratica dello sci rappresenta un fenomeno rilevante. La rete di monitoraggio del SIMON può contare oggi su moltissimi punti di osservazione che interessano tutto l'arco alpino e appenninico. I dati di soccorso su piste vengono rilevati dal Centro Addestramento Alpino della Polizia e dal Centro Carabinieri Addestramento Alpino. Inoltre pervengono al sistema dati rilevati direttamente dalle società che gestiscono gli impianti di risalita. Il SIMON è in grado di caratterizzare il fenomeno infortunistico in base a numerose variabili che vanno dalle differenti tipologie di piste alle condizioni ambientali, dalla collocazione temporale dell'incidente, alle conseguenze sanitarie dello stesso. I dati confluiscono ogni mese all'ISS che ne gestisce la fase di elaborazione e di analisi statistica. [marco.giustini@iss.it](mailto:marco.giustini@iss.it); [cinzia.cedri@iss.it](mailto:cinzia.cedri@iss.it); [a.crenca@iss.it](mailto:a.crenca@iss.it)

### La mortalità in Italia nell'anno 2001.

Susanna Conti, Stefano Maria D'Ottavi, Maria Masocco, Paola Meli, Giada Minelli, Grazia Rago, Renata Solimini, Monica Vichi, Silvia Bruzzone, Roberta Cialesi, Luisa Frova. 2007, 185 p.

Il rapporto presenta un'analisi descrittiva della mortalità nel nostro Paese nell'anno 2001. Per la mortalità generale e per 44 principali cause di morte sono presentati tabelle, grafici e cartine con i tassi standardizzati e i numeri assoluti dei decessi. L'analisi è articolata per genere, età e area geografica di residenza (regione e grandi ripartizioni geografiche: Nord-ovest, Nord-est, Centro, Sud ed Isole). Oltre ai dati relativi al 2001, i grafici mostrano trend temporali per l'Italia e per le principali aree geografiche a partire dal 1987. [susanna.conti@iss.it](mailto:susanna.conti@iss.it)

## Rapporti ISTISAN

07/2

Area tematica  
Epidemiologia  
e sanità pubblica



## Rapporti ISTISAN

07/3

Area tematica  
Ambiente e salute



### Studio su comportamenti e abitudini alimentari dei cittadini ferraresi.

Maria Eleonora Soggiu, Anna Bastone, Caterina Vollono, Mascia Masciocchi, Grazia Rago, Cinzia Sellitri, Fabio Galati. 2007, 89 p.

L'esposizione per via ingestiva a contaminanti ambientali contenuti negli alimenti rappresenta uno degli aspetti più complessi nella valutazione d'esposizione ad inquinamento ambientale, a causa della oggettiva difficoltà di conoscere e quantificare la molteplice varietà di cibi consumati. Tra i diversi approcci che possono essere utilizzati, l'uso di questionari e diari individuali auto-compilati per la raccolta delle informazioni inerenti le abitudini alimentari rappresenta un valido strumento. Il lavoro descrive uno studio effettuato a Ferrara sulle abitudini alimentari della popolazione, condotto utilizzando questionari e diari individuali settimanali. Lo studio è stato effettuato tramite due indagini condotte in periodi stagionali diversi (autunno inverno 2004, primavera estate 2005). [soggiu@iss.it](mailto:soggiu@iss.it)

### Indagine conoscitiva all'importazione su spezie ed erbe irradiate, incluse quelle usate negli integratori alimentari.

Paolo Aureli, Concetta Boniglia, Emanuela Bortolin, Sandro Onori. 2007, 22 p.

La legislazione comunitaria relativa all'irradiazione degli alimenti prevede che ciascun alimento o ingrediente alimentare, autorizzato nella Comunità Europea, debba riportare in etichetta la dicitura "irradiato" e che ciascuno Stato membro debba effettuare ogni anno controlli sui prodotti in fase di commercializzazione al fine di verificarne la corretta etichettatura. I risultati dei controlli pubblicati dalla Commissione delle Comunità Europee indicano che la maggior parte dei prodotti non conformi è rappresentata da erbe, spezie e integratori alimentari a base di erbe. L'ISS, in mancanza di risultati di controlli ufficiali effettuati in Italia su alimenti irradiati, di concerto con il Ministero della Salute, ha effettuato una indagine all'importazione su spezie ed erbe, comprese quelle utilizzate negli integratori alimentari, allo scopo di monitorare il flusso di materie prime irradiate che entrano nel nostro Paese. Il rapporto riporta i risultati ottenuti nell'indagine e una descrizione delle metodiche utilizzate. [concetta.boniglia@iss.it](mailto:concetta.boniglia@iss.it)

## Rapporti ISTISAN

07/4

Area tematica  
Tecnologie e salute



## Nello specchio della stampa

a cura di Daniela De Vecchis

Ufficio Stampa, ISS



### Se il cuore si ammala, la medicina è nel DNA

Una molecola chiamata micro-RNA 133 (miR-133) potrebbe essere la chiave della futura terapia dello scompenso cardiaco, una patologia assai grave che colpisce, solo nel nostro Paese, mezzo milione di persone. L'hanno individuata i ricercatori dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), coordinati da Cesare Peschle, Direttore del Dipartimento di Ematologia, Oncologia e Medicina Molecolare, e quelli dell'Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico MultiMedica di Milano, guidati da Gianluigi Condorelli. Dello studio, pubblicato sulla rivista *Nature Medicine*, e ripreso da alcuni tra i principali quotidiani italiani, quali "La Repubblica", "Il Corriere della Sera" e "Il Messaggero" (in data 30 aprile 2007), ne abbiamo parlato con Cesare Peschle.

#### Prof. Peschle, quali risvolti clinici promette questa scoperta?

È la prima volta che si può parlare di prevenzione dell'ipertrofia cardiaca, anticamera dello scompenso, tramite una terapia basata su una molecola "fisiologica", presente nel nostro organismo. A livello terapeutico questa molecola offre potenzialmente un notevole vantaggio rispetto alle terapie cardiologiche finora esistenti, tutte basate sui farmaci: il trattamento clinico con il miR-133 promette infatti di essere privo di effetti tossici.

#### Come siete arrivati ad individuare proprio il miR-133 tra i vari micro-RNA presenti nel nostro organismo?

Inizialmente, abbiamo osservato che il miR-133 è specificamente espresso nel muscolo cardiaco ed in quello scheletrico. Successivamente, abbiamo osservato che nei modelli sperimentali e clinici di ipertrofia cardiaca il livello di miR-133 era inferiore rispetto a quello normalmente presente nel cuore. Infine, abbiamo espletato una serie di studi funzionali *in vitro* e *in vivo*, dimostrando che l'aumento di espressione di miR-133 inibisce l'ipertrofia, mentre la riduzione dei livelli di miR-133 causa una ipertrofia dose-dipendente.

#### In quali casi e per quali ragioni ci si ammala di ipertrofia cardiaca? E quando è che questa diventa scompenso cardiaco?

Il cuore risponde allo stress patologico incrementando la grandezza delle cellule cardiache, inducen-

do quindi l'ipertrofia cardiaca. In tal modo, aumenta la sua capacità funzionale di pompa, come è necessario ad esempio nell'ipertensione arteriosa e dopo l'infarto cardiaco. All'inizio la risposta ipertrofica è positiva. A lungo termine, invece, l'ipertrofia cardiaca predispone ad una serie di complicanze, tra cui le aritmie, e sfocia in una condizione clinica di grave insufficienza funzionale del cuore ovvero nello scompenso cardiaco.

#### Che cosa sono i micro-RNA e quale è il loro ruolo?

I micro-RNA sono piccole sequenze di RNA, scoperte solo pochi anni fa, che regolano l'espressione genica a livello post-trascrizionale. I micro-RNA sono di importanza fondamentale nella vita cellulare normale e patologica, specificamente nei processi basilari della vita cellulare (proliferazione/differenziazione, apoptosi, ecc.) e nella trasformazione e progressione tumorale.

#### Questo studio si inserisce in un progetto di ricerca più vasto siglato tra l'ISS e il National Institutes of Health (NIH) statunitense. Su quali principali aree di ricerca punta questo progetto?

