

# Annali

*dell'Istituto  
Superiore  
di Sanità*

Rivista trimestrale dell'Istituto Superiore di Sanità

*Direttore dell'Istituto Superiore di Sanità  
e Direttore responsabile*  
Giuseppe Benagiano

*Redattore capo*  
Enrico Alleva

*Comitato di redazione*  
Umberto Agrimi, Enrico Alleva, Sergio Caroli, Paola De  
Castro, Eugenia Dogliotti, Filomena Mazzei, Edoardo  
Pozio e Stefano Vella

*Segretaria di Redazione*  
Federica Napolitani Cheyne

*Redazione e composizione*  
Gabriele Baldi, Antonella Martino Santucci, Federica  
Napolitani Cheyne, Laura Radiciotti e Franco Timitilli

*Pubblicazione*  
Gli *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* appaiono in  
fascicoli trimestrali e speciali, preparati e composti dal  
Servizio per le Attività Editoriali dell'Istituto Superiore di  
Sanità e stampati dall'Istituto Poligrafico e Zecca dello  
Stato.

*Direzione e Redazione*  
Servizio per le Attività Editoriali  
Istituto Superiore di Sanità  
Viale Regina Elena, 299  
00161 Roma  
Tel. +39-0649901  
Fax +39-0649902253  
e-mail: [segr-sae@iss.it](mailto:segr-sae@iss.it)

Gli articoli scientifici e la corrispondenza ad essi relativa  
vanno indirizzati alla Redazione della rivista. Le "Istruzioni  
agli Autori" degli *Annali* sono pubblicate in ciascun fascicolo.

*Abbonamenti*  
Gli abbonamenti sono curati dall'Istituto Poligrafico e  
Zecca dello Stato. La corrispondenza relativa agli abbo-  
namenti e all'acquisto di singoli fascicoli deve essere  
indirizzata a:  
Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato  
Direzione editoriale - Settore abbonamenti  
Via Marciana Marina, s.n.c.  
00199 Roma  
Tel. +39-0685084131/0685084126  
Fax +39-0685084117

*Condizioni di abbonamento - Anno 2000*  
Annuale:  
Italia Lit 110 000 (€ 56,81); estero Lit 130 000 (€ 67,14).  
Un fascicolo trimestrale:  
Italia Lit 35 000 (€ 18,08); estero Lit 40 000 (€ 20,66).  
L'importo dovrà essere versato sul conto corrente postale  
n. 387001 intestato all'Istituto Poligrafico e Zecca dello  
Stato specificando la causale del versamento: "abbona-  
mento agli *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*".

Il periodico può essere oggetto di scambio con riviste di  
interesse per l'Istituto Superiore di Sanità. La corrisponden-  
za relativa va indirizzata alla Redazione della rivista.

Gli *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* sono indicizzati da:  
- CHEMABS  
- EMBASE/Excerpta Medica  
- MEDLINE  
- PASCAL

L'indice del contenuto dei singoli fascicoli è disponibile su  
Internet: <http://www.iss.it>

ISSN 0021-2571

© Istituto Superiore di Sanità 2000. Tutti i diritti sono riservati.  
Reg. Stampa - Tribunale di Roma n. 482/85 del 29 ottobre 1985

Roma, 2000 - Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato P.V.

*Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* is a quarterly periodical edited by the Istituto Superiore di Sanità.

*Director General of the Istituto Superiore di Sanità and Responsible Director*  
Giuseppe Benagiano

*Editor-in-chief*  
Enrico Alleva

*Editorial Committee*  
Umberto Agrimi, Enrico Alleva, Sergio Caroli, Paola De Castro, Eugenia Dogliotti, Filomena Mazzei, Edoardo Pozio and Stefano Vella

*Editorial Secretary*  
Federica Napolitani Cheyne

*Editing and composition*  
Gabriele Baldi, Antonella Martino Santucci, Federica Napolitani Cheyne, Laura Radiciotti and Franco Timitilli

*Publication*  
*Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* is printed quarterly and in special issues; it is prepared and composed by the Editorial Service of the Istituto Superiore di Sanità and printed by the Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato.

*Direction and Editorial Office*  
Servizio per le Attività Editoriali  
Istituto Superiore di Sanità  
Viale Regina Elena, 299  
00161 Roma, Italy  
Tel. +39-0649901  
Fax +39-0649902253  
e-mail: segr-sae@iss.it

Papers to be presented for publication should be addressed to the Editorial Office. "Instructions to Authors" are printed in each issue.

*Subscription information*

The official bookseller agency for *Annali* is Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato.  
Correspondence concerning subscriptions and purchase of separate issues should be addressed to:  
Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato  
Direzione editoriale - Settore abbonamenti  
Via Marciana Marina, s.n.c.  
00199 Roma, Italy  
Tel. +39-0685084131/0685084126  
Fax +39-0685084117

*Subscription terms - Year 2000*

Annual: Lit 110 000/€ 56,81 (Italy);  
Lit 130 000/€ 67,14 (other countries).  
Each quarterly issue: Lit 35 000/€ 18,08 (Italy);  
Lit 40 000/€ 20,66 (other countries).

The journal can be exchanged with periodicals of interest to the Istituto Superiore di Sanità. Requests of exchange agreements should be addressed to the Editorial Office.

*Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* is indexed in:

- CHEMABS
- EMBASE/Excerpta Medica
- MEDLINE
- PASCAL

The tables of contents of *Annali* are available on Internet:  
<http://www.iss.it>

ISSN 0021-2571

© Istituto Superiore di Sanità 2000. All rights reserved.  
Reg. Stampa - Tribunale di Roma n. 482/85 del 29 ottobre 1985

Roma, 2000 - Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato P.V.

# Annali

*dell'Istituto  
Superiore  
di Sanità*

Volume 36, n. 4, 2000

## Contenuto / Contents

### Sezione I / Section I

#### LA SORVEGLIANZA E IL CONTROLLO DELLE MALATTIE SESSUALMENTE TRASMESSE

A cura di **Massimo Giuliani** e **Barbara Suligoj**

<i>Prefazione</i> - <b>Barbara Suligoj</b> e <b>Massimo Giuliani</b> .....	p.	391
Le malattie sessualmente trasmesse classiche ed emergenti nei paesi industrializzati e nei paesi in via di sviluppo - <b>Giampiero Carosi, Alberto Matteelli, Anna Beltrame e Cecilia Pizzocolo</b> .....	p.	393
La sorveglianza delle malattie sessualmente trasmesse e dell'infezione da HIV. Metodologia e flusso dei dati - <b>Barbara Suligoj</b> e <b>Massimo Giuliani</b> .....	»	399
La legislazione in Europa e in Italia per il controllo delle malattie sessualmente trasmesse - <b>Massimo Giuliani</b> .....	»	409
Diffusione delle malattie sessualmente trasmesse - <b>Barbara Suligoj</b> .....	»	417
Gli attuali protocolli di diagnosi e terapia delle malattie sessualmente trasmesse - <b>Aldo Di Carlo</b> .....	»	421
Le complicanze delle malattie sessualmente trasmesse: clinica e terapia - <b>Secondo Guaschino</b> .....	»	431
Il laboratorio nella diagnosi delle malattie sessualmente trasmesse - <b>Enrico Massimo Magliano</b> .....	»	437
La prevenzione mirata al comportamento sessuale - <b>Carlo Signorelli, Cristina Renzi, Ester Zantedeschi</b> e <b>Aldo Bossi</b> .....	»	441
Le malattie sessualmente trasmesse tra gli immigrati in Italia - <b>Salvatore Geraci</b> .....	»	445

## Sezione II / Section II

### *RICERCHE E METODOLOGIE / RESEARCH AND METHODOLOGY*

Metabotropic glutamate receptors and brain ischemia: differential effects on phosphoinositide turnover in young and aged rats - <b>Paola Lorenzini, Simonetta Pestalozza, Stefano Fortuna, Luisa Morelli, Maria Teresa Volpe and Annarita Meneguz</b> .....	p.	453
Characterization and screening of a point mutation in LDL receptor gene found in Southern Italy (FH <small>Avellino</small> ) - <b>Alfredo Cantafora, Ida Blotta, Elisabetta Mercuri, Claudio Cortese, Corradino Motti, Paola Rampa, Sebastiano Calandra and Stefano Bertolini</b> .....	»	459
Valutazione degli effetti dei corsi di preparazione alla nascita sulla salute della madre e del neonato - <b>Giovanni Baglio, Angela Spinelli, Serena Donati, Michele E. Grandolfo e John Osborn</b> .....	»	465
Immigration and health: the Italian National Focal Point experience - <b>The Italian National Focal Point (NFP) of the AIDS &amp; Mobility Project</b> .....	»	479
Patologie animali associate all'esposizione a campi elettrici e magnetici a 50/60 Hz: descrizione di un caso - <b>Paola De Nardo, Maria Cristina Isaia, Riccardo Orusa e Susanna Cerruti Sola</b> .....	»	491

### *BREVI NOTE / BRIEF NOTES*

Stress ossidativo nell'insufficienza renale: uno studio sperimentale - <b>Loretta Diana, Rita di Giovannandrea, Mauro Valeri, Valentina Mazzarella, Antonino Bella e Giancarlo Severini</b> .....	p.	497
---	----	-----

### *RICORDO DI*

Nel ricordo di Gaudenzio (Enzo) Pierdominici - <b>Sergio Bettini</b> .....	p.	503
--	----	-----

### *RECENSIONI, COMMENTI E SEGNALAZIONI / BOOK REVIEWS, NOTES AND COMMENTS* .....

p. 507

### *PUBBLICAZIONI DELL'OMS / WHO PUBLICATIONS* .....

p. 513

### *INDICI DEL VOLUME / INDEXES OF THE VOLUME*

Indice degli Autori / Author index .....	p.	517
Indice per soggetti / Subject index .....	»	519
Contenuto del volume / Tables of contents of the volume .....	»	523

## Istruzioni per gli Autori

Gli *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* pubblicano rassegne, monografie, articoli originali, brevi note tecniche nei diversi campi attinenti alla sanità pubblica.

**PRESENTAZIONE DEI MANOSCRITTI.** - I lavori devono essere inviati alla Redazione degli *Annali*, Servizio per le Attività Editoriali, Istituto Superiore di Sanità, Viale Regina Elena, 299 - 00161 Roma.

Possono essere presentati solo lavori originali, ovvero che non siano stati pubblicati né presentati per la pubblicazione altrove, in lingua italiana o, preferibilmente, in lingua inglese.

Tutti i lavori saranno sottoposti a revisione da parte di persone qualificate.

Gli Autori che intendano richiedere la pubblicazione di fascicoli monografici o rassegne su argomenti tecnici e scientifici devono consultare in anticipo la direzione o la redazione della rivista.

I dattiloscritti devono essere presentati (possibilmente anche su floppy disk) in duplice copia di cui una originale con doppia spaziatura ed ampi margini. Essi, ed in particolare le tabelle e la bibliografia, devono essere accuratamente riguardati dagli Autori.

I lavori devono essere scritti nel modo più conciso possibile compatibilmente con la chiara comprensione del testo; le tabelle e le figure devono essere presentate solo se necessarie per la documentazione dei risultati.

Il titolo, su pagina separata, deve essere seguito dai nomi completi degli Autori (nome per esteso e cognome) e dall'indicazione del Laboratorio e dell'Istituto di appartenenza, città e stato. Deve inoltre essere chiaramente indicato il nome dell'Autore al quale dovrà essere indirizzata la corrispondenza, il suo indirizzo, numero di telefono e fax.

Di regola i lavori originali devono essere suddivisi in sezioni (per es.: Introduzione, Materiali e metodi, Risultati, Conclusione). In ogni caso, titoli di capitoli e sottocapitoli vanno chiaramente indicati alla Redazione.

Ogni articolo deve essere necessariamente accompagnato da:

- un *riassunto* in italiano ed un *summary* in inglese (contenente la traduzione del titolo) presentati su pagine separate, di circa 120 parole ciascuno;

- *parole chiave* (descrittori o soggetti) in italiano e inglese, fino a un numero massimo di cinque.

Si danno di seguito alcune indicazioni sulla lunghezza dei contributi che potrebbero essere presentati per la pubblicazione sugli *Annali*, intendendosi come pagina dattiloscritta una pagina di 72 battute per 30 righe.

La *breve nota* non dovrà superare le 11 pagine dattiloscritte comprese la bibliografia essenziale (che non dovrà superare i 15 riferimenti bibliografici), una tabella e una figura.

L'*articolo* non dovrà superare le 20 pagine dattiloscritte inclusa la bibliografia (circa 40 riferimenti). Non più di tre tabelle e due figure, di formato convenzionale, possono essere accluse al testo.

La  *rassegna* non dovrà superare le 28 pagine dattiloscritte inclusa la bibliografia (non più di 120 riferimenti). Quattro tabelle e tre figure possono essere accluse al testo.

**PRESENTAZIONE DEL TESTO SU FLOPPY DISK.** - Si prega vivamente di presentare il testo anche su floppy disk. Sono accettati preferibilmente dischetti da 3.5 pollici, Macintosh o IBM compatibili, formattati a 720/1.44 Mb, usando i programmi Microsoft Word versione MS-DOS o Windows, WordPerfect o altri programmi registrati in ASCII.

Per le figure e i grafici, registrare nel dischetto in formato: WMF, Excel, Freehand (per PC-IBM compatibili); Freehand-illustrator (versione 6) Excel (per Macintosh).

**TABELLE E FIGURE.** - Le *tabelle* devono essere presentate su pagina separata; ciascuna tabella deve essere fornita di un titolo e deve poter essere comprensibile anche senza riferimenti al testo. All'interno

della tabella, ciascuna colonna deve riportare in alto l'indicazione di ciò a cui i dati in essa contenuti si riferiscono (unità di misura o altro). Vanno evitate linee di divisione orizzontali o verticali se non quelle necessarie per la chiarezza e leggibilità della tabella stessa.