Il Programma Italia-USA di oncologia comprende due distinti sotto-progetti. Il primo è focalizzato sulla oncoproteomica (in particolare, sieroproteomica e fosfoproteomica), il secondo sulla funzione dei micro-RNA e delle sequenze antisense nelle cellule normali, nell'oncogenesi e in altre patologie.





# Inserto BEN

Bollettino Epidemiologico Nazionale

## STUDI DAL TERRITORIO

### ESPOSIZIONI A PARACETAMOLO ESAMINATE DAL CENTRO ANTIVELENI DI MILANO NEI MESI DI GENNAIO E FEBBRAIO 2007

Franca Davanzo<sup>1</sup>, Laura Settimi<sup>2</sup>, Fabrizio Maria Sesana<sup>1</sup>, Pietro Carbone<sup>2</sup>,  
Maurizio Bissoli<sup>1</sup>, Marcello Ferruzzi<sup>1</sup>, Rossana Borghini<sup>1</sup>, Tania Giarratana<sup>1</sup>, Angelo Travaglia<sup>1</sup>,  
Francesca Assisi<sup>1</sup>, Paola Moro<sup>1</sup>, Sergio Manfrè<sup>1</sup>, Paolo Severgnini<sup>3</sup>, Ilaria Rebutti<sup>1</sup>, Antonella Pirina<sup>1</sup> e Tiziana Della Puppa<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Centro Antiveleeni di Milano, Ospedale Niguarda Cà Granda, Milano

<sup>2</sup> Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma

<sup>3</sup> Dipartimento Ambiente, Salute, Sicurezza, Università degli Studi dell'Insubria, Varese

Il paracetamolo (acetaminofene) è un analgesico-antipiretico di ampio utilizzo e con un buon profilo di sicurezza (1). Tuttavia, esposizioni in sovradosaggio ad alte dosi possono provocare gravi danni epatici con esiti anche fatali (1-3). Alcuni studi hanno recentemente documentato una elevata frequenza di esposizioni accidentali in soggetti in giovane età pediatrica, principalmente dovuti ad assunzione incontrollata per incapacità di intendere e ad errori terapeutici (3-5).

Osservazioni analoghe a quanto segnalato in letteratura sono state riportate dal Centro Antiveleeni (CAV) di Milano, cui pervengono annualmente circa 800 richieste di consulenza per esposizioni a paracetamolo (6). In considerazione della propria esperienza operativa, questo stesso Centro ha suggerito una serie di misure per la prevenzione delle esposizioni per errore terapeutico, quali la colorazione diversificata dei blister delle confezioni in supposte e l'ingrandimento delle scritte che ne identificano il dosaggio; l'apposizione sulle diverse confezioni di icone specifiche (ad esempio, bambino che gattona per le supposte da 125 mg, bambino che cammina per i 250 mg, ragazzo con pallone sotto braccio per i 500 mg, adulto che leg-

ge un libro per 1.000 mg); una più evidente differenziazione tra i prodotti in sciroppo ed in gocce (6).

Recentemente il CAV di Milano ha avviato un'attività di collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) per una sistematica revisione ed analisi dell'insieme della casistica raccolta (circa 50.000 consulenze, di cui circa il 35% riferite a farmaci). Nelle fasi iniziali di questa attività, una particolare attenzione è stata dedicata alla revisione dei nuovi casi di esposizione a prodotti a base di paracetamolo, al fine di verificare la sussistenza delle precedenti segnalazioni.

In questo contributo vengono descritte le osservazioni effettuate dal CAV di Milano in riferimento a questo farmaco nei mesi di gennaio e febbraio 2007.

La casistica di interesse è stata estratta su base giornaliera dall'archivio informatizzato del CAV di Milano utilizzando la parola chiave "Farmaci" ed i codici ATC (International Anatomical Therapeutic Chemical Classification System) che identificano il paracetamolo da solo ed in associazione con altri principi attivi (N02BE01, N02BE51, N02BE71). Per ogni caso è stata stimata la dose assunta ed è stata presa visione delle circostanze di esposizione e degli effetti riporta-

ti. Su questa base, ogni caso è stato classificato in termini di esposizione volontaria, per assunzione a scopo autolesivo o per automedicazione incongrua; accidentale, per assunzioni dovute a incapacità di intendere e volere, specificando se in dose terapeutica (inferiore a 15 mg/kg) o in sovradosaggio (15 o più mg/kg); errore terapeutico, specificando se dovuto a sovradosaggio, via di somministrazione o scadenza del farmaco; reazione in corso di terapia, per effetti non previsti e diversi da quelli desiderati, manifestatisi a seguito di assunzione a dosi terapeutiche.

Nei mesi di gennaio e febbraio 2007, il CAV di Milano ha esaminato 214 casi di esposizione a farmaci contenenti paracetamolo. Dieci di questi sono stati esclusi perché riferiti ad assunzione di paracetamolo in dose terapeutica, ma associata ad altro farmaco tossicologicamente rilevante (3 casi), oppure perché il motivo della consulenza è risultata essere una richiesta di informazione (7 casi).

Per i 204 casi inclusi nell'analisi, le richieste di consulenza sono state effettuate da privati cittadini (34%), da figure sanitarie extraospedaliere (14%) e da servizi ospedalieri (52%).

Come mostrato in Tabella 1, le circostanze di esposizione sono risultate ►

**Tabella 1** - Circostanza dell'esposizione e classi di età dei casi riferiti a paracetamolo. CAV di Milano, gennaio-febbraio 2007

Circostanza	Totale esposti		Classi di età, anni*							
			<6		6-12		13-19		>19	
	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%
Accidentale	144	71	128	100	9	82	2	14	4	8
Errore terapeutico	71	35	62	48	5	45	2	14	2	4
Incapacità intendere	73	36	66	52	4	36	0	0	2	4
Intenzionale	56	27	0	0	1	9	11	79	42	88
Reazione avversa	3	1	0	0	1	9	0	0	2	4
Non noto	1	0	0	0	0	0	1	7	0	0
<b>Totale</b>	<b>204</b>	<b>100</b>	<b>128</b>	<b>100</b>	<b>11</b>	<b>100</b>	<b>14</b>	<b>100</b>	<b>48</b>	<b>100</b>

(\*) 3 casi con età non nota

**Tabella 2** - Circostanza dell'esposizione e formulazione del farmaco per i casi riferiti a paracetamolo. CAV di Milano, gennaio-febbraio 2007

Circostanza	Formulazione													
	Compresse, confetti, capsule		Gocce		Sciroppo		Supposte		Prep. miste		Non noto		Totale	
	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%
Accidentale	22	15	10	7	33	23	49	34	5	3	25	17	144	100
Errore terapeutico	4	6	6	8	4	6	43	61	4	6	10	14	71	100
Incapacità intendere	18	25	4	5	29	40	6	8	1	1	15	21	73	100
Intenzionale	38	68	2	4	0	0	4	7	2	4	10	18	56	100
Reazione avversa	1	33	0	0	0	0	1	33	0	0	1	33	3	100
Non noto	1	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	100
<b>Totale</b>	<b>62</b>	<b>30</b>	<b>12</b>	<b>6</b>	<b>33</b>	<b>16</b>	<b>54</b>	<b>26</b>	<b>7</b>	<b>3</b>	<b>36</b>	<b>18</b>	<b>204</b>	<b>100</b>

accidentali per il 71% dei casi e intenzionali per il 27%. Il rimanente 1% è risultato costituito da tre casi con reazione avversa in corso di terapia e da una persona con circostanza di esposizione non nota. Tra le esposizioni accidentali, sia l'incapacità di intendere che l'errore terapeutico sono stati riportati come motivo di esposizione per circa il 50% dei casi. L'esposizione in sovradosaggio è stata rilevata per l'86% (61/71) dei casi dovuti a errore terapeutico e per il 64% (47/73) dei casi con assunzione per incapacità di intendere.

Circa il 63% (128 soggetti) della casistica esaminata ha presentato un'età inferiore ai 6 anni. Per questi soggetti le esposizioni sono risultate tutte di tipo accidentale e dovute in simile proporzione ad errore terapeutico e ad incapacità di intendere. Il sovradosaggio è stato riportato per il 90% (56/62) dei casi da errore terapeutico e per il 68% (45/66) dei casi esposti per incapacità di intendere.

La frequenza delle esposizioni accidentali è risultata decrescere in funzione dell'età. Per circa il 79% dei casi con età superiore ai 19 anni l'esposizione è risultata di tipo intenzionale.

Le formulazioni del farmaco più frequentemente riportate sono state quelle in compresse/confetti/capsule (30%), seguite dalle formulazioni in supposte (26%) e sciroppo (16%) (Tabella 2). Per il 18% dei casi non è stato riportato il tipo di formulazione. Tra gli esposti in modo intenzionale, le formulazioni in compresse/confetti/capsule sono risultate le più frequentemente riportate (68% dei casi) mentre, tra gli esposti in modo accidentale, la formulazione più frequentemente riportata è stata quella in supposte (34% dei casi). Tra i soggetti con esposizione accidentale dovuta ad errore terapeutico, la formulazione in supposte è stata riportata per il 61% dei casi, di cui circa l'88% (38/43) esposti in sovradosaggio. Con

l'esclusione di cinque soggetti, tutti i casi esposti per errore terapeutico in sovradosaggio sono risultati bambini con età inferiore ai 6 anni. In contrasto con questa osservazione, la formulazione in sciroppo è risultata più frequentemente riportata per esposizioni dovute ad incapacità di intendere (49% dei casi).

Sebbene per la maggior parte (84%) dei 204 dei pazienti esaminati non siano stati rilevati segni o sintomi associabili all'esposizione a paracetamolo, per circa il 57% di questi è stato prescritto almeno un intervento terapeutico, con particolare riferimento alla prevenzione dell'assorbimento.

Il caso più grave rilevato durante il periodo in esame è stato un bambino di 4 anni con danno epatico e renale manifestatosi a seguito di somministrazione ripetuta di oltre 150 mg/kg in 24 ore della formulazione in sciroppo. I sintomi rilevati per gli altri casi hanno compreso ipotermia, pirossi gastrica, sopore e vomito.

Le osservazioni preliminari effettuate dal CAV di Milano nei mesi di gennaio e febbraio 2007 sono in accordo con quanto riportato in letteratura (3-5) e tendono a confermare le precedenti segnalazioni basate sull'esperienza operativa dello stesso Centro (6). Un confronto preliminare dei dati rilevati durante il breve periodo in esame con quanto descritto per l'intera casistica da farmaci esaminata dal CAV di Milano nel 2004 (circa 11.000 casi) (7) permette di evidenziare la rilevanza che l'errore terapeutico in età pediatrica sembra assumere per il paracetamolo. Infatti, mentre per la casistica generale circa il 36% delle esposizioni a tutti i farmaci risulta di tipo accidentale, circa il 26% dei casi è costituito da soggetti con età inferiore ai 6 anni e l'errore terapeutico per sovradosaggio viene riportato per il 12% dei casi appartenenti alla stessa classe di età, le rispettive percentuali rilevate per gli esposti a paracetamolo risultano essere pari al 70%, 63% e 48%.

Analogamente a quanto indicato in un recente studio condotto in Israele (5), le osservazioni qui riportate risultano anche indicative di un'associazione tra esposizioni in sovradosaggio e somministrazione di formulazioni in supposta.

I dati presentati in questo contributo, sebbene estremamente limitati, forniscono un chiaro esempio del tipo di informazione e delle opportunità di approfondimento che possono derivare da una sistematica revisione ed analisi dei dati raccolti dai CAV. In Italia, tuttavia, questi Centri utilizzano modalità di rilevazione e gestione dei dati eterogenee tra loro, rendendo problematica l'integrazione delle informazioni rilevate. In considerazione di questi aspetti, l'attività di collaborazione avviata tra l'ISS ed il CAV di Milano, cui perviene circa il 60% dell'insieme delle richieste di consulenza sottoposte ai CAV, si propone come modello di riferimento per la messa a punto di procedure standard condivisibili dai diversi Centri e per l'implementazione di un sistema di sorveglianza delle esposizioni pericolose, in grado di produrre informazioni di interesse in vari ambiti di sanità pubblica. ■

#### Riferimenti bibliografici

1. American Academy of Pediatrics, Committee on Drugs. Acetaminophen toxicity in children. *Pediatrics* 2001;108:1020-4.
2. Rowden AK, Norvel J, Eldridge DL, et al. Acetaminophen poisoning. *Clin Lab Med* 2006;26(1): 49-65.
3. Mahadenevan SD, McKiernan PJ, Kelly DA. Paracetamol induced hepatotoxicity. *Arch Dis Child* 2006; 91(7):598-603.
4. Angalakuti MV, Coley KC, Krenzelok EP. Children's acetaminophen exposures reported to a regional poison control center. *Am J Health Syst Pharm* 2006;63(4):323-6.
5. Bilenco N, Tessler H, Okbe R, et al. Determinants of antipyretic misuse in children up to 5 years of age: a cross-sectional study. *Clin Ther* 2006;28(5):783-93.
6. Davanzo F, Pirina A. Uso incongruo del farmaco: esperienza del Centro Antiveneni (CAV) di Milano. Anno 2000. In: *Rosse, gialle, verdi, o blu: Pillole o Caramelle? Ovvero Guida per un uso corretto e consapevole dei farmaci*. Roma: Movimento Consumatori; 2005.
7. Davanzo F, Settini L, Carbone P, et al. *Esposizioni a farmaci ed a sostanze di abuso prese in esame dal Centro Antiveneni di Milano nel 2004*. Roma: Istituto Superiore di Sanità (Rapporti ISTISAN) (in stampa).

## STUDI DAL TERRITORIO

### UNA FAMIGLIA CON CASI SOSPETTI DI BOTULISMO: L'INDAGINE CONDOTTA DALLA ASL DI OLBIA, DICEMBRE 2006

Lucia Pastore Celentano<sup>1</sup>, Lucia Fenicia<sup>2</sup>, Fabrizio Anniballi<sup>2</sup>, Paolo Aureli<sup>2</sup>, Maria Rita Ara<sup>3</sup>, Maria Adelia Aini<sup>4</sup>, Antonio Piras<sup>5</sup>, Andrea Brigaglia<sup>5</sup>, Anton Giulio Tempesta<sup>5</sup>, Maria Grazia Isoni<sup>6</sup>, Anna Naitana<sup>7</sup>, Sebastiano Virgilio<sup>8</sup> e Marta Luisa Ciofi degli Atti<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma

<sup>2</sup>Centro Nazionale Qualità degli Alimenti e rischi Alimentari, Centro di Riferimento per il Botulismo, ISS

<sup>3</sup>Servizio di Igiene degli Alimenti e della Nutrizione, ASL 2, Olbia; <sup>4</sup>Servizio di Igiene e Sanità Pubblica, ASL 2, Olbia

<sup>5</sup>Servizio di Igiene degli Alimenti di Origine Animale, ASL 2, Olbia; <sup>6</sup>Pronto Soccorso P.O. Olbia

<sup>7</sup>Istituto di Malattie Infettive, Università degli Studi di Sassari; <sup>8</sup>Istituto Zooprofilattico Sperimentale della Sardegna, Sassari

**L**'8 gennaio 2007, il Reparto di epidemiologia delle malattie infettive del Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute dell'Istituto Superiore di Sanità ha ricevuto, da parte del Dipartimento di Igiene della ASL 2 di Olbia, la segnalazione di 3 pazienti con sospetto botulismo appartenenti allo stesso nucleo familiare.

Da quanto riportato dai medici della ASL sarda, che avevano condotto l'indagine, i sintomi erano insorti tra il 23 e il 24 dicembre 2006, ed erano caratterizzati da una iniziale diarrea seguita poi da disfagia, disturbi dell'accomodazione, stipsi ostinata e secchezza delle fauci. I tre pazienti erano stati inizialmente visitati il 4 gennaio 2007 in regime ambulatorio,

e successivamente ricoverati per osservazione dal 5 all'8 gennaio, con diagnosi di sospetta tossinfezione botulinica. Non sono stati sottoposti a terapia alcuna. I pazienti sono stati dimessi il 10 gennaio in discrete condizioni generali, con un quadro di malattia a lenta risoluzione.