Le *figure* (disegni, grafici e fotografie) devono essere presentate su pagine separate in forma adatta per la riproduzione. Le fotografie dovranno essere chiare stampe su carta lucida. Sul retro di ciascuna ne dovrà essere indicato l'orientamento, insieme al nome del primo autore dell'articolo cui si riferisce e alla numerazione (numero della figura).

Le *didascalie* delle figure devono essere dattiloscritte in pagina separata e devono fornire una sufficiente spiegazione dell'oggetto.

Tabelle e figure devono avere numerazione progressiva e indipendente (in numeri arabi) ed essere chiaramente citate all'interno del testo.

**CONVENZIONI.** - Tutti i termini in lingua straniera o in latino devono essere scritti in corsivo o sottolineati. Si possono usare abbreviazioni o simboli solo se questi siano largamente adottati nella letteratura scientifica (p. es. DNA, ATP, DDT). Ogni altra abbreviazione può essere adottata solo in seguito all'indicazione del suo significato sia nel testo che nel riassunto e non dovrà apparire nel titolo. Una lista delle abbreviazioni usate nel testo può, ove necessario, essere fornita su pagina separata.

**RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI.** - Tutti i riferimenti bibliografici devono essere numerati nel testo fra parentesi quadre, ad es. [1, 2, 3-6], e riportati alla fine dell'articolo in ordine di citazione, secondo il seguente modello:

DINARELLO, C.A. & WOLFF, S.M. 1993. Mechanisms of disease: the role of interleukin-1 in disease. *N. Engl. J. Med.* **328**(2): 106-113.

I titoli dei periodici devono essere abbreviati in conformità con la *Chemical Abstracts Service Source Index (CASSI)*.

I libri o parti dei medesimi devono essere riportati in bibliografia secondo i seguenti esempi:

1. SPILKER, B. 1991. *Guide to clinical trials*. Raven Press, New York.

2. *Quantitative nuclear cardiology*. 1975. R.N. Pierson, J.P. Kriss, R.H. Jones & W.J. MacIntyre (Eds). Wiley, New York.

3. VANNGARD, N. 1972. Copper proteins. In: *Biological applications of electron spin resonance*. H.M. Swartz, J.R. Bolton & D.C. Borg (Eds). Wiley, New York. p. 411-447.

I lavori pubblicati in Atti di congressi dovranno essere riportati secondo il seguente esempio:

1. MELROSE, J.C. 1970. Thermodynamics of surface phenomena. In: *Proceedings of international conference on thermodynamics*. Cardiff, 1-4 April 1970. P.T. Landsberg (Ed.). Butterworths, London. p. 273-286.

Tutti i riferimenti citati nel testo dovranno essere riportati in bibliografia e viceversa.

**AUTORIZZAZIONI E RICONOSCIMENTI.** - Le citazioni estese e i materiali illustrativi ripresi da pubblicazioni precedenti debbono essere accompagnati dalle autorizzazioni originali rilasciate dagli Autori e dalle Case editrici, in conformità con le norme che regolano il copyright.

**ESTRATTI.** - Per ogni lavoro saranno inviati 100 estratti gratuiti all'Autore responsabile della corrispondenza con la Redazione, il quale avrà il compito di suddividerli tra gli eventuali co-autori. Estratti oltre questo numero potranno essere richiesti dagli Autori alla Redazione degli *Annali* al momento della restituzione delle bozze.

## Instructions to Authors

*Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* (Annals of the Italian National Health Institute) publish reviews, monographic issues, original articles, brief and technical notes in the different fields of public health.

**PRESENTATION OF THE MANUSCRIPT.** - Manuscripts should be sent to: Annali dell'Istituto Superiore di Sanità, Redazione, Viale Regina Elena, 299 - 00161 Rome, Italy.

All works presented for publication on *Annali* must be original and are submitted for review to qualified referees.

Authors who wish to submit for publication on *Annali* monographic issues or technical reviews should contact the Direction or Editorial Office in advance.

Manuscripts should be written as concisely as possible to allow a clear understanding of the text and presented in two copies and also, if possible, on floppy disk; tables and figures should be kept to a minimum and must be presented only if necessary for the documentation of results. The title, on a separate sheet, should be followed by the complete name of the Authors and the Laboratory or Institute where they work, town and country. The name and address, telephone and telefax numbers of the corresponding Author should also be indicated.

Original articles should normally be organized into different sections (i.e.: Introduction, Materials and methods, Results, Conclusions).

Each article must be accompanied by:

- a *summary* (with the title translated) both in Italian and in English, of about 120 words, presented on separate sheet and in two copies;

- *key words* (descriptors or subjects) in Italian and English, up to a maximum number of five.

The specifications that follow have been developed from our editorial experience and represent what is needed to provide a final printed article that meets the requirements of our publication.

The *brief note* should not exceed 11 typed pages (72 strokes per line, maximum 30 lines) including: 15 references, one table and one figure.

The *article* should have a length of about 20 typed pages including about 40 references. No more than three tables and two figures, of conventional size, may be provided.

The *review* should be about 28 typed pages long, including no more than 120 references. Four tables and three figures may be provided.

**PRESENTATION OF THE TEXT ON FLOPPY DISK.** - The Authors are kindly requested to present their manuscripts also on floppy disk.

Only disks with the following characteristics will be accepted: 3.5 inches (720/1.44 Mb), Macintosh or IBM compatible, using Microsoft Word MS-DOS or Windows version, WordPerfect or other programmes registered in ASCII.

Figures and graphs should be registered in: WMF, Excel or Freehand (for PC-IBM compatible); Freehand-illustrator (version 6) or Excel (for Macintosh).

**TABLES AND FIGURES.** - *Tables* should be typewritten on a separate sheet (presented in two copies) and preceded by a title; they should be understandable also without reference to the text.

*Figures* (drawings, diagrams) must have a size appropriate for reproduction. Photographs must be provided in the form of high quality glossy paper and they must bear an indication of their orientation for a right arrangement in the text. The number of figure and the name of the first author should also be indicated in the back.

*Captions* of figures and photographs should be typewritten on a separate sheet and must contain a sufficient explanation of their object.

Tables and figures should be numbered in Arabic numerals in a consecutive and independent way and must be referred to in the text.

**CONVENTIONS.** - All Latin or foreign words should be underlined. You should use internationally accepted abbreviations, if possible (e.g. DNA, ATP, DDT). All other abbreviations should be spelled out in full the first time they occur in the text, followed by the shortened term in parentheses; afterwards use the abbreviation only.

**REFERENCES.** - All references in the text must be numbered in square parentheses, i.e. [1, 2, 3-6], and mentioned at the end of the article, in the order in which they are quoted, as in the following example:

DINARELLO, C.A. & WOLFF, S.M. 1993. Mechanisms of disease: the role of interleukin-1 in disease. *N. Engl. J. Med.* **328**(2): 106-113.

Titles of periodicals should be abbreviated in accordance with the *Chemical Abstracts Service Source Index (CASSI)*. Books or parts of them should appear in the references according to the following examples:

1. SPILKER, B. 1991. *Guide to clinical trials*. Raven Press, New York.

2. *Quantitative nuclear cardiology*. 1975. R.N. Pierson, J.P. Kriss, R.H. Jones & W.J. MacIntyre (Eds). Wiley, New York.

3. VANNGARD, N. 1972. Copper proteins. In: *Biological applications of electron spin resonance*. H.M. Swartz, J.R. Bolton & D.C. Borg (Eds). Wiley, New York. p. 411-447.

Contributions in proceedings should be cited as in the following example:

1. MELROSE, J.C. 1970. Thermodynamics of surface phenomena. In: *Proceedings of international conference on thermodynamics*. Cardiff, 1-4 April 1970. P.T. Landsberg (Ed.). Butterworths, London. p. 273-286.

The Authors should check that each reference cited in the text appears in bibliography and viceversa.

References should not include the ones referring to works submitted for publication but not yet accepted or unpublished results, etc. These can be mentioned in the text in parentheses.

**LICENCES AND AGREEMENTS.** - Extended quotations and illustrative material taken from other publications must be accompanied by the original permission granted by the Authors and by the publisher.

**REPRINTS.** - One hundred reprints for each article will be sent, free of charge, to the corresponding Author who will distribute them among the co-authors. A higher number of reprints may be requested from the Authors to the Editorial Office of *Annali* at the moment of the return of proofs.

**Sezione I / Section I**

**LA SORVEGLIANZA E IL CONTROLLO  
DELLE MALATTIE SESSUALMENTE TRASMESSE**

A cura di

**Massimo Giuliani e Barbara Suligoj**

*Centro Operativo AIDS, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

## *Prefazione*

Le malattie sessualmente trasmesse (MST) rappresentano oggi uno dei gruppi di malattie infettive più diffuse nel mondo, sebbene il loro studio epidemiologico rappresenti un compito particolarmente complesso, per vari motivi.

Innanzitutto, le numerose nuove MST emerse negli ultimi decenni hanno per molti aspetti modificato e frammentato la realtà epidemiologica delle cosiddette “malattie veneree”: ciascuna MST, infatti, presenta caratteristiche di diffusione, diagnosi e curabilità così differenti da rendere estremamente difficile un’analisi epidemiologica che le comprenda in un unico quadro.

In secondo luogo, l’epidemiologia delle MST è in gran parte nascosta, poiché una larga quota delle persone che contraggono un’infezione trasmessa per via sessuale non viene inclusa nelle classiche rilevazioni epidemiologiche: perché non viene richiesta assistenza medica, oppure perché pur richiedendo assistenza medica non viene posta una diagnosi corretta, o perché si ricorre all’automedicazione, o ancora perché la diagnosi non viene segnalata ai sistemi di notifica previsti. Tutti questi fattori non consentono la raccolta di dati completi ed affidabili.

Per ultimo, le informazioni fornite dal sistema ufficiale di notifica delle malattie infettive, riguardano solo sifilide e gonorrea i cui dati risultano largamente sottostimati.

Questi problemi, condivisi in linea di massima da tutte le nazioni, hanno assunto negli anni più recenti un’importanza crescente, anche in ragione dell’effetto che hanno le MST nell’aumentare la diffusione dell’HIV, nonché per l’ormai ben dimostrato ruolo causale delle MST in alcune patologie gravi, quali la sterilità ed alcuni tumori.

L’obiettivo della presente monografia è quello di presentare un’analisi aggiornata di diversi aspetti relativi alle MST; essa è indirizzata a quanti (medici, biologi e responsabili di sanità pubblica) vogliano approfondire questi argomenti. Essa intende altresì rappresentare uno strumento di consultazione per coloro che operano sul territorio nel settore delle MST e ai quali viene affidato il coordinamento e la programmazione a livello locale o regionale di iniziative scientifiche e di sanità pubblica finalizzate a:

- migliorare la conoscenza epidemiologica delle MST: diffusione, incidenza, costi, agenti eziologici;
- pianificare strategie d’intervento e di prevenzione a diversi livelli in accordo con le esigenze nazionali e delle diverse regioni;
- stabilire l’allocazione delle risorse economiche per il controllo delle MST;
- valutare i benefici di interventi condotti localmente.

Se questa monografia riuscirà ad arrivare a coloro che sono impegnati sul fronte della lotta alla diffusione delle MST e se raggiungerà gli obiettivi che si è prefissata, sia come strumento di aggiornamento che di rapida consultazione, potremo considerare sicuramente positiva l’idea che ci ha condotto a realizzarla.

E’ anche per questo che vogliamo ringraziare tutti gli autori che con noi hanno condiviso questo intento e che con il loro impegno hanno reso possibile la sua realizzazione.

## Le malattie sessualmente trasmesse classiche ed emergenti nei paesi industrializzati e nei paesi in via di sviluppo

Giampiero CAROSI, Alberto MATTEELLI, Anna BELTRAME e Cecilia PIZZOCOLO

*Clinica delle Malattie Infettive e Tropicali, Università degli Studi, Brescia*

**Riassunto.** - Nei paesi occidentali l'introduzione degli antibiotici negli anni '50 ha determinato una drastica riduzione dei casi di sifilide gonorrea e delle malattie sessualmente trasmesse (MST) tropicali, mentre queste sono ancora molto diffuse nella popolazione generale dei paesi in via di sviluppo. La World Health Organization stima in 333 milioni, il numero di casi di MST curabili ogni anno nel mondo, di cui il 90% nei paesi in via di sviluppo. Inoltre la diffusione di MST a eziologia virale, come herpes genitale, condilomi, epatiti di tipo B e infezione da HIV-1, pone oggi non poche difficoltà ai sistemi di controllo basati sulla terapia. Le MST sono inoltre causa di gravi complicanze a carico dell'apparato genitale e riproduttivo di ambo i sessi, la cui cura assorbe ingenti risorse economiche.

*Parole chiave:* malattie sessualmente trasmesse, HIV-1, epidemiologia, malattia infiammatoria pelvica, sequele.

**Summary** (*Classic and emerging sexually transmitted diseases in industrialised and non-industrialised countries*). - In industrialised countries, there has been a drastic decrease in the number of reported cases of syphilis, gonorrhoea, and tropical sexually transmitted diseases (STD) since the introduction of antibiotics in the 1950s, whereas among the general population of non-industrialised countries, the number of cases of these diseases has remained extremely high. The World Health Organization has estimated that, worldwide, 333 000 000 new cases of curable STD occur every year and that 90% of these cases come from non-industrialised countries. Moreover, viral STD, such as genital herpes, condyloma, hepatitis B infection, and HIV-1 infection, represent an even greater problem in that they are not curable. STD are also a cause of serious complications in the genital and reproductive tracts of both genders, and curing these complications requires substantial economic resources.

*Key words:* sexually transmitted diseases, HIV-1, epidemiology, pelvic inflammatory disease, sequelae.