Dopo circa due settimane dall'inizio dei sintomi è stata eseguita ►

la ricerca delle spore di *Clostridium botulinum* su tampone rettale; l'esame è stato effettuato presso il Centro Nazionale di Riferimento per il Botulismo (CNRB) dell'ISS ed è risultato negativo in tutti e tre i pazienti. Tuttavia, va sottolineato che la sensibilità dei test di laboratorio per la conferma del botulismo è inversamente proporzionale al tempo intercorso tra l'esordio dei sintomi e la raccolta dei campioni (1). Inoltre, benché la coltura dei campioni fecali possa risultare positiva fino ad un mese dall'inizio della malattia, la presenza di sintomi iniziali gastrointestinali, quali la diarrea (1, 2), fa diminuire la probabilità di isolare le spore da tali campioni.

Da quanto emerso dalle interviste condotte dalla ASL di Olbia, il nucleo familiare era composto da quattro persone, di cui tre presentavano sintomi. Nelle due settimane precedenti l'esordio, nessuno di loro avrebbe consumato cibi sott'olio o in scatola, né di produzione industriale né casalinga, noti in letteratura come possibile veicolo di tossinfezione botulinica. A detta dei pazienti, l'unico alimento consumato dalle tre persone che si erano ammalate, ma non dall'unico componente della famiglia che non aveva presentato sintomi, era della salsiccia di maiale fresca, confezionata e avvolta in cellophane, con data di preparazione 19 dicembre e data di scadenza 28 dicembre. La salsiccia era stata acquistata presso un supermercato di una catena di grande distribuzione, e sarebbe stata consumata il 21 dicembre, circa due giorni prima dell'inizio dei sintomi.

Al momento dell'indagine, tuttavia, non è stato possibile reperire dei campioni della salsiccia, perché le persone colpite sono arrivate all'osservazione del medico dopo la data di scadenza del prodotto e quindi presso lo stesso supermercato non vi erano più confezioni della stessa partita disponibili per l'analisi.

In questo episodio, non è quindi stato possibile confermare la diagnosi di botulismo attraverso gli esami di laboratorio condotti sui pazienti o sugli alimenti.

Va segnalato inoltre che la salsiccia è citata in letteratura (3-8) come possibile fonte di tossinfezione botulinica e lo stesso termine botulino deriva dal fatto che il microrganismo è stato per la prima volta isolato in una salsiccia (nome latino *botulus*); tuttavia, la presenza di sale o di nitriti, in genere inibisce lo sviluppo del microrganismo e la produzione di tossina, che viene comunque inattivata dal calore durante un'adeguata cottura.

Anche i dati riportati dal CNRB e riferiti agli ultimi 25 anni mostrano che si sono verificati 2 soli episodi correlati all'ingestione di salsiccia, ed in entrambi i casi si trattava di salsicce conservate sott'olio.

Inoltre, pur trattandosi di un prodotto venduto da una grande catena di distribuzione, non vi sono state altre segnalazioni di casi di botulismo, né dalla stessa area né dal resto d'Italia.

I veterinari della ASL di Olbia hanno comunque sollecitato ulteriori ricerche per tracciare la filiera dalla quale proveniva la carne, poiché l'alimento sospetto era di provenienza esterna rispetto alla ASL e alla Regione.

Secondo la definizione di caso attualmente vigente nell'Unione Europea, inclusa l'Italia, i casi di botulismo vengono suddivisi in "confermati", se vi è stata una conferma di laboratorio sul paziente o sull'alimento consumato, e "probabili", se il paziente ha consumato lo stesso alimento di un caso confermato. Non è invece prevista la definizione di caso "sospetto", in base al solo quadro clinico.

La presenza di cluster con > 2 pazienti con sintomi compatibili con botulismo è tuttavia fortemente suggestiva, visto che le altre malattie da considerare per la diagnosi differenziale (ad esempio sindrome di Guillan Barré) non si presentano in focolai (1).

Questo episodio sottolinea quindi l'importanza di effettuare sempre

tempestivamente gli accertamenti di laboratorio per la conferma del botulismo, in pazienti con sintomi suggestivi, quali visione sfocata e stipsi, anche se lievi. In tutti questi casi, è importante rivolgersi prontamente ai laboratori del Servizio Sanitario Nazionale competenti per la conferma della malattia. In particolare, il CNRB dell'ISS è contattabile 24 ore su 24 anche nei giorni festivi al numero 064990-2254 (2441-2440).

È importante inoltre che i casi sospetti vengano rapidamente segnalati sia a livello regionale che nazionale. ■

#### Riferimenti bibliografici

1. Sobel J. Botulism. *Clinical Infectious Diseases* 2005;41:1167-73.
2. Caya JG, Agni R, Miller JE. Clostridium botulinum and the clinical laboratorian: a detailed review of Botulism, including biological warfare ramifications of botulinum toxin. *Arc Pathol Lab Med* 2004;128(6): 653-62.
3. Erbguth FJ, Naumann M. Historical aspects of botulinum toxin: Justinus Kerner (1786-1862) and the "sausage poison". *Neurology* 1999;53(8):1850-3.
4. Torrens JK. Clostridium botulinum was named because of association with "sausage poisoning". *BMJ* 1998;316(7125):151.
5. Oczko-Grzesik B, Adamek B, Kepa L. Poisoning after eating sausage in observations from I Clinic of Infectious Diseases of the Slask Academy of Medicine in 1985-1992. *Przegl Epidemiol* 1993;47(3):285-8.
6. Przybylska A. Botulism in Poland in 1999. *Przegl Epidemiol* 2001;55(1-2):103-9.
7. Lecour H, Ramos H, Almeida B, et al. Food-borne botulism. A review of 13 outbreaks. *Arch Intern Med* 1988;148(3):578-80.
8. Hakala M, Apajalahti J, Jounela AJ, et al. Botulism revisited. A case report. *Schweiz Med Wochenschr* 1984; 7;114(1):7-9.

#### Comitato editoriale BEN

Nancy Binkin, Paola De Castro, Carla Faralli,

Marina Maggini, Stefania Salmaso

e-mail: ben@iss.it

## LA GIORNATA MONDIALE DELL'ACQUA: FRONTEGGIARE LA SCARSITÀ D'ACQUA



Lucia Bonadonna e Rossella Briancesco  
Dipartimento di Ambiente e Connessa Prevenzione Primaria, ISS

**RIASSUNTO** - Il 22 marzo di ogni anno si celebra in tutto il mondo la Giornata Mondiale dell'Acqua, un'occasione di riflessione e di discussione sui problemi mondiali delle risorse idriche e sui provvedimenti da adottare. Il tema affrontato quest'anno ha riguardato la scarsità di acqua nel mondo e l'importanza di un approccio cooperativo e multidisciplinare nella gestione delle risorse. Anche il deterioramento della qualità dell'acqua può essere causa di scarsità di acqua ed è nota la relazione tra acqua e salute umana. Di seguito sono presentati i dati relativi alla situazione italiana e sono suggeriti misure e comportamenti per il risparmio idrico.

**Parole chiave:** acqua destinata al consumo umano, risorse idriche, risparmio idrico

**SUMMARY** (*The World Water Day: coping with water scarcity*) - 22 March of each year is designed as the World Water Day, a day for reflection and action to address the pressing issues related to the world's water resources. The theme for World Water Day 2007 was "Coping with Water Scarcity". It is evident that addressing water scarcity requires an intersectoral and multidisciplinary approach to managing water resources. Water quality deterioration can be a major cause of water scarcity and it is known that water and health are intimately linked. Some Italian data on water are gathered and devices and behaviours that help to save water are depicted.

**Key words:** drinking water, water resources, water saving

lucybond@iss.it

**D**al 18 al 20 marzo 2007 si è svolta presso il Parlamento Europeo di Bruxelles la prima Assemblea Mondiale dei cittadini e degli eletti per l'acqua e il 22 marzo di ogni anno si celebra in tutto il mondo la Giornata Mondiale dell'Acqua, proclamata per la prima volta nel 1993 dall'Assemblea Generale delle Nazioni Unite. Il tema affrontato quest'anno ha riguardato la scarsità di acqua nel mondo e l'importanza di un approccio cooperativo nella gestione delle risorse idriche, sia a livello internazionale sia locale.

Di fatto, la quantità d'acqua effettivamente utilizzabile per uso umano è veramente irrisoria e pari a circa lo 0,01% del totale sulla terra. Come per altre risorse, la distribuzione dell'acqua sul pianeta è ineguale e soltanto l'attività umana, se animata da principi di ecosolidarietà e da intelligenza tecnologica, può promuovere un equo accesso delle popolazioni alla risorsa.

Sebbene in alcuni casi la risorsa idrica sia condivisa tra le nazioni - si pensi che ben 262 sono i bacini idrografici condivisi da due o più

Paesi - l'acqua è stata e viene usata, e tutto fa prevedere che lo sarà ancor più in futuro, come strumento e arma nei conflitti. Al momento attuale, sono circa 50 i conflitti geopolitici per contenziosi idrici nel mondo - si pensi all'India e al Pakistan per il fiume Indo, al Messico e agli Stati Uniti per il Colorado e a Israele e ai Paesi arabi per le acque del Giordano mentre disordini sociali sono segnalati periodicamente in Bolivia, Brasile e Congo.

Spesso quando si parla di carenza d'acqua non si parla di scarsità del bene ma di impossibilità ad accedere al bene da parte delle popolazioni. È il caso, ad esempio, del Brasile che ha l'11% delle risorse idriche del pianeta, con il paradosso che il 25% dei brasiliani non ha accesso ad acque idonee all'uso potabile.

Ancora oggi l'acqua viene utilizzata senza tenere conto della sua crescente scarsità e sebbene essa sia, al momento attuale, ancora commisurata alle necessità, circa un terzo della popolazione mondiale vive in Paesi segnati da periodiche carenze idriche. Infatti, circa un miliardo e 400 milioni ►



di persone risentono di condizioni di scarsità d'acqua e si calcola che nel 2020 la popolazione interessata dal problema sarà più che raddoppiata.

Gli elementi responsabili dell'aumento dei consumi di acqua sono da attribuire a due principali fattori: incremento della popolazione e sviluppo socio-economico.

La crescita nel settore industriale e in quello agricolo, che hanno avuto luogo con lo sviluppo economico, hanno determinato il sovrasfruttamento delle risorse idriche. Accanto alle attività civili, che sfruttano globalmente il 10% dell'acqua disponibile, quelle agricole e industriali utilizzano la quantità più cospicua della risorsa, il 70% e il 20% rispettivamente. Questi valori sono tuttavia disuguali in funzione delle diverse aree territoriali, considerando, ad esempio, che se in Europa il consumo di acqua per uso agricolo è pari al 35%, per il settore industriale/energetico corrisponde a circa il 50% e per le attività civili al 15%; in Africa, invece, l'87% viene utilizzato per l'agricoltura, il 5% nell'industria e l'8% per l'uso civile (1).

Tra i fattori responsabili della carenza idrica nel mondo occorre anche considerare gli ormai riconosciuti mutamenti climatici, con innalzamento globale della temperatura del pianeta connesso all'emissione di gas a effetto serra, desertificazione, estensione del cuneo salino lungo le coste, accompagnati da tutti quegli aspetti riconducibili al degrado della qualità delle acque. L'area del Bacino del Mediterraneo, ad esempio, è stata interessata nel secolo scorso da un aumento delle temperature di 1,5 °C e da una diminuzione delle precipitazioni del 20%. Il quadro, definito anomalo dagli esperti del settore, dimostrerebbe una modifica delle condizioni climatiche, con un aumento della temperatura a cui non si è accompagnato un incremento delle precipitazioni.

In aggiunta, inadeguate politiche nella gestione delle acque reflue hanno progressivamente compromesso la qualità delle riserve idriche, già depauperate dal continuo sfruttamento delle falde acquifere e dalla loro incapacità di rigenerarsi.

Anche le opere artificiali di sbarramento e deviazione dei fiumi che, ad oggi, interessano circa il 60% dei maggiori fiumi del pianeta, sono responsabili della riduzione della disponibilità di acqua poiché alterano il sistema idrogeologico e il ciclo naturale dell'acqua. In un'ottica di salvaguardia delle risorse idriche, i Paesi occidentali, nei decenni più recenti, hanno ridotto la costruzione di dighe e sbarramenti fluviali basando questa scelta sulla considerazione che i costi economici, sociali, ambientali e demografici di questa politica sono di gran lunga superiori ai benefici. Non altrettanto è accaduto in Asia, Africa, Cina e nei Paesi del Medio Oriente dove sono in atto opere di imponenti proporzioni, anche se in Cina è comunque prevista la costituzione di una società di risparmio idrico per risolvere il problema della scarsità di risorse idriche che affligge il Paese.

### Qualità delle acque e salute umana

Quantità, continuità e qualità sono i requisiti che devono essere garantiti per fornire acqua idonea all'uso potabile.

La qualità è un concetto che si è evoluto con i criteri di valutazione del rischio correlato alla presenza di elementi naturali o dovuti a contaminazione antropica. La qualità dell'acqua è un problema attuale e critico come quello della sua disponibilità e ha un legame diretto con la salute delle popolazioni.

Il rapporto di correlazione tra acqua disponibile e salute umana è ben noto. Il problema della fornitura e dell'uso di acqua qualitativamente accettabile è stato solo parzialmente risolto, ma in modo quasi soddisfacente e, limitatamente al rischio infettivo, solo nei Paesi occidentali. Rimane ancora aperto in relazione al rischio legato alla diffusione e alla presenza nelle acque di sostanze chimiche provenienti dai settori industriale e agricolo, mentre esiste ancora drammaticamente, e soprattutto come rischio infettivo, in molti Paesi in via di sviluppo. Infatti, per la maggior parte delle popolazioni in via di sviluppo, una delle più gravi minacce è rappresentata dall'utilizzo di acqua non rispondente ai requisiti di potabilità.

Il rischio tradizionalmente associabile all'uso di acqua potabile contaminata viene primariamente correlato alla contaminazione da parte di microrganismi patogeni di origine enterica che possono raggiungere le falde acquifere e più direttamente contaminare le acque superficiali che vengono sottoposte a trattamenti per il successivo utilizzo a scopo potabile.

Se il rischio infettivo è ancora molto elevato nei Paesi meno sviluppati, nei Paesi industrializzati, invece, negli ultimi decenni è stato registrato, in generale, un declino delle patologie legate alla diffusione dei più tradizionali patogeni enterici. Ciò è legato, soprattutto, alla messa in opera di tecnologie adeguate per il trattamento e la disinfezione delle acque, alle campagne di vaccinazione e al ricorso all'uso degli antibiotici. Tuttavia, in Europa, sono ancora poco applicati i sistemi di sorveglianza delle malattie di origine idrica trasmesse attraverso le acque potabili. Considerando che il nostro Paese è tra quelli che non hanno un sistema di raccolta di dati epidemiologici per le cosiddette *waterborne disease*, si può ben comprendere che i dati, riferibili all'area europea, costituiscono comunque una sottostima della reale diffusione di malattie idrotrasmesse. I dati più recenti, raccolti in 17 Paesi europei, hanno registrato un totale di 2,5 milioni di casi di malattie gastrointestinali, il 2% dei quali attribuibile all'acqua potabile.

A ridisegnare completamente la materia inerente la qualità delle acque in Europa sono state presentate negli anni più recenti, e sono attual-



mente in vigore, due importanti e innovative direttive comunitarie: la Direttiva 2000/60/CE e la Direttiva 98/83/CE. La prima istituisce un quadro per l'azione comunitaria in materia di acque, prefiggendosi una serie di obiettivi che hanno come priorità la prevenzione e la riduzione dell'inquinamento, la seconda è relativa specificamente alla qualità delle acque destinate al consumo umano. Entrambe, in sinergia e sintonia, potranno contribuire alla definizione degli usi sostenibili e durevoli delle risorse idriche e all'elaborazione di piani di risanamento ambientale in funzione della tutela della salute delle popolazioni.

### Disponibilità idrica e consumi: la situazione in Italia

In Italia, nel 1994, la cosiddetta "Legge Galli" ha sancito ufficialmente la proprietà pubblica di tutte le acque superficiali e sotterranee del Paese e la priorità del consumo umano rispetto agli altri usi. Sebbene con lentezza nell'applicazione, la Legge ha accorpato le varie aziende municipali dell'acqua istituendo gli ATO (Ambiti Territoriali Ottimali), per consentire adeguate dimensioni gestionali e superare la frammentazione delle gestioni locali. Il riferimento territoriale e amministrativo degli ATO è di norma la provincia ed è solo parzialmente riconducibile al rispetto dell'unità del bacino idrografico. Al momento attuale, le regioni hanno individuato 91 ATO, di cui 87 attivati.