### Introduzione

Le malattie sessualmente trasmesse (MST) rappresentano un problema sanitario e sociale di primaria importanza a livello mondiale. Nei paesi industrializzati (PI) l'avvento degli antibiotici fece ritenere imminente, negli anni '50, una graduale scomparsa delle classiche malattie veneree (MV: sifilide, gonorrea, ulcera molle, linfogranuloma venereo e donovanosi). In effetti, l'incidenza di tali patologie si è notevolmente ridotta, almeno nella popolazione generale autoctona. Nei paesi in via di sviluppo (PVS) le MV mantengono elevati tassi di prevalenza e costituiscono tuttora una delle più frequenti cause di consultazione medica nella popolazione generale [1].

Le MV e le MST batteriche in generale, in effetti, mantengono possibilità di diffusione nelle fasce più povere della popolazione per il ridotto accesso al sistema sanitario e l'elevato costo di terapie antibiotiche efficaci e di breve durata: pertanto discreti tassi di incidenza sono nuovamente registrati anche fra le minoranze etniche e nelle frange di popolazione economicamente svantaggiate dei sobborghi delle grandi città dei PI [2]. Per converso, in tali contesti, sono progressivamente

emerge altre patologie infettive a precipua o occasionale trasmissione sessuale, che riconoscono agenti eziologici prevalentemente, ma non esclusivamente, virali [3].

In particolare *Chlamydia trachomatis* e batteri del genere *Mycoplasma/Ureaplasma* hanno presentato tassi di prevalenza crescenti dopo il loro riconoscimento avvenuto negli anni '70. Negli stessi anni è stata dimostrata l'importanza epidemiologica delle infezioni genitali da herpes virus (HSV) determinanti forme genitali ulcerative acute, croniche e recidivanti; a partire dagli anni '80 sono stati identificati una notevole varietà di tipi di papillomavirus (HPV) responsabili di un vasto spettro di manifestazioni cliniche, dai condilomi acuminati alle infezioni asintomatiche, pressoché impossibili da eradicare ma comunque potenzialmente in grado di sostenere un ruolo oncogeno. Infine, nuovi e più temibili agenti di MST sistemiche hanno rimpiazzato la sifilide: ci si riferisce ai virus epatitici, in particolare il virus dell'epatite B (HBV) e, a partire dal 1980, l'HIV, responsabile dell'attuale pandemia di AIDS. Lo spettro degli agenti eziologici responsabili sia delle MV classiche che delle MST di "seconda generazione" è illustrato nella Tab. 1.

**Tabella 1.** - Agenti infettivi sessualmente trasmissibili

Batteri	Virus	Altri
<i>Trasmissione preminentemente sessuale</i>		
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Virus dell'immunodeficienza umana 1 e 2 (HIV-1, HIV-2)	<i>Trichomonas vaginalis</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i>	Human T lymphotropic virus type I (HTLV-I)	<i>Phthirus pubis</i>
<i>Calymmatobacterium granulomatis</i>	Herpes simplex virus 2 (HSV-2)	
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	Papillomavirus umani (HPV) Virus dell'epatite B (HBV) Cytomegalovirus (CMV) Virus del mollusco contagioso	
<i>Trasmissione sessuale non predominante</i>		
<i>Mycoplasma hominis</i>	Human T lymphotropic virus II (HTLV-II)	<i>Candida albicans</i>
<i>Gardnerella vaginalis</i> e altri anaerobi vaginali	Virus dell'epatite C (HCV)	<i>Sarcoptes scabiei</i>
Streptococco gruppo B	Herpes simplex virus 1 (HSV <sub>1</sub> ) Human herpes virus tipo 8 (HHV-8)	
<i>Trasmissione preminentemente ano-genitale</i>		
<i>Shigella spp.</i>		<i>Entamoeba histolytica</i>
<i>Campylobacter spp.</i>		<i>Giardia lamblia</i>

L'importanza delle MST, sotto il profilo medico-sociale, è determinata sostanzialmente da tre fattori. Innanzitutto i tassi di prevalenza collocano le MST fra le più diffuse cause di morbidità nella popolazione in età fertile ed economicamente produttiva (15-49 anni). Inoltre, le MST determinano sequele e complicanze severe, particolarmente a carico del sistema genitale femminile. Infine, è ormai unanimemente riconosciuto il ruolo di queste patologie nell'incrementare il rischio di trasmissione per via sessuale dell'HIV, che a sua volta si configura come infezione trasmessa nell'80% dei casi attraverso contatti sessuali non protetti.

### Prevalenza delle MST

Nel 1995 la World Health Organization (WHO) ha fornito stime di prevalenza ed incidenza delle MST, su scala mondiale, basandosi sia su dati di studi ed inchieste epidemiologiche pubblicati su riviste scientifiche che su dati relativi alle notifiche effettuate dai singoli paesi [4].

Per quanto concerne le infezioni virali, ad eccezione dei dati relativi alle infezioni da virus epatitici e di AIDS, non è possibile formulare stime attendibili dei tassi di prevalenza per le infezioni da HSV e da HPV. Limitandosi pertanto alle MST curabili ovvero batteriche suscettibili di eradicazione, si possono stimare, su scala mondiale, 250 milioni di casi prevalenti, mentre l'incidenza annuale di nuovi casi ammonterebbe a 333 milioni di casi. L'Europa occidentale e l'America Settentrionale contribuiscono per meno del 10% alla casistica globale, essendo la grande maggioranza concentrata nei PVS del sud-est asiatico, dell'Africa, e dell'America Latina. In merito alle singole patologie, la tricomoniasi è l'infezione più diffusa, con 170 milioni di casi incidenti, seguita dalle infezioni da clamidia con 89 milioni di casi, gonorrea con 69 milioni di casi, e sifilide con 12 milioni di casi.

Nei paesi dell'Europa occidentale l'incidenza della gonorrea presenta attualmente il minimo storico dopo uno spettacolare declino iniziato negli anni '70. In Svezia, il numero dei casi notificati di gonorrea è sceso da

40 000 nel 1970 a 500 nel 1992: una riduzione di 80 volte rispetto al dato iniziale [5]. In generale, l'incidenza di gonorrea varia nei paesi europei fra 5 e 40/100 000, mentre negli Stati Uniti si attesta sui 250/100 000 [2]. La clamidia resta di gran lunga l'agente di MST batterica più diffusa in Europa occidentale e Stati Uniti: contrariamente alla gonorrea, l'incidenza di questa malattia è quasi ovunque in aumento, verosimilmente in relazione all'incremento del numero dei test diagnostici eseguiti. Tuttavia, la divaricazione dei trend epidemiologici di gonorrea e clamidia può essere anche attribuita alla scarsità dei sintomi provocati dalle infezioni genitali da clamidia, per la quale una consistente riduzione della prevalenza potrà essere ottenuta soltanto con l'impiego sistematico di misure di *contact-tracing* e di ricerca attiva dei casi. Le condilomatosi e l'infezione erpetica genitale figurano ormai fra le cause più frequenti di consultazione presso i centri MST in Europa e Stati Uniti. In Gran Bretagna l'incidenza di herpes simplex è raddoppiata da valori di 0,019% (/popolazione totale) nel 1978 a 0,037% nel 1987 mentre nell'Irlanda del Nord l'incremento è stato, nello stesso periodo, di 7 volte da 0,001 a 0,007 [6]. Per quanto concerne le papillomatosi genitali l'incremento di incidenza nei due paesi durante il decennio è stato pari a tre volte, raggiungendo valori di 0,163% in Gran Bretagna e 0,065 nell'Irlanda del Nord [6].

Le MST determinano importanti perdite economiche connesse ai costi diretti ed indiretti della malattia acuta e delle sequele. La World Bank ha inserito le MST al secondo posto per importanza fra le cause di morbidità da agenti curabili nelle donne in età fertile [7]. Quattro fra le MST curabili, gonorrea, clamidiosi, sifilide e ulcera molle, si collocano, secondo le stesse fonti, entro le prime 25 cause di perdita di giorni di salute nella popolazione generale dell'Africa sub-Sahariana.

### Complicanze e sequele delle MST

Il riconoscimento della frequenza e dell'importanza delle complicanze e sequele imputabili alle MST rappresenta il passaggio obbligato per la presa di coscienza della reale gravità prognostica di queste patologie [8]. L'infezione della cervice uterina da *N. gonorrhoeae* e/o *C. trachomatis*, che nel 70% circa dei casi decorre in maniera asintomatica, può precedere l'estensione del processo infiammatorio agli annessi e alla cavità peritoneale, determinando il quadro della malattia infiammatoria pelvica (PID).

In alcune regioni dell'Africa sub-Sahariana l'incidenza di PID raggiunge valori pari a 360 casi su 100 000. In Papua Nuova Guinea circa il 15% dei ricoveri in ginecologia ed il 40% delle visite ambulatoriali sono

imputabili alla PID. E' riconosciuto che, in quel contesto, la maggioranza dei casi sono imputabili ad infezioni causate da patogeni sessualmente trasmessi e quindi potenzialmente prevenibili. La PID a sua volta si associa ad elevato rischio di infertilità tubarica conseguente ad occlusione cicatriziale per infiammazione cronica, e di gravidanza ectopica. L'infertilità secondaria all'occlusione tubarica può probabilmente giustificare fino al 60-85% del totale dei casi di infertilità in Africa. Si calcola poi che il rischio di gravidanza ectopica, che in alcuni paesi africani rappresenta la terza causa di mortalità materna, aumenti di 7-10 volte dopo un episodio di PID. Per quanto concerne i paesi occidentali, anche negli Stati Uniti la PID rimane una frequente causa di consultazione ginecologica ed i tassi di incidenza hanno raggiunto nel 1995 il picco di 182/100 000, con un trend all'incremento costante dopo il 1987, verosimilmente imputabile all'introduzione dell'obbligo di notifica in numerosi stati e all'introduzione di pratiche di screening nella popolazione femminile asintomatica [9]. I costi della gestione delle sequele della sola infezione da clamidia si calcola che superino, in quel paese, i 2 miliardi di dollari all'anno [10].

Le infezioni da agenti MST durante la gravidanza espongono la donna ed il nascituro a complicazioni gravi e potenzialmente fatali [11]. La sieroprevalenza della sifilide in donne gravide presenta ancora valori estremamente elevati in numerosi paesi del sud del mondo. In America Meridionale e Centrale i tassi variano da 1,3% (Honduras) al 6,3% (Paraguay). Nel continente asiatico è calcolato un picco pari al 14,2% alle isole Fiji, ma nei restanti paesi i tassi risultano in genere inferiori al 2%. Nella maggioranza dei paesi dell'Africa sub-Sahariana, infine, la prevalenza di sifilide si attesta attorno al 10%. La sifilide non correttamente trattata in gravidanza viene trasmessa al feto, per via transplacentare, nel 60% dei casi con conseguenze devastanti per il prodotto del concepimento: aborto, morte intrauterina o perinatale nel 50% degli infetti, ed inoltre basso peso o infezione poliviscerica alla nascita. In Zambia si stima che la sifilide congenita sia responsabile del 20-30% della mortalità perinatale, mentre la sifilide congenita affligge 700/100 000 nati vivi in Bangkok, 850/100 000 in Lusaka e ben 3200/100 000 in Addis Abeba. La gonorrea e la clamidiosi in gravidanza sono a loro volta responsabili di gravi complicazioni. *Chlamydia trachomatis* e *Neisseria gonorrhoeae* sono responsabili nella madre di circa un terzo dei casi di endometrite *postpartum* nei PVS, mentre nel neonato, acquisiti durante il passaggio attraverso il canale del parto, determinano un quadro di oftalmite, particolarmente grave quello conseguente all'infezione gonococcica, eventualmente associata a pneumopatia fino al 20% dei casi infetti nel corso di clamidia.

Fra le sequele di MST figurano anche diverse patologie neoplastiche. I carcinomi genitali, in special modo della cervice uterina, sono principalmente associati ad infezioni virali da HPV e l'epatite cronica e le sue sequele, fino alla cirrosi epatica e al carcinoma epatico possono conseguire nel 2% dei casi circa all'infezione da HBV contratta sessualmente. In questo ambito possono anche comprendersi le neoplasie associate all'infezione da HIV, in particolare i linfomi ed il Sarcoma di Kaposi rispettivamente correlati a coinfezioni con herpes virus (HHV8 e EBV).

### Ruolo facilitante sulla trasmissione dell'HIV

E' stato calcolato che il rischio di trasmissione di HIV per singolo contatto eterosessuale è compreso fra 0,0003 e 0,05 [12]. La concomitante presenza di una MST sposta l'effettiva probabilità di infezione verso i limiti superiori di tale range comportando un significativo incremento del rischio sia per la trasmissione che per l'acquisizione di HIV. Dal punto di vista patogenetico il fenomeno è riconducibile alle lesioni (attraverso la formazione di macro e microulcerazioni) della normale barriera epiteliale delle mucose genitali ed all'accumulo in sede di infiammazione di pools di cellule bersaglio per l'HIV (linfociti e macrofagi) [13]. E' recente l'osservazione che la carica virale HIV è significativamente aumentata nel liquido seminale di soggetti con uretrite acuta, e che il trattamento efficace dell'uretrite determina una significativa riduzione della carica virale HIV [14]. Studi condotti già nella seconda metà degli anni '80 in coorti di soggetti omosessuali maschi negli Stati Uniti [15] e prostitute in Kenya hanno dimostrato che la malattia ulcerativa genitale rappresenta un cofattore aggravante il rischio di trasmissione omo e eterosessuale dell'HIV. L'entità dell'incremento è stata stimata pari a 2 volte per l'infezione da HSV, fino a 5 volte per l'ulcera molle, e fino a 9 volte nel caso della sifilide. Il riconoscimento del ruolo esercitato da MST responsabili di sindromi essudative nella facilitazione della trasmissione dell'HIV è invece più recente, inizialmente dimostrato agli inizi degli anni '90 in una coorte di prostitute nello Zaire [16]. La presenza di concomitante gonorrea, o clamidiosi, o tricomoniassi si stima incrementi il rischio di trasmissione dell'HIV da 3 a 5 volte. Questa osservazione è di particolare rilevanza in considerazione dell'enorme diffusione di queste patologie su scala mondiale, il che giustifica il rischio relativo attribuibile alle MST essudative più elevato rispetto alle forme ulcerative stesse. Alla luce di queste considerazioni, oltremodo interessanti e preoccupanti appaiono i recenti resoconti di un incrementato rischio (RR = 1,52, IC 1,22-1,90) di infezione da HIV per donne affette da vaginosi batterica [17], una patologia che interessa fino al 50% delle donne in Africa e che è comunque estremamente frequente a tutte le latitudini.

### Conclusioni

In conclusione, pochi settori della medicina hanno sperimentato negli ultimi 40 anni profondi mutamenti quali quelli avvenuti nell'ambito delle MST. La riduzione di incidenza delle MV classiche è stata ampiamente controbilanciata dall'emergenza di MST di "seconda generazione" che risultano complessivamente più difficili ed economicamente impegnative da diagnosticare, curare, e controllare. La presa di coscienza dell'effettiva gravità prognostica di queste infezioni e dell'impatto sulla salute in particolare della donna e del prodotto del concepimento, posiziona queste patologie in prima linea fra le priorità della sanità pubblica e richiede il più ampio supporto all'istituzione e mantenimento di efficaci programmi di prevenzione e controllo. E' infine evidente che il controllo delle MST richiede interventi a numerosi livelli, diretti verso differenti gruppi di popolazione e utilizzando strategie mirate che includano sia un'approccio medico (diagnosi precoce e terapia efficace) che di promozione di comportamenti a basso rischio (informazione, educazione e counselling). Questo concetto scaturisce dalla comprensione di come, nella maggioranza delle popolazioni, solo una modesta frazione dei casi di MST sono curati efficacemente. Il controllo delle MST deve fondarsi in primo luogo sul miglioramento delle attività di prevenzione di nuove infezioni nella popolazione a rischio; sull'affinamento delle capacità diagnostiche nella popolazione infetta, in larga misura asintomatica; sull'incentivazione della richiesta e dell'accessibilità alle cure da parte dei soggetti infetti sintomatici; e sul miglioramento dell'efficacia del trattamento delle MST nei soggetti sintomatici presso i centri di salute pubblica [18]. La sottostima epidemiologica, la scarsa percezione dell'importanza, il mancato riconoscimento del fenomeno MST fra le priorità sanitarie comporta una carente allocazione di fondi per la ricerca sia in campo medico sia sociale, venendo così ad instaurare un vero "circolo vizioso" delle cui drammatiche conseguenze la pandemia di HIV è l'ultima testimonianza [11].

Lavoro presentato su invito.  
Accettato il 23 agosto 2000.

### BIBLIOGRAFIA

1. MABEY, D. 1996. Sexually transmitted diseases in developing countries. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **90**: 97-99.
2. PIOT, P. & ISLAM, M.Q. 1994. Sexually transmitted diseases in the 1990s. Global epidemiology and challenge for control. *Sex. Transm. Dis.* **21** (Suppl. 1): S7-S13.
3. DE SCHRYVER, A. & MEHEUS, A. 1990. Epidemiology of sexually transmitted disease: the global picture. *Bull. WHO* **68**: 639-654.

4. WORLD HEALTH ORGANIZATION. 1995. *Global prevalence and incidence of selected curable sexually transmitted diseases: overview and estimates*. WHO, Geneva. (WHO/GPA/STD/95.1 Rev. 1). p. 1-26.
5. CRONBERG, S. 1993. The rise and fall of sexually transmitted diseases in Sweden. *Genitour. Med.* **69**: 184-186.
6. WARD, K.A. 1992. Regional trends in viral STDs. *Int. J. STD & AIDS* **3**: 371-372.
7. OVER, M. & PIOT, P. 1991. Health sector priorities review: HIV infection and sexually transmitted diseases. In: *Disease control priorities in developing countries*. D. Jamison & E.H. Mosley (Eds). Oxford University Press, New York.
8. COULAUD, J.P. 1991. Epidemiologie et prevention de la transmission neonatale des gonocoques et de Chlamydia. *Bull. Pathologie Exotiques et des ses Filiales* **84**: 597-602.
9. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. 1997. *Chlamydia trachomatis* genital infection - United States, 1995. *MMWR* **46**: 193-199.
10. INSTITUTE OF MEDICINE. 1996. *The hidden epidemic: confronting sexually transmitted diseases*. National Academy Press, Washington, DC.
11. WASSERHEIT, J.N. 1989. The significance and scope of reproductive tract infections among third world women. *Int. J. Gynecol. Obstetrics Suppl.* **3**: 145-168.
12. ROYCE, R.A., SENA, A., CATES, W. & COHEN, M.S. 1997. Sexual transmission of HIV. *N. Engl. J. Med.* **336**: 1072-1079.
13. PLUMME, R. F., SIMONSEN, J.N., CAMERON, D., NDINYA-ACHOLA, J.O., KREISS, J., GAKINYA, M.N., WAIYAKI, P., CHEANG, M., PIOT, P., RONALD, A.R. & NGUGI, E.N. 1991. Co-factors in male-female sexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. *J. Infect. Dis.* **163**: 233-239.
14. COHEN, M.S., HOFFMAN, I.F., ROYCE, R.A. *et al.* 1997. Reduction of concentration of HIV-1 in semen after treatment of urethritis: implications for prevention of sexual transmission of HIV-1. *Lancet* **349**: 1868-1873.
15. CAMERON, D.W., SIMONSEN, J.N., D' COSTA, L.J., RONALD, A.R., MAITHA, G.M., GAKINYA, M.N., CHEANG, M., NDINYA-ACHOLA, J.O., PIOT, P., BRUNHAM, R.C. & PLUMMER, F.A. 1989. Female to male transmission of human immunodeficiency virus type 1: risk factors for seroconversion in men. *Lancet* **ii**: 403-407.
16. LAGA, M., MANOKA, A., KIVUVU, M., MALELE, B., TULIZA, M., NZILA, N., GOEMAN, J., BEHETS, F., BATTER, V., ALARY, M., HEYWARD, W.L., RYDER, R.W. & PIOT, P. 1993. Non-ulcerative sexually transmitted diseases as risk factors for HIV-1 transmission in women: results from a cohort study. *AIDS* **7**: 95-102.
17. SEWANKAMBO, N., GRAY, R.H., WAWER, M.J. *et al.* 1997. HIV-1 infection associated with abnormal vaginal flora morphology and bacterial vaginosis. *Lancet* **350**: 546-550.
18. ADLER, M., FOSTER, S., RICHENS, J. & SLAVIN, H. 1996. *Sexual health and care: sexually transmitted infections. Guidelines for prevention and treatment*. Overseas Development Administration. Department for International Development, London. (Health and Occupation Occasional Paper).

## La sorveglianza delle malattie sessualmente trasmesse e dell'infezione da HIV. Metodologia e flusso dei dati

Barbara SULIGOI e Massimo GIULIANI

*Centro Operativo AIDS, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

**Riassunto.** - I sistemi di sorveglianza epidemiologica rappresentano oggi una parte integrante dei programmi di controllo e terapia delle malattie, soprattutto se infettive. In tema di malattie sessualmente trasmesse, la raccolta, l'archiviazione, l'analisi e l'interpretazione dei dati sui nuovi casi raccolti da centri clinici di un determinato territorio costituiscono tappe fondamentali per produrre conoscenze sulla loro diffusione su cui basare gli interventi di controllo e prevenzione. Durante gli anni '80, la mancanza di dati attendibili sulla diffusione delle malattie sessualmente trasmesse (MST) in Italia ha condotto alla costituzione di un sistema di sorveglianza delle MST basato sulla segnalazione periodica di tutti i nuovi casi diagnosticati da una rete di centri pubblici. Vengono rivisitati i principi generali e la metodologia utile per la messa a punto di un sistema di sorveglianza epidemiologica con diretto riferimento alle tappe seguite nella costruzione del sistema di sorveglianza MST italiano.

*Parole chiave:* sorveglianza epidemiologica, malattie sessualmente trasmesse, definizione di caso.

**Summary** (*Integrated sexually transmitted diseases and HIV surveillance in Italy. Methods and data flows*). - Epidemiological surveillance systems are an integral part of programmes geared towards disease control and therapy especially programmes for infectious diseases. In particular, the collection, analysis, and interpretation of data on the spread of sexually transmitted diseases provide the foundation for prevention and control programmes. During the last decade, the lack of data about the diffusion of the emerging STD, such as genital herpes, genital warts and non gonococcal genital infections, has conducted in Italy to set up a STD Surveillance System based on the reporting of cases from selected clinical sites. This report reviews the general principles and methods to be used in setting up of Italian STD Surveillance Project.

*Key words:* surveillance, sexually transmitted diseases, infectious diseases, case definition.

### Introduzione

Descrivere l'epidemiologia delle malattie sessualmente trasmesse (MST) rappresenta oggi un compito particolarmente complesso per il fatto che essa è costituita, in sostanza, da *varie epidemie*. Le numerose nuove MST emerse negli ultimi decenni hanno per molti aspetti modificato la realtà epidemiologica delle cosiddette "malattie veneree": ciascuna MST, infatti, presenta caratteristiche di diffusione, diagnosi e curabilità così differenti da rendere estremamente difficile identificare una strategia di rilevazione epidemiologica che permetta di studiare in un'unica soluzione tutti gli andamenti ed i pattern epidemiologici delle diverse MST.

Il quadro è complicato dal fatto che buona parte delle persone che contraggono una malattia trasmessa per via sessuale non viene neppure identificata come affetta da MST, in alcuni casi perché non richiede assistenza medica, oppure perché pur richiedendo assistenza medica non viene posta una diagnosi corretta, o ancora perché

la diagnosi corretta non viene segnalata ai sistemi di sorveglianza previsti.

Non bisogna, inoltre, dimenticare che l'urgente necessità di conoscere meglio la diffusione di queste patologie è motivata anche dal fatto che esse sono causa non soltanto di malattie acute, ma anche di sequele e complicanze piuttosto serie. Le complicanze delle MST sono oggi all'origine di un danno alla salute ed alla qualità di vita del singolo, e gravano sulla comunità con pesanti costi economici.

Allo scopo di colmare alcune lacune conoscitive nel settore delle MST in Italia, è stato attivato nel 1990 un sistema di sorveglianza basato su centri pubblici specializzati nella diagnosi e cura delle MST. Per questo sistema è stato prescelto, fra i vari tipi di sorveglianza possibili, un sistema cosiddetto "sentinella", vale a dire basato solo su una parte di tutti i possibili centri segnalatori.

Vengono descritti ed analizzati gli obiettivi e la metodologia specifica utilizzata per la messa a punto di questo sistema di sorveglianza.

## Obiettivi

### *Obiettivi primari*

Obiettivo principale del Progetto di sorveglianza nazionale delle MST è stato quello di consentire in tempi brevi, una conoscenza realistica circa la diffusione delle patologie sessualmente trasmesse in Italia, attraverso la raccolta sistematica e centralizzata dei dati inerenti i nuovi casi di MST diagnosticati da una rete sentinella di centri pubblici.

In particolare il sistema ha previsto i seguenti obiettivi:

- a) identificazione di variazioni negli andamenti (trend) delle singole patologie;
- b) identificazione dei fattori di rischio associati alle varie patologie;
- c) monitoraggio degli andamenti relativamente a specifiche aree geografiche, a specifici parametri temporali e a specifiche aree socio-culturali di popolazione.

### *Obiettivi secondari*

Il raggiungimento degli obiettivi primari ha inoltre già consentito di definire:

- la messa a punto di programmi mirati di controllo e prevenzione delle MST;
- il miglioramento della qualità degli interventi clinici e diagnostici;
- il monitoraggio della diffusione dell'infezione da HIV nei pazienti eterosessuali con MST;
- l'elaborazione di linee-guida per la diagnosi e cura delle MST;
- la valutazione dell'impatto delle MST nella popolazione pediatrica in Italia;
- ricerche specifiche su nuovi agenti eziologici e nuove metodiche diagnostiche;
- lo studio della cancerogenesi associata alle MST;
- la programmazione di interventi di supporto e l'allocatione mirata delle risorse economiche.

In accordo con le raccomandazioni della World Health Organization (WHO) sulla sorveglianza dell'infezione da HIV-1 tra i pazienti con MST [1], il sistema prevede, nei centri clinici, la proposta del test anti-HIV ad ogni paziente con MST e la segnalazione del relativo sierostato. Se il paziente si è già sottoposto al test nel passato, viene segnalato anche il precedente risultato unitamente al mese ed anno di effettuazione.

Attraverso l'effettuazione del test HIV dietro consenso informato, il sistema ha consentito di:

- a) valutare la prevalenza dell'infezione da HIV nei pazienti con MST, e predisporre un sistema di monitoraggio del trend attraverso osservazioni periodiche;
- b) valutare i correlati epidemiologici dell'infezione da HIV nella popolazione a rischio MST;

c) valutare l'entità delle associazioni tra infezione da HIV ed altre MST;

d) valutare le relazioni tra determinate MST e infezione da HIV in specifiche aree geografiche e in specifici gruppi di popolazione;

e) stimare l'incidenza dell'infezione da HIV in soggetti testati in passato e sieronegativi.

## Materiali e metodi

### *Requisiti di un sistema di sorveglianza per le MST*

Un sistema di sorveglianza deve rispondere a dei requisiti precisi per essere efficace [2].

Vengono qui descritti tali requisiti e le modalità con cui il Progetto di sorveglianza nazionale per le MST risponde a ciascun requisito.

*Semplicità.* - La semplicità di un sistema di sorveglianza dipende sia dalla sua struttura organizzativa sia dalla sua facilità operativa.

In Fig. 1 è riportato lo schema del flusso informativo del sistema di sorveglianza nazionale delle MST: esso permette di apprezzare la semplicità complessiva del sistema, e consente di seguire le fasi principali del flusso dei dati nonché il percorso dei ritorni informativi.