Con l'istituzione degli ATO, il numero di acquedotti, circa dodicimila fino al 1999, si è pressoché dimezzato.

Ogni anno in Italia viene erogata una quantità di acqua potabile pari a circa 8 miliardi di metri cubi. L'alimentazione del sistema acquedottistico avviene per l'86% da acque sotterranee e per il 14% da acque superficiali.

La copertura dei servizi di acquedotto è pari al 96% della popolazione (240.000 km di tubature). La disponibilità media giornaliera di acqua a persona è di circa 300 l, con valori più elevati nelle regioni settentrionali e con valori più bassi in quelle meridionali. Nei mesi più caldi dell'anno, tuttavia, il 15% della popolazione non raggiunge la soglia del fabbisogno idrico minimo di 50 l al giorno *pro-capite* e, d'altra parte, il numero delle località in emergenza idrica aumenta ogni anno di pari passo alla riduzione della disponibilità d'acqua. Sono tendenzialmente in aumento le aree aride, al ►

Tabella - Dispositivi di risparmio idrico

Dispositivo	Meccanismo d'azione	Risparmio idrico
Rubinetti con miscelatori d'aria	Aumento del volume d'acqua con aggiunta d'aria	50% circa
Rubinetti con fotocellula	Permettono l'uscita d'acqua in presenza di un oggetto	70-80%
Comandi doppi negli sciacquoni	Permettono di scegliere la quantità da scaricare	30-60%
Comando di interruzione scarico negli sciacquoni	Interrompe il flusso d'acqua alla quantità desiderata	70%

punto che il 30% del territorio, concentrato prevalentemente nelle regioni meridionali, presenta una progressiva perdita di produttività e biodiversità. Inoltre, alcune colture, finora tipiche delle regioni del Sud, stanno espandendo la loro area di coltivazione verso le regioni più settentrionali.

Molteplici sono i fattori da annoverare nella definizione di un quadro esaustivo sull'utilizzo delle risorse idriche del nostro Paese.

Dopo il Canada e gli Stati Uniti, l'Italia è il terzo Paese al mondo e il primo in Europa nella classifica dei maggiori consumatori d'acqua, con un consumo annuo pari a 1.200 metri cubi annui/persona (2). A questo si va ad aggiungere che, se confrontate con altri Paesi dell'Unione Europea, le perdite dei sistemi di captazione e di distribuzione, per fatiscenza o sottrazione, risultano tra le più alte, con valori medi nazionali del 42% che raggiungono valori superiori al 50% in alcune zone del Sud Italia.

A fronte del massivo consumo di acqua le pratiche di riutilizzo e di riuso sono ancora una strategia gestionale agli albori.

### Strategie di riduzione dei consumi

Poiché l'agricoltura e l'industria sono i settori che più assorbono in termini di consumo idrico, è soprattutto in questi ambiti che occorre intervenire. Il miglioramento delle tecniche d'irrigazione e l'introduzione di tecniche di ricircolo negli usi industriali, con il riutilizzo di acque reflue adeguatamente trattate, potrebbero contribuire a ridurre i consumi e il depauperamento delle risorse.

Esistono comunque alcuni interventi che potrebbero concorrere a ottimizzare l'utilizzo delle acque potabili nei servizi dei luoghi di lavoro, di scuole, piscine, palestre e per l'irrigazione del verde pubblico. Dispositivi a fotocellula per la dispensazione

automatica dell'acqua e rubinetti temporizzati si sono dimostrati validi, ad esempio, in Bretagna (Francia), dove l'adozione di nuove strategie di gestione ha consentito, in 15 anni, una riduzione dei consumi del 76%.

Anche a livello delle utenze private, esistono diverse misure che, con l'impiego di interventi tecnologici e comportamentali, possono rappresentare un'evoluzi-

zione in un'ottica di riduzione dei consumi idrici (Tabella). Ne sono esempi l'applicazione di rompigitto, miscelatori e riduttori di flusso al rubinetto e alla doccia che permettono, mantenendo un flusso abbondante d'acqua, di ridurre il volume grazie all'immissione di aria; oppure la sostituzione degli sciacquoni a sistema di erogazione differenziato o a doppio comando. Operazioni ancora più banali consistono nell'appesantire il regolatore del livello dell'acqua nello sciacquone (galleggiante) o nell'immersione sul fondo di un oggetto che, sottraendo volume utile, riduce il quantitativo di acqua nello sciacquone. Per le acque dello scarico delle toilette, non essendo necessari requisiti di qualità e purezza, sarebbe utile il ricorso all'uso di reti duali. In Italia, i primi esempi di applicazione di reti duali riguardano alcuni villaggi turistici dove due reti idriche distribuiscono, da una parte, acque piovane o di pozzo per scopi irrigui e per i servizi e, dall'altra, acque potabili per il consumo umano.

Tra i diversi compiti attribuitigli, il Reparto di Igiene delle Acque Interne, Dipartimento di Ambiente e Connessa Prevenzione Primaria dell'Istituto Superiore di Sanità, attraverso attività di formazione-informazione svolge anche il delicato ed essenziale ruolo di indirizzo per una politica di gestione dell'acqua che soddisfi fabbisogni vitali e qualitativi senza alimentare gli sprechi. ■

### Riferimenti bibliografici

1. European Environment Agency. Krinner W. *Sustainable water use in Europe. Part 1. Sectoral use of water*. Copenhagen: 1999 (Environmental Assessment Report No. 1).
2. United Nations. *Water, a shared responsibility*. The United Nations World Water Development Report - 2. UNESCO and Berghahn Books, Paris and London: 2006.

---

## IV Convegno nazionale

# La tutela della salute nelle attività sportive e la lotta contro il doping

Roma, 3 aprile 2007

Luisa Mastrobattista<sup>1</sup>, Donatella Mattioli<sup>1</sup>, Monica Mazzola<sup>1</sup>, Giordano Carosi<sup>1</sup>, Renata Solimini<sup>1</sup>, Giacomo Toth<sup>2</sup>, Laura Martucci<sup>1</sup> e Silvia Rossi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento del Farmaco, ISS

<sup>2</sup>Ufficio Relazioni Esterne, ISS

**RIASSUNTO** - Nel corso del IV Convegno Nazionale "La tutela della salute nelle attività sportive e la lotta contro il doping" si è parlato dell'attività della Commissione di Vigilanza sul Doping, dei controlli antidoping e delle positività riscontrate, delle numerose campagne di formazione/informazione in materia di doping, dell'attività di ricerca scientifica dei laboratori antidoping e delle operazioni antidoping dei Nuclei Antisofisticazioni e Sanità dell'Arma dei Carabinieri (NAS).

**Parole chiave:** doping, salute, sport

**SUMMARY** (*Health prevention in sports and fight against doping. Fourth National Congress. Rome, April 3, 2007*) - The subjects of the fourth Conference concerned: activity of antidoping surveillance Commission, antidoping controls and positive results for doping tests, training and information campaigns on doping-related issues, research activities of the Italian official antidoping laboratory, and finally Nuclei Antisofisticazioni e Sanità (NAS) antidoping operations.

**Key words:** doping, health, sport

osservatorio.fad@iss.it

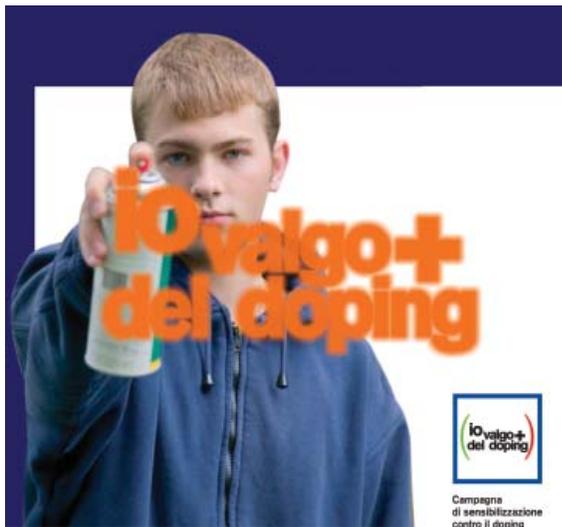
Nel corso del IV Convegno Nazionale "La tutela della salute nelle attività sportive e la lotta contro il doping", che si è tenuto presso l'Istituto Superiore di Sanità (ISS), Giovanni Zotta, Presidente della Commissione per la Vigilanza e il Controllo sul Doping e per la Tutela della Salute nelle Attività Sportive (CVD) del Ministero della Salute, ha presentato alcune delle attività che in maniera sempre più consolidata e stabilizzata vengono svolte dalla Commissione.