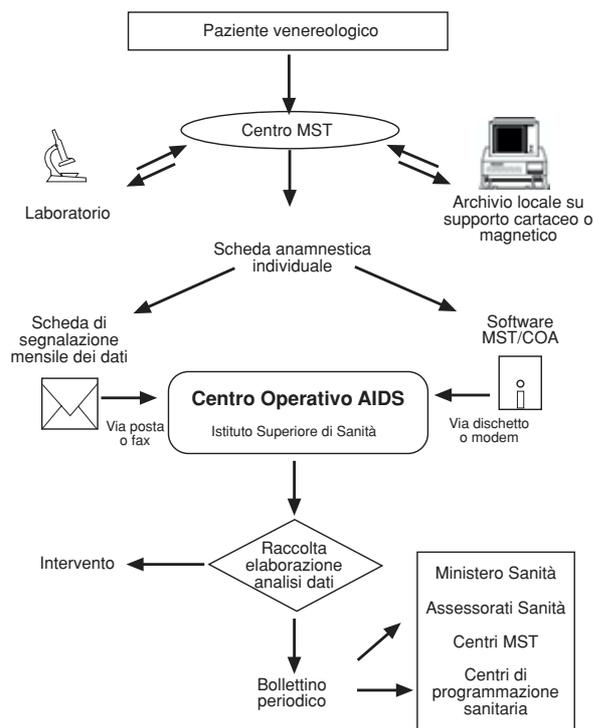
Le informazioni che vengono riportate dal centro clinico non prevedono un carico di lavoro supplementare per il personale del centro stesso, in quanto sono già incluse tra i dati che vengono raccolti di routine durante la visita ambulatoriale.

Le informazioni raccolte sulla scheda mensile (allegato 1) sono poche (15 variabili per ogni paziente) ed essenziali; la codifica dei dati da inserire è riportata sulla scheda stessa. La registrazione dei dati può avvenire anche tramite computer, e a questo scopo è stato sviluppato un programma computerizzato che prevede una codifica automatica di molte informazioni nonché un controllo dei dati all'immissione al fine di ridurre gli errori di input, i dati mancanti o le informazioni incongruenti. Il centro segnalatore che utilizza il computer per la registrazione dei dati, invia questi al centro di coordinamento tramite un dischetto magnetico.

*Accettabilità.* - L'accettabilità di un sistema di sorveglianza riflette la volontà delle persone e delle organizzazioni coinvolte a parteciparvi attivamente.

L'accettabilità del sistema, sia da parte degli operatori sanitari che da parte dei pazienti, può dipendere da vari fattori, quali:

- la percezione dell'importanza delle MST da parte del personale sanitario, in quanto problema di salute pubblica, e da parte del singolo individuo, in quanto fattore determinante per la salute personale;



**Fig. 1.** - Flusso informativo del Progetto di sorveglianza nazionale delle malattie sessualmente trasmesse (MST).

- il riconoscimento del contributo personale nell'ambito del sistema;
- la disponibilità da parte del sistema di sorveglianza ad accettare suggerimenti e contributi;
- la quantità di tempo richiesta per una corretta esecuzione delle diverse fasi della raccolta dati; tale impegno comprende sia il tempo impiegato nel lavoro del personale medico e paramedico che quello messo a disposizione dai pazienti attraverso la propria collaborazione;
- la confidenzialità dei dati richiesti al paziente in sede di visita, e la percezione da parte del paziente di tale confidenzialità.

I centri clinici partecipanti alla sorveglianza MST hanno ben accettato il sistema, in quanto l'assenza di procedure supplementari in sede di visita (questionari particolareggiati, o un esame obiettivo più esteso, o procedure diagnostiche invasive) rappresenta un buon incentivo per medici e paramedici direttamente coinvolti. L'unica attività aggiuntiva richiesta al responsabile del centro è stata la compilazione della scheda mensile di segnalazione (o, in alternativa, la registrazione dei dati su computer) che, come già menzionato, è stata appositamente studiata per una compilazione semplice e rapida.

Accettabilità del test anti-HIV: il test per gli anticorpi anti-HIV è stato proposto (come da protocollo, e come da raccomandazioni delle principali organizzazioni

sanitarie mondiali) a tutti i pazienti MST inseriti nel sistema di sorveglianza, ed è stato effettuato solo dietro consenso informato del paziente (come da disposizioni di legge). Tuttavia, risulta che circa un paziente su tre non è stato sottoposto al test HIV. I motivi di ciò possono essere svariati e non sempre ben precisabili: il colloquio ove il medico propone al paziente di effettuare il test (*counselling pre-test*) può essere stato troppo frettoloso e poco convincente, oppure il medico non ha ritenuto dai dati anamnestici e comportamentali rilevati che il paziente fosse a rischio per HIV, oppure ancora può esservi una resistenza specifica da parte di alcuni pazienti a sottoporsi al test (timore di risultare HIV-positivo, certezza di essere non-a-rischio, scarsa fiducia nella attendibilità del test, ecc.).

**Sensibilità.** - La sensibilità è considerata come la proporzione di casi che vengono riportati alla sorveglianza, rispetto al totale dei casi esistenti per una determinata patologia.

Generalmente la sensibilità di un sistema di sorveglianza dipende dalla:

- a) probabilità che un paziente con la malattia da sorvegliare si rechi presso un centro inserito nella rete di sorveglianza;
- b) percentuale di diagnosi corrette, e quindi dall'esperienza dei medici partecipanti;
- c) validità dei test di laboratorio utilizzati per la diagnosi (nel caso in cui la definizione di caso preveda una conferma di laboratorio).

Per le malattie veneree (come per altre malattie infettive) non esiste in Italia un sistema di notifica efficace che consenta una valutazione reale del numero di casi annui di MST. Ciò si deve principalmente ai seguenti fattori:

- la notifica obbligatoria per le sole sifilide e gonorrea (classe II) e per altre MST (classe V) viene frequentemente disattesa;
- i pazienti MST non si recano unicamente presso i centri MST, che potrebbero quindi fungere da centri segnalatori della totalità dei casi esistenti, ma vengono visitati da varie figure sanitarie o ricorrono all'auto-terapia, sfuggendo a qualsiasi sistema di notifica.

I problemi rilevati in Italia relativi alla notifica delle MST sono condivisi da numerose altre nazioni. Un'alternativa ai sistemi di notifica volontaria sono le sorveglianze "sentinella". Una sorveglianza sentinella è un sistema con una *sensibilità bassa* (cioè non il 100% dei pazienti esistenti con la patologia in osservazione vengono segnalati), ma *costante*, cioè capace di riportare informazioni attendibili su una quota fissa della totalità dei pazienti con una certa patologia, in modo ragionevolmente stabile nel tempo. Con opportuni sistemi di controllo periodico si può accertare e garantire

la stabilità delle caratteristiche epidemiologiche della popolazione visitata dai centri "sentinella", in modo da avere una ragionevole sicurezza che eventuali variazioni negli andamenti temporali delle diagnosi non dipendano da variazioni nella popolazione afferente.

Infine, la qualificazione dei centri MST partecipanti alla rete di sorveglianza, che sono stati selezionati sulla base di una esperienza altamente specializzata nel settore, ed i test di laboratorio necessari per la conferma delle singole patologie hanno fino ad oggi garantito un'elevata sensibilità di questo sistema.

*Rappresentatività.* - Per rappresentatività si intende la descrizione accurata di un evento sanitario nel tempo, per luogo e persona. Essa si misura confrontando le caratteristiche dei casi riportati rispetto a tutti i casi realmente esistenti.

La sorveglianza nazionale delle MST in qualità di "sorveglianza sentinella" non prevede una rappresentatività dei dati segnalati, proprio perché basata su una rete notificante che non intende coprire la totalità dei casi esistenti sul territorio, ma bensì dare indicazioni sugli andamenti delle patologie sorvegliate, utilizzando solo parte dell'universo dei casi possibili.

*Puntualità.* - La puntualità è conseguenza dei tempi impiegati nell'espletamento delle varie fasi del sistema, e dei passaggi tra una fase e quella successiva.

Dal flusso informativo riportato in Fig. 1 si nota che, dal momento della raccolta della scheda anamnestica individuale in poi, ogni passaggio dell'informazione può essere condizionato da ritardi che, sommati, possono compromettere la puntualità complessiva del sistema di sorveglianza, dando luogo al fenomeno definito "ritardo di notifica".

Il sistema di sorveglianza per le MST non è stato ideato con l'obiettivo di identificare eventuali focolai di malattie veneree (nel qual caso i dati raccolti dovrebbero essere disponibili al sistema in tempo reale o con scadenza al massimo settimanale), ma piuttosto per osservare i trend temporali e geografici, nonché per valutare i fattori di rischio associati con la diffusione di alcune patologie.

#### *Patologie sottoposte a sorveglianza*

Il sistema attivo ufficialmente dal 1 gennaio 1991, prevede la raccolta mensile dei dati e sono sottoposti a segnalazione 23 quadri clinici diversi, ognuno dei quali è identificato da una codifica alfanumerica. Per alcune diagnosi, al criterio eziologico di segnalazione (per es. gonorrea) è stato privilegiato un criterio di segnalazione per sito di infezione (uretrite, proctite o faringite da *N. gonorrhoeae*, uretrite o cervicite da *C. trachomatis*, ecc.).

Non è stata prevista la segnalazione delle infezioni micotiche genitali poiché la quota di candidosi genitali attribuibili ad una trasmissione sessuale è estremamente bassa.

#### *Criteri di inclusione*

È stato incluso nella sorveglianza ogni paziente con un'accertata MST tra quelle previste dal sistema, che non fosse stato già segnalato dallo stesso centro per la stessa patologia nei tre mesi precedenti. Quest'ultima specificazione, insieme alla distribuzione geografica dei centri e alla completezza dell'intervento diagnostico e terapeutico fornito, garantisce il sistema da eventuali doppie segnalazioni dello stesso caso.

Al fine di valutare l'entità del fenomeno della "doppia segnalazione" è stata condotta una specifica analisi sui dati pervenuti nei primi due anni di attività (1991-1992). Mediante un controllo incrociato (elaborazione *cross-linkage*) condotto utilizzando 8 variabili di sovrapposizione (regione, mese, anno, età, sesso, luogo di nascita, luogo di residenza e tipo di patologia) si è giunti ad una stima di doppie segnalazioni inferiore all'1%, pur includendo i rari ma prevedibili casi, non realmente doppi, e tuttavia con uguali variabili.

#### *Definizione di caso*

Al fine di standardizzare l'identificazione degli eventi sottoposti a sorveglianza (le diagnosi MST) è stato messo a punto un protocollo di definizione di caso che riunisce i criteri clinici e di laboratorio per la determinazione delle 23 diagnosi. Il protocollo è stato approntato in tappe successive sia attraverso l'adesione ad alcuni criteri di definizione già disponibili da altri sistemi di sorveglianza esteri (Centers for Disease Control and Prevention, CDC e WHO) sia attraverso una *consensus conference* organizzata con i maggiori esperti nazionali in campo MST, e dove sono stati rivisti e modificati alcuni criteri di diagnosi e formalizzati in un protocollo finale. Quest'ultimo rappresenta oggi in Italia il primo strumento standardizzato per la diagnosi delle malattie a contagio sessuale.

Il protocollo di definizione di caso è di facile consultazione e presenta per ogni tipo di diagnosi il criterio di identificazione clinica, i metodi di laboratorio utilizzabili, le caratteristiche dei prelievi sierologici e/o microbiologici e la specificazione delle sedi anatomiche dove operarli.

#### *Sensibilità e specificità delle definizioni di caso*

Per alcune diagnosi sono stati fissati criteri di definizione di caso a favore di una maggiore sensibilità,

come nel caso delle diagnosi di patologie virali basate su criteri esclusivamente clinici (herpes genitalis, condilomi acuminati, molluschi contagiosi). Per altre malattie, invece, si è optato per una maggiore specificità includendo nella definizione di caso la conferma microbiologica della diagnosi, in particolare per le infezioni batteriche e quelle protozoarie.

#### *Il supporto di segnalazione dei dati*

Il supporto per la trasmissione dei dati utilizzato dal centro segnalatore è costituito da una scheda cartacea o da un dischetto magnetico.

La scheda cartacea (allegato 1 e 2) è stata utilizzata da tutti i centri fino alla fine del primo anno di segnalazione (1991). Successivamente essa è stata utilizzata da circa 28 centri, coprendo una proporzione di segnalazioni poco superiore al 20% del totale dei casi registrati annualmente (i rimanenti centri hanno invece adottato, dal 1992, l'invio dei dati tramite dischetto magnetico). La scheda è costituita da un unico foglio stampato sui due lati. Ogni scheda consente la segnalazione di dieci pazienti e più schede sono utilizzabili per segnalazioni che riguardano più pazienti per lo stesso mese. La trasmissione delle schede al centro di coordinamento nazionale avviene via posta o via telefax.

Sul lato a fronte della scheda (Allegato 1) sono riportati: i campi che identificano il centro segnalatore (regione, tipo di specialità, codice centro), l'unità di tempo durante la quale sono stati osservati i casi (mese, anno), e 16 campi relativi alle caratteristiche di ogni singolo caso. Sono previsti in calce un campo per la determinazione del numero totale di soggetti venereologici in prima visita pervenuti al centro durante il mese di riferimento, e uno spazio per la firma del compilatore.

Allo scopo di agevolare la compilazione della scheda, a lato di ogni campo sono specificate tutte le relative codifiche.

Sul retro della scheda (allegato 2) sono riportati, oltre al criterio generale di inclusione dei casi, l'elenco dettagliato dei quadri clinici sottoposti a notifica, la loro relativa codifica e l'elenco dei diversi metodi diagnostici utilizzabili.

Dal 1 gennaio 1992 è stata introdotta la possibilità di inviare i dati per via elettronica tramite dischetto, utilizzando "file" generati da un programma applicativo. Il programma messo a punto presso l'Istituto Superiore di Sanità è stato messo a disposizione di tutti i centri dotati di un computer. I responsabili di detti centri hanno partecipato ad un breve corso di formazione sulle modalità d'uso del programma che è stato organizzato dal centro di coordinamento nazionale.

La segnalazione elettronica ha coperto circa l'80% di tutte le segnalazioni consentendo una notevole riduzione dei tempi di trasmissione, di verifica e di input dei dati a livello centrale.

Il record elettronico riproduce la configurazione della raccolta dati riportata sul supporto cartaceo, facilitando il compilatore nel passaggio dalla scheda alla maschera video di inserimento dati. Il programma è stato concepito per rendere l'inserimento dei dati semplice anche per il clinico, e attraverso un sistema di "aiuti in linea", consente l'inserimento pre-codificato di ogni informazione. Inoltre, il programma in sede periferica prevede un primo controllo della coerenza interna di alcuni dati, tutelando il file da eventuali errori di input.

#### *Razionale della raccolta dati*

La tipologia delle informazioni che compongono il record individuale anonimo, è stata definita allo scopo di determinare per ogni caso:

- area geografica di nascita, residenza e contagio;
- caratteristiche demografiche (età, sesso, istruzione);
- le caratteristiche del comportamento sessuale nei precedenti sei mesi (orientamento sessuale, uso di contraccettivi, n. partner, MST pregresse e uso di droghe);
- la diagnosi MST e la metodologia di diagnosi utilizzata (patologia, metodo);
- il sierostato HIV progressivo e/o attuale.

#### *Centri di segnalazione dei casi*

La diagnosi e cura delle MST è stata affidata fino ad una decina di anni fa ai dispensari venereologici previsti dalla legge n. 837/56. Con il progressivo smantellamento operativo dei dispensari territoriali, la cura delle MST si è spostata nelle divisioni o nelle cliniche dermatologiche e solo recentemente sono state emanate in varie regioni disposizioni legislative che identificavano poli clinici per le MST, con propria autonomia funzionale e proprio personale, anche in altri ambiti specialistici. Su questa base, i centri di segnalazione dei casi sono stati selezionati dopo un'indagine condotta in 85 centri dermovenereologici pubblici e rivolta a valutare le caratteristiche dell'assistenza a pazienti con sospetta MST [3].

#### *Descrizione della rete di sorveglianza*

Dal 1990 ad oggi hanno partecipato alla rete le strutture cliniche pubbliche che svolgono una riconosciuta attività di assistenza, diagnosi e cura per i pazienti con MST.

Tali strutture, dislocate sul territorio nazionale, sono state identificate in base alla aderenza ai seguenti requisiti:

- autonomia funzionale in termini di spazi, personale e orari di servizio;
- disponibilità di un laboratorio autonomo annesso;
- sufficiente ampiezza del bacino di utenza;
- rappresentatività geografica.

La “rete nazionale dei centri MST”, è una struttura dinamica che, durante gli anni di attività del sistema di sorveglianza, si è prestata ad integrazioni o modifiche mirate a garantire il raggiungimento corretto degli obiettivi proposti dal sistema.

#### *Distribuzione e rappresentatività geografica*

I centri inseriti dal 1991 al 1999 hanno assicurato una copertura regionale del sistema pressoché completa. Diciotto regioni sono rappresentate (solo in Molise e nelle Marche non esistono attualmente centri identificabili) e la maggior parte dei centri sono dislocati in 16 capoluoghi di regione. In quattordici regioni i centri dei capoluoghi di regione sono affiancati da almeno un centro situato in un capoluogo di provincia. Inoltre, in Lombardia ed Emilia-Romagna, dove le reti regionali dei centri MST sono più estese, sono inseriti anche 3 centri dislocati in comuni minori (Monza, Faenza e Cesena).

#### *Stabilità della popolazione sentinella*

La prerogativa più importante di un sistema sentinella basato su centri selezionati, è quella di utilizzare una popolazione ben determinata e con caratteristiche stabili nel tempo, per misurare in maniera standardizzata la distribuzione di un evento o di una serie di eventi.

Tale popolazione deve assicurare un elevato livello di stabilità e per tale ragione è necessario assicurare al sistema una popolazione di soggetti o di eventi con caratteristiche non sottoposte a variazioni nel tempo.

Nel caso specifico di una popolazione di pazienti affetti da una MST è necessario assicurarsi che alcune caratteristiche che li identificano non si modifichino, né per ragioni che riguardano successive selezioni operate dai centri stessi (cambiamenti nell’accessibilità dei centri preposti al reclutamento, limitazioni che intervengono rispetto l’offerta di assistenza, potenziamenti dell’attività operati dopo l’avvio del sistema, ecc.) né da cambiamenti del bacino di utenza del centro (emigrazioni o immigrazioni).

A tale scopo viene periodicamente valutata la stabilità della popolazione dei casi in studio, utilizzando l’analisi nel tempo di variabili che riguardano la sua composizione (sesso, fasce di età, proporzione di afferenti per centro,

area geografica, tipo di diagnosi, ecc.), e vengono effettuate regolari rilevazioni sulle caratteristiche dell’operatività dei centri arruolati.

#### *Determinazione dei denominatori*

La determinazione dei denominatori per studi epidemiologici che riguardano il settore delle malattie sessualmente trasmesse pone alcuni problemi di metodo non ancora completamente risolti. Non esistono tuttora criteri univoci e standardizzati che identifichino le popolazioni di riferimento da utilizzare per il calcolo della incidenza e della prevalenza della MST, mentre sono stati proposti vari tipi di “denominatori” specialmente in relazione ai diversi tipi di studi prevedibili.

Di norma si dovrebbero ricondurre stime e dati d’incidenza e prevalenza delle MST a popolazioni-denominatore che costituiscano la reale popolazione di suscettibili. Per tale ragione sarebbe opportuno utilizzare:

1) la popolazione generale compresa in una fascia di età compatibile con l’attività sessuale (per es. quella tra 15-59 anni utilizzata dal sistema di sorveglianza MST inglese, oppure quella tra 15 e 44 anni raccomandata dalla WHO, ecc.);

2) la popolazione afferente ai centri specialistici in prima visita;

3) la popolazione di tutti i casi di MST osservati, per valutare la frequenza relativa di una specifica MST.

Attraverso i dati della sorveglianza per le MST si è tentato di determinare delle stime di incidenza, utilizzando come denominatore sia la popolazione generale italiana compresa tra i 15 ed i 44 anni (stimando un’incidenza nazionale “minima” per ogni singola MST), sia la popolazione costituita da soggetti con sintomi riferiti alla sfera genitale osservati in ogni centro (stimando un’incidenza relativa alle afferenze al singolo centro).

#### *Analisi semestrale dei dati*

Presso il Centro Operativo AIDS (COA) è curata l’archiviazione elettronica dei dati così come la loro elaborazione e analisi statistico-epidemiologica.

Presso il COA sono periodicamente elaborati i dati pervenuti dalla rete di sorveglianza e redatti semestralmente dei rapporti informativi sui risultati.

Tali rapporti, editi dal *Notiziario dell’Istituto Superiore di Sanità*, sono diffusi a tutti i centri partecipanti alla rete, ed inviati ad altre strutture ove possano costituire utile riferimento per l’attività nell’ambito della clinica, della prevenzione o della programmazione sanitaria in tema di MST [4].

I dati raccolti dal sistema sono organizzati in un unico archivio computerizzato, disponibile presso il COA, e costituiscono un patrimonio di conoscenze scientifiche della rete e del centro di coordinamento nazionale. I dati possono essere richiesti e utilizzati, dopo elaborazioni complessive o per regione, per accertati scopi scientifici, didattici o divulgativi, da tutti i responsabili dei centri inseriti nella rete di sorveglianza, o dagli organi locali a fini di sanità pubblica.

### Conclusioni

La necessità di migliorare le conoscenze sulla diffusione delle MST nel nostro paese, ha condotto all'attivazione nel 1990, di un sistema di sorveglianza nazionale delle MST appositamente disegnato sulle caratteristiche di queste patologie.

La metodologia che è stata utilizzata per il disegno del sistema ha consentito di disporre di uno strumento

accurato di osservazione del fenomeno MST nel nostro paese e di raccogliere dati originali che si sono rivelati utili anche nel confronto scientifico con altre nazioni.

Lavoro presentato su invito.  
Accettato il 23 agosto 2000.

### BIBLIOGRAFIA

1. WORLD HEALTH ORGANIZATION. 1991. *Management of patients with sexually transmitted diseases*. WHO, Geneva. (WHO Techn. Rep. Series, 810).
2. CENTERS FOR DISEASE CONTROL. 1988. Guidelines for evaluating surveillance system. *MMWR* **37**(S-5): 1-18.
3. GIULIANI, M., SULIGOI, B., SALMASO, S. & GRECO, D. 1991. Il controllo delle malattie a trasmissione sessuale: l'opportunità di un nuovo sistema di sorveglianza epidemiologica. *G. Ital. Dermatol. Venereol.* **126**: 411-417.
4. GIULIANI, M. & SULIGOI, B. 1998. Sorveglianza nazionale delle malattie sessualmente trasmesse. Rapporto n. 8. *Notiz. Ist. Super. Sanità* **11**: 1-5.

**Allegato 1.** - Scheda per la raccolta dati del sistema di sorveglianza nazionale delle malattie sessualmente trasmesse (MST): fronte




**SORVEGLIANZA NAZIONALE DELLE MALATTIE  
SESSUALMENTE TRASMESSE**

**SCHEDA DI RACCOLTA MENSILE**

REGIONE ..... Mese..... Anno.....

Caratteristiche dei pazienti selezionati (Criteri sul retro)      Centro Specialistico: [ ][ ][ ]  
 Codice Centro: [ ][ ][ ][ ]

Paziente	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
N° Riferimento										
Età (in anni)										
Sesso (M=1/F=2)										
Luogo di nascita										
Italia = Codice ISTAT Provincia Altro in Europa = 101    Africa = 200 Africa Cent. Ovest=202    Nord Africa = 201 America del Sud = 303    Canada = 301 USA = 300    America Centr.=302 Oceania = 500    Asia = 400										
Luogo di residenza (Codici come sopra)										
Luogo di contagio (Codici come sopra)										
Istruzione										
Nessuna = 0    Solo scuola dell'obbligo = 1 Diploma media superiore = 2 Istruzione superiore (Università, etc.) = 3										
Comportamento sessuale (ultimi 6 mesi)										
Omo = 1    Etero = 2    Bisex = 3										
N° di partners (ultimi 6 mesi)										
Contraccettivi (ultimi 6 mesi)										
Nessuno = 0    Condom sempre = 1 Condom qualche volta=2    IUD = 3 Contracc. orale = 4    Diaframma = 5 Spermicida = 6    Altro = 7										
Uso droghe I.V. SI = 1    NO = 2    NON DET. = 3										
M.S.T. in passato    SI = 1    NO = 2										
I Patologia e Metodo (codice sul retro)	P	M	P	M	P	M	P	M	P	M
II Patologia e Metodo (codice sul retro)										
Test HIV 1 (Positivo = Se confermato con W.B.) PRECEDENTI TEST										
Pos. N.Doc. = 1    Non Eff. = 3    Neg. doc. = 5 Neg. N.Doc. = 2    Pos. Doc. = 4										
Data (mese/anno)										
TEST ATTUALE										
Pos. Acc. = 1    Non Eff. = 3    Neg. Rif. = 5 Neg. Acc. = 2    Pos. Rif. = 4										

Soggetti venereologici visti per la prima volta      [ ][ ][ ]

Nome del compilatore \_\_\_\_\_

**Allegato 2.** - Scheda per la raccolta dati del sistema di sorveglianza nazionale delle malattie sessualmente trasmesse (MST): retro

**VANNO INCLUSI:** tutti i pazienti visti per un nuovo episodio di una o più delle patologie elencate qui sotto, sempre che lo stesso paziente non sia già stato visto per le sotto menzionate patologie nei tre mesi (90 giorni) precedenti.

<b>M S T</b>
--------------

QUADRO SINDROMICO	AGENTE EZIOLOGICO	CODICE
uretrite	NGU (infezione uretrale non gonococcica)	1
	C. trachomatis	4b
	N. gonorrhoeae	5b
cervico-vaginite	NGI (infezione non gonococcica)	3
	C. trachomatis	4a
	N. gonorrhoeae	5a
	Trichomonas vaginalis	8
ulcera genitale	C. trachomatis (LGV)	4d
	Calymmatobacterium granul.	5e
	Herpes simplex v.	6a
	Haemophilus ducreyi	6b
sifilide	T. pallidum (sifilide I e II)	6c
	T. pallidum (latente sierop.)	6d
	T. pallidum (reinfezione)	6e
MIP (malattia infiammatoria pelvica)	N. gonorrhoeae	9
	C. trachomatis	9
proctite	NGI (infezioni non gonococciche)	2
	C. trachomatis	4c
	N. gonorrhoeae	5c
papillomi	HPV	7
faringite	C. trachomatis	4e
	N. gonorrhoeae	5d
pediculosi del pube	Phthirus pubis	10
mollusco contagioso	virus mollusco contagioso	11

<b>Metodo di diagnosi</b>
---------------------------

	CODICE
Clinico	1
Microscopico	2
Colturale	3
Sierologico	4
Microscopia in campo oscuro	5
Laparoscopia	6
ELISA diretto	7
ELISA indiretto	8
Immunofluorescenza dir.	9
Immunofluorescenza ind.	10
Sonda DNA o P.C.R	11

## La legislazione in Europa e in Italia per il controllo delle malattie sessualmente trasmesse

Massimo GIULIANI

*Centro Operativo AIDS, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

**Riassunto.** - In alcuni paesi europei il controllo delle malattie sessualmente trasmesse è stato regolato già da qualche secolo da leggi che ne hanno indicato criteri per la notifica, l'assistenza e la terapia, e stabilito benefici per i pazienti allo scopo di facilitarne l'accesso alle cure e ai successivi controlli. Tuttavia grandi differenze d'intervento sono ancora oggi presenti tra i vari paesi europei, sia in termini di distribuzione delle strutture e risorse, sia in termini di accessibilità ai servizi da parte dei pazienti. Attraverso i dati raccolti con un'indagine condotta in quattordici paesi europei, vengono descritte le diverse strategie legislative utilizzate negli ultimi decenni e confrontate con quelle riferibili al panorama italiano.