In merito alla prevenzione si è accennato alle campagne di informazione/formazione per la tutela della salute nelle attività sportive e di prevenzione del doping tese a promuovere stili di vita sani nonché a valorizzare il ruolo sociale ed etico dello sport. Gli enti proponenti sono stati in larga percentuale Università, Aziende Sanitarie Locali, Federazioni Sportive Nazionali (FSN), Associazioni, il Comitato Olimpico Nazionale Italiano (CONI) mentre i destinatari dei progetti sono stati principalmente operatori del settore sportivo, medici e istituti scolastici.

Si è parlato poi di ricerca, che rappresenta ormai una linea di attività costante intrapresa dalla Commissione e valutata come strumento altamente qualificato per la lotta al doping.

Simona Pichini del Dipartimento del Farmaco dell'ISS, ha condotto uno studio sull'individuazione di valori di riferimento specifici, a seconda del sesso, dell'età e del tipo di sport praticato dagli atleti, per consentire un'interpretazione più precisa, attraverso metodi indiretti, dell'uso dell'ormone della crescita umano. È infatti attualmente difficile distinguere l'ormone della crescita naturalmente presente nell'organismo da quello assunto a scopo di doping.

Un altro studio, realizzato da Marcello Arca dell'Università degli Studi di Roma "La Sapienza", ha riguardato il doping genetico: l'indagine ha permesso l'individuazione di microsatelliti validati per ricercare DNA estraneo nel sangue periferico degli atleti e rilevare così l'eventuale presenza di doping genetico. ▶



Sempre in materia di lotta al doping si è evidenziata la necessità di organizzare e integrare le attività sviluppate in ambito regionale con quelle di competenza statale e con gli organi sportivi nazionali e internazionali, intervenendo in modo ampio e organico sia sul piano della prevenzione che su quello della repressione. L'art. 5 della Legge 14 dicembre 2000 n. 376 "Disciplina della tutela sanitaria delle attività sportive e della lotta contro il doping", riconosce alle regioni, nell'ambito dei piani sanitari regionali, la programmazione delle attività di prevenzione e di tutela della salute nelle attività sportive nonché l'individuazione dei servizi competenti e il coordinamento dei laboratori che effettuano controlli antidoping. La Legge prevede inoltre la realizzazione di Laboratori Antidoping Regionali (LAD) aventi il compito di garantire l'attività di controllo antidoping e di tutela della salute dei praticanti l'attività sportiva, andando così a ricoprire un ruolo attivo e capillare di prevenzione su quelle attività sportive a livello locale che attualmente si sottraggono a qualunque forma di controllo.

Non potevano mancare i riferimenti all'attività di controllo antidoping effettuata dalla Commissione sottolineando la necessità di rivolgersi principalmente a quei settori del mondo sportivo meno controllati come i settori giovanili, dilettantistici e serie minori. Complessivamente, nell'anno 2006 la Commissione ha effettuato 1.511 controlli antidoping su atleti partecipanti a manifestazioni sportive sia in gara sia fuori gara. Nell'insieme, gli eventi sportivi in cui è stato realizzato il controllo sono stati 363 e riguardavano sia le manifestazioni delle FSN sia quelle

delle Discipline Sportive Associate (DSA) e, per la prima volta, quelle degli Enti di Promozione Sportiva (EPS).

Le Federazioni più controllate sono state il calcio (44 eventi), il ciclismo (32 eventi), la pallacanestro e il nuoto (30 eventi).

Dai risultati delle analisi di laboratorio è emerso che dei 1.511 atleti controllati 37 (2,4%) sono risultati positivi ai test antidoping. In particolare, delle 33 Federazioni esaminate 21 hanno fatto riscontrare la presenza di sostanze proibite e precisamente: calcio, pallacanestro, atletica leggera, pallamano, pallavolo, nuoto, ciclismo, sport del ghiaccio, baseball e softball, rugby, canottaggio, tennis, pesi e cultura fisica, sport equestri, tiro con l'arco, hockey e pattinaggio, scherma, triathlon, golf, bocce e motonautica.

Considerando la distinzione per sesso si osserva che per il 69,3% dei casi i controlli sono stati effettuati sugli uomini e per il 30,7% sulle donne; i casi di positività sono risultati quasi tutti maschili poiché delle 464 donne esaminate ne sono risultate positive solamente 3: in valori percentuali risulta una positività maschile del 3,2% e una femminile dello 0,6% (Tabella 1).

In totale, per il 2006 le positività rilevate nei campioni analizzati sono state 40 in quanto alcuni atleti sono stati trovati positivi a più sostanze (34 positivi a una sola sostanza e 3 a due sostanze).

Tra le varie classi di sostanze la più diffusa è rappresentata dai cannabinoidi (32,5%), seguono gli stimolanti e i diuretici (20%), i corticosteroidi (10%), gli anabolizzanti (7,5%), le sostanze attive



Tabella 1 - Atleti controllati e risultati positivi secondo il sesso e la disciplina sportiva: valori assoluti (Fonte: Elaborazione ISS su dati CVD)

Federazioni Sportive Nazionali, Discipline Sportive Associate, Enti di Promozione Sportiva	Atleti controllati		Atleti positivi	
	maschi	femmine	maschi	femmine
FIGC, Giuoco calcio	192	16	4	0
FIP, Pallacanestro	64	64	3	0
FCL, Ciclismo	90	36	3	0
FIN, Nuoto	67	56	1	1
FIPAV, Pallavolo	79	40	3	0
FIR, Rugby	84	0	4	0
FIDAL, Atletica leggera	36	32	1	0
FIGH, Handball	32	20	1	0
FISG, Sport del ghiaccio	34	6	1	0
FISE, Sport equestri	20	20	2	0
FICK, Canoa kayak	24	16	0	0
FIBS, Baseball e softball	36	0	1	0
FIHP, Hockey e pattinaggio	21	12	2	0
UISP, Unione Italiana Sport Per tutti	12	20	0	0
FIT, Tennis	14	16	0	1
FIS, Scherma	12	16	0	1
FIPCF, Pesi e cultura fisica	16	11	1	0
FITRI, Triathlon	16	6	2	0
FIH, Hockey	20	0	0	0
FMI, Motociclismo	18	0	0	0
FIJLKAM, Judo Lotta Karate	8	8	0	0
FIC, Canottaggio	16	0	1	0
FITARCO, Tiro con l'arco	12	4	1	0
FPI, Pugilato	12	4	0	0
FITET, Tennis tavolo	12	4	0	0
AICS, Associazione Italiana Cultura Sport	8	8	0	0
CNS Libertas	8	8	0	0
FGdI, Ginnastica	6	8	0	0
FISN, Sci nautico	9	4	0	0
FIM, Motonautica	12	0	1	0
FIG, Golf	7	4	1	0
FIGS, Squash	8	0	0	0
UITS, Tiro a segno	4	4	0	0
FITA, Taekwondo	4	4	0	0
FIV, Vela	4	4	0	0
CSI, Centro Sportivo Italiano	4	4	0	0
MPS Italia, Movimento Sport Azzurro Italia	4	4	0	0
ASI, Alleanza Sportiva Italiana	4	4	0	0
FIB, Bocce	6	0	1	0
FITAV, Tiro a volo	4	1	0	0
FASI, Arrampicata sportiva	4	0	0	0
FICSE, canoa sedile fisso	4	0	0	0
<b>Totale</b>	<b>1.047</b>	<b>464</b>	<b>34</b>	<b>3</b>

sul sistema ormonale quali la hCG-gonadotropina corionica umana (5%) e infine i  $\beta$ -bloccanti e gli antiestrogeni (2,5%).

Esaminando l'uso di tali sostanze in funzione dello sport praticato si osserva che: gli stimolanti sono presenti nella pallacanestro, nel nuoto, negli sport equestri, nell'hockey e pattinaggio, nell'atletica leggera, nel triathlon e nel rugby; gli anabolizzanti nel triathlon e nel nuoto e i diuretici

nel calcio, nella pallacanestro, nell'handball, nel tennis, nella motonautica e nella scherma.

L'uso di sostanze attive sul sistema ormonale e di antiestrogeni è stato riscontrato solo nel ciclismo mentre i corticosteroidi sono stati rilevati nella pallavolo e negli sport equestri.

La maggior parte delle positività è dovuta all'assunzione di THC e gli sport interessati sono il rugby, il calcio, la pallacanestro, la pallavolo, ►

gli sport del ghiaccio, il baseball e softball, i pesi e cultura fisica, il tiro con l'arco, l'hockey e pattinaggio e il golf (Tabella 2).

Confrontando i dati relativi alle percentuali di positività riscontrate dal 2003 al 2006 risulta che, nonostante la numerosità dei controlli sia più che raddoppiata rispetto al primo anno, i valori percentuali di positività sono rimasti pressoché inalterati passando dal 2,7% del 2003 al 2,4% del 2006 (Tabella 3).

Francesco Botré, Direttore del Laboratorio Antidoping della Federazione Medico Sportiva Italiana (FMSI), il laboratorio che esegue le analisi per conto della CVD, dopo aver ulteriormente evidenziato l'attività di controllo ordinaria svolta dal laboratorio (12.000 campioni analizzati da gennaio 2006 a marzo 2007), ha dato rilievo all'efficacia con cui sono stati eseguiti i controlli antidoping ai Giochi Olimpici Invernali "Torino 2006": in questa occasione sono stati analizzati circa 1.500 campioni mentre ai Giochi Paraolimpici Invernali, sempre di "Torino 2006", i campioni analizzati sono stati 238.



Botré ha sottolineato l'esigenza di un continuo miglioramento dell'efficacia dei metodi di laboratorio da realizzarsi attraverso l'ottimizzazione di procedure di analisi, l'ampliamento del novero delle sostanze/metodi rilevabili con la possibile identificazione di nuove sostanze "doping" (sti-

**Tabella 2** - Distribuzione delle positività rilevate per classi di sostanze, sostanze e sport: valori assoluti e percentuali (Fonte: Elaborazione ISS su dati CVD)

Classi di sostanze	Sostanze	Sport	n.	%
Cannabinoidi	Metabolita del THC	Rugby (3 casi), calcio (2 casi), pallacanestro, pallavolo, sport del ghiaccio, baseball e softball, pesi e cultura fisica, tiro con l'arco, hockey e pattinaggio, golf	13	32,5
Stimolanti	Cocaina	Pallacanestro, nuoto, sport equestri, hockey e pattinaggio	4	10,0
	Formoterolo	Atletica leggera, triathlon	2	5,0
	Efedrina	Rugby	1	2,5
	Salbutamolo	Canottaggio	1	2,5
Agenti anabolizzanti	19-norandrosterone	Triathlon	1	2,5
	Stanozololo	Nuoto	1	2,5
	19-noreticolanolone	Triathlon	1	2,5
Diuretici e agenti mascheranti	Finasteride	Calcio (2 casi), pallacanestro, handball	4	10,0
	Idroclorotiazide	Tennis, motonautica	2	5,0
	Amiloride	Tennis, scherma	2	5,0
Ormoni e sostanze correlate	hCG*	Ciclismo	2	5,0
Corticosteroidi	Desametasone	Pallavolo	2	5,0
	Prednisone	Sport equestri	1	2,5
	Prednisolone	Sport equestri	1	2,5
Agenti con attività anti-estrogenica	Ciclofenil	Ciclismo	1	2,5
$\beta$ -bloccanti	Carvedilolo	Bocce	1	2,5
<b>Totale</b>			<b>40</b>	<b>100,0</b>

(\*) Gonadotropina corionica umana

**Tabella 3** - Atleti controllati e risultati positivi dal 2003 al 2006: valori assoluti e percentuali

Anni	Atleti controllati	Atleti positivi	% di positività totale	% di positività	
				maschi	femmine
2003	740	20	2,7	2,9	2,4
2004	1556	42	2,7	3,3	1,5
2005	1879	37	2,0	2,7	0,5
2006	1511	37	2,4	3,2	0,6

Fonte: Elaborazione ISS su dati CVD

molanti, ormoni endogeni, steroidi anabolizzanti e metodi vietati come doping ematico e agenti mascheranti), la differenziazione tra uso proibito/uso consentito di specifiche sostanze.

È da evidenziare che seppure l'uso e l'abuso di alcuni farmaci e integratori non alterano le prestazioni sportive, possono comunque causare danni alla salute: questo fenomeno, definito "medicalizzazione dell'atleta" e già evidenziato più volte in passato, è fonte negli ultimi tempi di preoccupazioni via via crescenti.

L'uso di anabolizzanti, inoltre, è diffuso soprattutto nella popolazione che non pratica sport ma che è attenta alla "cultura fisica", che non si associa ad alcuna Federazione o ente di promozione sportiva ma frequenta palestre e circoli privati dove non è possibile fare controlli e dove possono agire soltanto le forze dell'ordine.

Non è difficile rendersi conto che oggi il doping non tocca più solamente l'ambiente sportivo, fatto di professionisti e non, ma coinvolge sempre più figure che grazie al mondo del doping

traggono profitti di entità smisurata. Le sostanze illecite possono provenire in parte da canali "ufficiali" per mezzo di farmacisti e operatori sanitari compiacenti ma molte sostanze vengono prodotte da piccole aziende clandestine, allocate in Paesi dell'Est europeo ma anche in Paesi asiatici e africani.

Dai dati ufficiali forniti dal Comando Carabinieri per la Tutela della Salute risulta che nel 2006 i sequestri totali di sostanze ad azione anabolizzante sono stati pari a 88.550.

Complessivamente le perquisizioni effettuate sono state 314, le persone coinvolte nel traffico di sostanze illecite 537 (68 arrestate e 469 segnalate all'autorità giudiziaria), il giro d'affari corrispondente alle operazioni più importanti ammonta a circa 20 milioni e mezzo di euro. La maggior parte delle sostanze sequestrate risultano prodotte nei Paesi dell'Unione Europea; il 90% circa delle confezioni di farmaci e delle fiale rinvenute e il 50% delle compresse sequestrate sono di fabbricazione comunitaria.

Ampio spazio è stato offerto, infine, alla presentazione dei risultati di alcune delle campagne di informazione/formazione in materia di doping e di tutela della salute. Prevalentemente rivolte ai giovani, queste campagne testimoniano l'esigenza di un'adeguata conoscenza del fenomeno doping e dei rischi a esso correlati così da promuovere uno stile di vita il più possibile sano e corretto. Di particolare interesse risultano quelle condotte nelle scuole per valutare il grado di conoscenza del fenomeno doping tra i ragazzi. Nello specifico si evidenziano due indagini campionarie: una ha coinvolto 921 giovani (425 maschi e 496 femmine) di età compresa fra 12 e 19 anni delle scuole di Roma e un'altra ha interessato 13.360 studenti e 527 giovani calciatori di età compresa tra i 14 e i 18 anni. Dal collettivo emerge una ridotta conoscenza di cosa siano il doping e gli integratori alimentari ma si evince comunque una certa consapevolezza, da parte dei ragazzi, che il doping sia una pratica dannosa per la salute. Sulla base dei risultati di queste e altre ricerche risulta evidente la necessità di avviare al più presto e in maniera capillare interventi preventivi a più livelli nell'ambito dell'educazione alla salute.





## Nei prossimi numeri:

La malattia renale: emergenza sanitaria  
Indagine su organizzazione e ambiente di lavoro nel CNESPS-ISS  
Sistema italiano e coreano a confronto per il controllo delle malattie infettive

Istituto Superiore di Sanità

Presidente: Enrico Garaci

Viale Regina Elena, 299 - 00161 Roma  
Tel. +39-0649901 Fax +39-0649387118

*a cura del Settore Attività Editoriali*