*Parole chiave:* malattie veneree, legislazione, Europa.

**Summary** (*Legislation about sexually transmitted diseases in Europe*). - Legislation for the control of sexually transmitted diseases (STD) in Europe dates back several centuries, with laws specifying criteria for STD notification, diagnosis, and therapy, as well as guaranteeing treatment and medical visits at no cost. However, there still exist gross differences among European countries in terms of the geographical distribution of facilities and resources and in patients' access to services. This paper describes the STD legislation of the past 10 years for 14 European countries and compares this legislation with that in Italy.

*Key words:* sexually transmitted diseases, legislation, Europe.

### Introduzione

Alla fine del 1400 con la discesa di Carlo VIII verso l'Italia esplose in Europa la prima epidemia di una malattia a trasmissione sessuale che sia mai stata riportata in letteratura. La sifilide fa la sua comparsa, e il vecchio continente si trova a fronteggiare una malattia incurabile che colpirà, tra il 1496 e il 1505, circa venti milioni di europei.

Dopo di allora molti paesi europei hanno condotto strategie diverse per il controllo delle malattie a trasmissione sessuale e molte di queste sono ancora codificate ed inserite nella moderna legislazione sanitaria.

Tuttavia grandi differenze di intervento sono ancora oggi presenti tra i vari paesi, sia in termini di distribuzione delle risorse assistenziali sia in termini di distribuzione delle strutture e di accessibilità a queste.

Altre grandi differenze si incontrano tra i vari stati nelle strategie di sorveglianza e controllo epidemiologico di queste malattie.

Risulta oggi difficile riunire insieme i vari quadri normativi vigenti nei vari paesi anche in conseguenza della diversa tradizione storica di ogni stato su questo tema. Attraverso i pochi dati disponibili oggi in letteratura [1] e utilizzando i risultati di un'indagine sulle

caratteristiche del controllo delle malattie sessualmente trasmesse (MST) in vari stati europei, e condotta tra le iniziative di uno studio sul monitoraggio dell'infezione da HIV [2], verranno presentate per ogni paese le caratteristiche principali dell'attività assistenziale svolta nei confronti delle MST e gli eventuali riferimenti a norme o leggi che ne regolano il controllo.

### Il panorama assistenziale e normativo

Attualmente il carattere globale della minaccia posta dalle malattie infettive emergenti e riemergenti, tra le quali sono presenti alcune MST, impone che qualsiasi programma di sorveglianza e controllo si basi su strategie di cooperazione internazionale e contempli interventi di carattere sovranazionale [3].

Per tale ragione uno sguardo attento alla storia del controllo delle MST nei vari paesi europei, può rappresentare una valida base di conoscenze per avviare iniziative normative comunitarie e lo sviluppo di più vaste strategie di controllo. A questo scopo verrà di seguito presentata una sistematizzazione, stato per stato, delle informazioni disponibili a riguardo.

Il quadro proposto non pretende di essere completo né esaustivo dell'esistente, soprattutto perché i dati sono stati organizzati solo per quei paesi di cui risultano

disponibili informazioni almeno sulla distribuzione dei pazienti venereologici nei vari ambiti specialistici, l'esistenza di centri autonomi per le MST, e di leggi relative all'assistenza e alla sorveglianza epidemiologica.

### *Belgio*

I servizi assistenziali per le MST in Belgio sono forniti da varie strutture sanitarie e da diversi specialisti. La maggior parte dei pazienti venereologici viene visitata sia dai medici generici che dai ginecologi e dermovenereologi o afferisce ai pochi centri MST disponibili sul territorio. Non sono disponibili cifre sulle afferenze divise nelle varie strutture, ma si ritiene che la maggioranza dei pazienti venga visitata dai dermovenereologi, specialmente nelle grandi aree urbane. La legge sulla notifica delle MST risale al 1945 e a tutt'oggi non ha subito sostanziali modifiche. La legge prevede anche il trattamento per tutti i pazienti, che hanno di norma a carico circa il 25% dei costi della visita, della diagnosi e del trattamento. Le malattie sottoposte a notifica obbligatoria da parte di tutti i medici del Belgio sono la sifilide, la gonorrea, l'ulcera venerea e il linfogranuloma venereo. La notifica è anonima ma prevede informazioni su diagnosi, età, sesso, professione e distretto assistenziale. La notifica prevede anche le generalità e l'indirizzo della persona dalla quale presumibilmente il paziente è stato contagiato.

### *Danimarca*

I servizi per le MST in Danimarca sono forniti da un sistema misto di tipo pubblico e privato. Dal 1970 l'organizzazione dei servizi sanitari, compresi quelli per le MST, è delegato alle amministrazioni locali e per tale ragione il panorama assistenziale in questo paese in questo settore è oltremodo diversificato da regione a regione.

Si stima che circa l'80% dei pazienti con una MST sia visitato in ambito privato da dermovenereologi e ginecologi e che solo il restante 20% afferisca in ambito pubblico, prevalentemente negli ospedali.

In Danimarca fin dal 1672 esistono leggi sulla notifica delle malattie infettive. Nel 1846 vennero però stabiliti criteri più rigorosi di notificazione e definiti i criteri di segnalazione settimanale di diverse malattie infettive, tra cui quelli per la sifilide e la gonorrea, e questi criteri giungeranno con poche modifiche ad essere attivi fino al 1980, anno in cui il sistema di notifica è stato ristretto a poche malattie. Da allora in Danimarca viene introdotto un sistema di notifica duplice che comprenderà da una parte malattie di interesse venereologico con segnalazione attraverso dati individuali, come per AIDS ed epatite di tipo B, o dati anonimi aggregati, come per gonorrea, sifilide, ulcera venerea e linfogranuloma venereo.

E' in Danimarca che con un Regio Decreto venne emanato nel 1773 il primo atto legislativo al mondo riguardante il trattamento gratuito e obbligatorio delle MST, attraverso il quale veniva garantita a tutti i cittadini danesi una assistenza per le MST allora note.

Nei cento anni che seguiranno numerosi decreti e leggi manterranno questo spirito di intervento e agli inizi del 1900 con l'esigenza di regolamentare il problema della prostituzione attraverso una nuova legge, emanata poi nel 1906, viene perseguito penalmente chi diffonde deliberatamente una MST o colui che a scopo di profitto espone un altro a promiscuità sessuale, ponendo le basi legislative per la punibilità dello sfruttamento della prostituzione.

Nel 1947 viene emanato un Atto per le Malattie Veneree e rivisitato nel 1973, dove vengono posti diritti e doveri sia dei pazienti che dei medici in tema di MST e che ricalcano quelli già presenti negli atti legislativi dei secoli precedenti: diritto al trattamento gratuito indipendentemente dalla zona di residenza nel paese, della nazionalità e del livello economico.

Attualmente per i medici danesi è sancito il dovere di informare e di sottoporre al trattamento i partner del paziente indice. Nel 1988 l'Atto è stato abolito, ma sono state mantenute le norme sulla diagnosi e il trattamento.

### *Finlandia*

In Finlandia il controllo e trattamento delle MST è condotto soprattutto in centri specialistici pubblici per le MST. Circa il 50% dei casi nelle città è trattato in ambito pubblico, e nelle zone rurali concorrono all'assistenza in una proporzione imprecisabile, centri non specialistici, ambulatori generali e servizi specialistici privati.

Dopo la Seconda Guerra Mondiale è stata emanata una legge per il trattamento e la sorveglianza di alcune MST, come la sifilide e la gonorrea. Dal gennaio 1987 il controllo e sorveglianza è esteso all'infezione da *Chlamydia trachomatis*, all'infezione da HIV e da virus dell'epatite di tipo B (HBV).

In Finlandia pur essendo legale la pratica della prostituzione sia femminile che maschile è illegale il suo sfruttamento.

### *Francia*

L'assistenza sanitaria in Francia in tema di MST è fornita da varie strutture specialistiche e in vari ambiti sanitari sia pubblici che privati. E' stato tuttavia stimato che solo meno del 20% dei casi di malattia viene visitato nelle strutture pubbliche. Dell'80% dei casi che vengono visitati da specialisti in ambito privato, la quasi totalità è diagnosticata dai medici non specialisti e solo un 20% da dermovenereologi e ginecologi.

In Francia sono attualmente attivi circa 100 centri MST che provvedono mediante appositi indirizzi legislativi, a fornire trattamento anonimo e gratuito per diverse MST. Tuttavia la casistica raccolta in questi centri è considerata non rappresentativa della più ampia casistica generale del paese. Questi centri sono situati, infatti, perlopiù in grandi città e accolgono prevalentemente omosessuali maschi e persone di basso livello socio-economico, provvedendo inoltre agli screening obbligatori per le MST nelle prigioni.

La legge sul controllo delle malattie veneree risale al 1942 dove venivano definite quali MST: sifilide, gonorrea, ulcera venerea e linfogranuloma venereo e definiti i criteri di controllo e sorveglianza. Ancora oggi sono all'esame delle autorità francesi proposte di modifica di questa legge. Anche in Francia, agli inizi degli anni ottanta, con il decentramento delle competenze in tema di assistenza sanitaria agli organi regionali, si è assistito ad una maggiore frammentazione e diversificazione della politica di assistenza alle MST.

In Francia sono attivi diversi progetti di sorveglianza epidemiologica delle patologie sessualmente trasmesse. Oltre al sistema riferito alla legge del 1947 sulla notifica delle quattro classiche patologie, sono attive reti di sorveglianza sentinella a cui collaborano i medici di base (450 medici per la segnalazione di casi di uretrite maschile e di Epatite B di recente acquisizione), i centri MST (attraverso dati aggregati per tutte le diagnosi), laboratori pubblici (RENAGO rete nazionale di sorveglianza dell'infezione da *Neisseria gonorrhoeae* con 107 centri e RENACHLA rete di sorveglianza dell'infezione da *C. trachomatis* con 50 centri).

#### Germania

Anche in Germania l'offerta di assistenza ai pazienti con una MST viene fornita da diversi specialistici e in diversi ambiti assistenziali sia pubblici che privati.

Non sono in questo paese previsti dei centri MST autonomi sullo stile dei paesi anglosassoni, ma la cura viene condotta all'interno dei dipartimenti dermo-venereologici siti nei maggiori ospedali. I pazienti sono comunque soliti contattare il medico di base o il ginecologo. L'assistenza è gratuita per la maggior parte dei pazienti anche perché in Germania quasi tutti i cittadini usufruiscono di una copertura mutualistica (pubblica o privata).

Anche se non sono disponibili dati su larga scala, si stima che gli uomini utilizzino i centri dermo-venereologici prevalentemente nelle grandi città, mentre il medico generico nelle aree rurali. Le donne invece si rivolgono preferibilmente, sia nelle zone urbane che di provincia, al ginecologo.

Dal 1953 in Germania, sifilide, gonorrea, linfogranuloma venereo e ulcera molle sono malattie sottoposte a notifica obbligatoria. Recentemente l'epatite di tipo B è stata inclusa tra le patologie notificabili.

#### Grecia

L'assistenza sanitaria al paziente con MST in Grecia è fornita prevalentemente dai medici di base e dagli ambulatori ospedalieri.

Teoricamente ogni caso sospetto per MST dovrebbe essere inviato ad un centro dermo-venereologico e microbiologico ospedaliero. Visite e diagnostica di laboratorio sono gratuiti. Si ritiene che una proporzione di pazienti sia visitata da specialisti privati e diagnosticata in laboratori privati, tuttavia non sono disponibili dati sulle varie proporzioni di afferenti nei due settori.

Dal 1981 è vigente una legge sulle MST che include sifilide, gonorrea ed epatite di tipo B.

In Grecia è legale l'attività delle prostitute registrate in speciali elenchi della polizia, le quali sono obbligate ad effettuare visite di controllo settimanali per MST, a possedere una tessera sanitaria, e dal 1985 a sottoporsi ogni tre mesi al test HIV.

#### Olanda

In Olanda i pazienti che devono usufruire di servizi specialistici di ogni genere, vengono a questi inviati, attraverso un *dépistage* documentato, dai medici di base che giocano un ruolo estremamente importante nel sistema sanitario nazionale.

Tuttavia i pazienti con una MST sono alquanto restii nell'utilizzare il medico di base per un invio in ambiente ospedaliero e per questa ragione dal 1976 sono attivi nei Paesi Bassi speciali centri MST a cui è possibile accedere direttamente e anonimamente senza nessuna prescrizione sanitaria esterna.

Queste speciali cliniche sono state concepite proprio allo scopo di facilitare l'accessibilità dei pazienti MST alle procedure di diagnosi e trattamento.

Aperti direttamente al pubblico, questi centri prevedono facilitazioni di orario e offrono un servizio gratuito sia per la diagnosi e il trattamento della MST, sia per i servizi di prevenzione primaria e secondaria (*counselling* e *contact tracing*).

I centri maggiori sono attivi nelle grandi aree urbane di Amsterdam, Rotterdam e Utrecht. Si stima che in questi centri si diagnosticano e curano circa il 40% di tutti i casi di gonorrea e il 50% dei casi di sifilide presenti nelle grandi aree urbane.

Oltre che in questi centri la diagnosi e terapia gratuita delle MST è comunque disponibile in Olanda anche attraverso altri servizi sanitari. Attualmente in Olanda il paziente con una sospetta MST ha quattro vie per giungere ad una consultazione specialistica:

- contattare un medico di base e attraverso un *dépistage* documentato afferire ad uno specialista dermo-venereologo;

- rivolgersi direttamente ad un centro MST;
- consultare qualsiasi operatore sanitario di comunità (infermiere, assistente sociale, ecc.) ed essere inviato da un medico specialista;
- rivolgersi ad un consultorio di pianificazione sanitaria.

Sempre dal 1976 è prevista la notifica obbligatoria dei casi di sifilide, gonorrea, ulcera venerea linfogranuloma venereo e granuloma inguinale. Sono inoltre attivi sistemi di sorveglianza che permettono attraverso reti di segnalazione periodica dei casi di raccogliere informazioni e dati aggregati su sifilide, gonorrea, uretriti maschili e infezioni da *C. trachomatis* (rete di centri MST), sulle resistenze antibiotiche dei ceppi di *N. gonorrhoeae* (rete di laboratori) o su malattie specifiche come la malattia infiammatoria pelvica (MIP).

In Olanda dal 1993 la prostituzione è completamente legalizzata come il suo sfruttamento e l'attività condotta in bordelli autorizzati.

#### *Norvegia*

In Norvegia l'assistenza per le MST è fornita da diversi ambiti assistenziali, compresi i medici di base. Nelle grandi città come Oslo e Bergen sono attive importanti cliniche per MST che forniscono assistenza gratuita completa solo per gonorrea, sifilide e ulcera venerea ma non per l'herpes, l'infezione da clamidia o l'infezione da virus dell'epatite di tipo B.

Dagli inizi del secolo sifilide, gonorrea, ulcera venerea e linfogranuloma venereo sono malattie sottoposte a denuncia obbligatoria e con una legge specifica dal 1947 vengono notificati anche per ogni caso il sesso, l'età e il distretto di residenza del paziente.

#### *Portogallo*

In Portogallo la cura delle MST è fornita da appositi centri MST dislocati perlopiù nelle grandi città. Quattro centri sono attivi a Lisbona, due ad Oporto e uno a Coimbra. Non sono tuttavia disponibili dati attendibili sul livello di utilizzazione di questi servizi da parte dei pazienti venereologici portoghesi.

Si ritiene tuttavia che buona parte di questi si rivolga a specialisti privati o direttamente ai farmacisti che frequentemente sono disponibili a fornire le terapie.

Dal 1943 in Portogallo le malattie veneree classiche (sifilide, gonorrea, ulcera venerea e linfogranuloma venereo) sono sottoposte a denuncia obbligatoria.

#### *Irlanda*

In Irlanda la terapia delle MST viene condotta negli ambulatori ospedalieri o in parte dai medici generici. Nei grandi ospedali sono disponibili specifici centri MST

(*Genitourinary Medicine Clinics*). Non esistono fino ad oggi specifici atti legislativi dedicati a queste patologie. L'obbligo di notifica è previsto all'interno di leggi più generali sulle malattie infettive.

#### *Regno Unito*

I servizi per le malattie sessualmente trasmesse nel Regno Unito sono attivi fin dal 1916 in seguito all'emanazione di una specifica legge sulla patologia venerea. Allora solo sifilide, gonorrea e ulcera venerea erano considerate malattie veneree ed oggetto di diagnosi e cura gratuiti. Attualmente in Regno Unito la terapia delle MST è effettuata in speciali cliniche multispecialistiche situate sia nelle aree urbane che rurali. Alcune di queste adottano criteri di accessibilità basati sulle visite per appuntamento, altre su un accesso libero. La venereologia in Regno Unito, sotto al denominazione *Genitourinary Medicine* è una branca specialistica autonoma e gli specialisti conducono un lungo periodo di preparazione universitaria in questo ambito. Negli ultimi anni queste strutture hanno fatto registrare più di mezzo milione di afferenze ogni anno, che rappresentano presumibilmente oltre il 90% di tutti i pazienti con una MST nel paese. Le visite, la diagnostica e la maggior parte dei trattamenti non sono a carico dei pazienti. La legge del 1916, sostanzialmente rimasta la stessa fino ad oggi, non prevede l'obbligatorietà della notifica per nessuna MST. Sono le stesse "STD clinic" a provvedere annualmente a riportare casistiche attraverso dati aggregati su tutti i casi di MST diagnosticati.

#### *Spagna*

Come in altri paesi del bacino del Mediterraneo, anche in Spagna la cura delle MST è affidata a una varietà di strutture sanitarie e specialisti. Durante gli anni '70 in questo paese esisteva un'efficiente rete clinica di dispensari che tuttavia agli inizi degli anni '80, ha diminuito considerevolmente la sua attività, e molti centri hanno finito per interrompere il loro servizio.

Attualmente la maggioranza dei pazienti è esaminata dai medici generici, dai ginecologi, dai dermatologi e nei consultori di pianificazione familiare. In generale le visite sono gratuite, ma i pazienti devono contribuire al pagamento di parte delle spese di trattamento. Malgrado esista nel paese una legge sulla notifica delle malattie infettive fin dal 1930, la sifilide e la gonorrea sono state incluse tra le notificabili, solo nel 1982. La notifica include età, sesso e residenza dei pazienti e per la gonorrea la localizzazione dell'infezione. Sono disponibili inoltre dati da un sistema di sorveglianza sentinella basati su reti di laboratori per sifilide, gonorrea, infezioni da clamidia, micosi, micoplasmi e infezioni da *Gardnerella vaginalis*.

### Svezia

Fin dai primi anni del '900, sono disponibili in Svezia servizi gratuiti di cura per le MST. Attualmente l'assistenza per la patologia venerea è condotta attraverso finanziamenti statali in vari ospedali o cliniche di stato. In ogni regione della Svezia sono attivi centri MST che curano gratuitamente tutte le MST incluse nella legge delle malattie infettive. Sono sottoposte a notifica obbligatoria anonima: la sifilide, la gonorrea, l'ulcera venerea, dal 1985 l'infezione da HIV, e dal 1989 l'infezione da *C. trachomatis*.

La Svezia ha una grande tradizione nella prevenzione e controllo delle MST e finanziamenti cospicui sono stati annualmente stanziati a questo scopo. Mediamente negli ultimi anni sono stati allocati per la prevenzione dell'infezione da HIV e per le altre MST circa 45 miliardi di lire all'anno.

### Svizzera

In Svizzera la cura delle MST è fornita sia in ambito pubblico che privato. Medici privati, cliniche universitarie, ginecologi e sei cliniche dermovenerologiche provvedono alla diagnosi e trattamento. Inoltre ogni grande ospedale affida ad un dermovenerologo le consulenze su sospette MST. Non sono tuttavia disponibili dati su larga scala sulle proporzioni di utilizzo dei vari ambiti assistenziali. Stime suggeriscono che la maggior parte degli uomini abitanti nelle città si rivolgono preferibilmente al dermovenerologo.

La legge che regola il trattamento delle MST in Svizzera è parte delle leggi più generali che riguardano le malattie infettive. Nel 1970 viene emanato un primo decreto specifico, seguito, nel 1987 da un secondo ed ambedue concernenti le "maladies transmissibles de l'homme".

In Svizzera pur essendo legale la pratica della prostituzione, sia femminile che maschile, è illegale il suo sfruttamento.

### Italia

L'Italia ha una lunga tradizione nel controllo delle malattie infettive, e le stesse MST fin dall'Unità d'Italia vennero sottoposte a regolare notifica e registrazione. Da allora le MST costituirono un capitolo a sé stante della patologia infettiva, meritando nel nostro paese specifici interventi sanitari e legislativi [4]. Le direttive di alcuni di questi interventi (Tab.1), modificate ed aggiornate, sono ancora parte integrante della moderna e vigente legislazione nel nostro paese in tema di MST.

L'aumento del numero di casi di sifilide, avvenuto alla fine del secolo scorso, determinò l'emanazione di leggi sul regolamento della prostituzione, leggi che sancirono l'istituzione delle prime strutture pubbliche

di diagnosi e cura delle malattie veneree. Queste vennero riorganizzate e legittimate alla cura delle MST alcuni anni più tardi, e trasformate nei dispensari celtici per la cura gratuita delle malattie veneree in fase contagiosa.

Nel 1901 e in seguito nel 1905, vennero definite malattie veneree la sifilide, la gonorrea (blenorragia) e l'ulcera molle, e nel 1923 furono istituiti i primi dispensari gratuiti, in comuni con più di 30 000 abitanti, nei principali porti e nei più importanti stabilimenti industriali. Nel 1939, ancora nell'epoca pre-antibiotica, vennero aperti i primi consultori dermosifilopatici dell'Opera Nazionale Maternità e Infanzia (ONMI), e nel 1949 l'apertura fu estesa agli istituti di pena e rieducazione.

Dopo pochi anni, con la legge n. 837 del 25.7.56 e con il suo successivo regolamento di esecuzione (DPR n. 2056 del 27.10.62), viene riveduta ed aggiornata la legislazione fino ad allora vigente. Nella nuova legge vengono definiti oltre ai criteri di gestione dei singoli casi, le strutture cliniche deputate alla diagnosi e cura e specificati i loro compiti. La legge confermerà le indicazioni sulla gratuità della diagnostica e della terapia, indicando come malattie sottoposte alle disposizioni di legge, la lue, la blenorragia, l'ulcera venerea e il linfogranuloma inguinale.

Il 1958 sarà l'anno della legge Merlin con la quale decadrà il regolamento sul controllo sanitario della prostituzione avviato con il *Regolamento Cavour* (RD 15.2.1860) un secolo prima.

Nel 1972, con il trasferimento delle funzioni di assistenza sanitaria ed ospedaliera alle Regioni, la diagnosi e cura della patologia venerea viene demandata alle amministrazioni regionali, e la delega, nel 1978, viene confermata con la legge di Riforma Sanitaria (Legge n. 833/78).

Ultimo atto legislativo in ordine di tempo, riguardante seppur indirettamente le MST, è considerabile la legge n. 135/90 che regola gli interventi urgenti per la lotta contro l'AIDS. Questa legge, unica nel suo genere in Europa, tra gli interventi in tema di prevenzione dell'AIDS ha previsto (art. 1 comma f) un finanziamento a regime per il potenziamento strutturale dei servizi multizonali per le malattie a trasmissione sessuale, rimandando alle Regioni la loro individuazione, la definizione dei piani di necessità e la gestione delle procedure di ammodernamento.

Attualmente, quindi, la legislazione vigente in materia di MST fa ancora riferimento alla legge n. 837 e suo regolamento di esecuzione del 1962 e in termini legislativi, in Italia esistono di fatto solo quattro patologie da contagio sessuale [5], definite come "malattie veneree". Lo stesso termine "malattia sessualmente trasmessa" (MST), quale traduzione del termine anglosassone *sexually transmitted disease*, è attualmente utilizzato in ambito scientifico e non risulta a tutt'oggi essere entrato nella nomenclatura giuridica sanitaria nazionale.

**Tabella 1.** - Legislazione in Italia in materia di malattie sessualmente trasmesse**Regi decreti (1871-1924)**

- RD n. 465 e 466 del 2.9.1871: ordinamento sifilocomi di Stato (1).  
 RD n. 5332 del 29.3.1888: abrogazione sifilocomi di Stato e profilassi e cura malattie veneree (2).  
 RD n. 605 del 27.10.1891: regolamento di attuazione controllo prostituzione (3).  
 RD n. 45 del 3.2.1901: profilassi e definizione delle malattie veneree (4).  
 RD n. 487 del 27.7.1905: definizione delle malattie veneree (5).  
 RD n. 846 del 25.3.1923: regolamento per la profilassi delle malattie veneree (6).

**Leggi e decreti**

- Legge n. 2277 del 10.12.1925: istituzione dell'Opera Nazionale Maternità e Infanzia (ONMI) (7).  
 Legge n. 837, 25.7.1956: riforma della legislazione vigente per la profilassi delle malattie veneree (8).  
 Legge n. 75, 20.2.1958: abolizione del regolamento sulla prostituzione (legge Merlin) (9).  
 DM 2.12.1959: modalità e tariffe esami sierologici lue (10).  
 DPR n. 2056 del 27.10.1962: regolamento di attuazione legge n. 837 (11).  
 DM 14.3.1968: rivede la precedente (12).  
 DPR n. 128 del 27.3.1969: ordinamento sulla gestione da parte degli enti ospedalieri dei dispensari (13).  
 DPR n. 4 del 14 gennaio 1972: trasferimento alle Regioni delle funzioni in materia di assistenza sanitaria ed ospedaliera (14).  
 Legge n. 833/78: legge di Riforma Sanitaria (15).  
 DM 15.12.90: nuova definizione delle malattie infettive sottoposte a denuncia obbligatoria (16).  
 Legge n. 135/90: legge AIDS. Finanziamento a regime per il potenziamento dei presidi multizonali delle MST (17).  
 DPR 7 aprile 1994: progetto Obiettivo AIDS 1994-1996 (lettera f) (18).

(1) *Leggi e Decreti del Regno d'Italia* vol. 33 anno 1871: 2517-2564; (2) *ibidem* vol. 88, anno 1888: 799-800; (3) *ibidem* vol. III, anno 1891: 3797-3820; (4) *ibidem* vol. I, anno 1901: 268-339; (5) *ibidem* vol. IV, anno 1905: 3943-3952; (6) *ibidem* vol. 3 anno 1923: 2845-2858; (7) *ibidem* vol. I, anno 1926: 41-48; (8) *GU* 8 agosto 1956, n. 198; (9) *GU* 4 marzo 1958, n. 55; (10) *GU* 1 giugno 1960, n. 134; (11) *GU* 6 aprile 1963, n. 93; (12) *GU* 15 luglio 1969, n. 177 DM 18 dicembre 1970 (*GU* 9 marzo 1971, n. 60); (13) *GU* 23 aprile 1969, n. 104, suppl. ord.; (14) *GU* 19 gennaio 1972, n. 15 suppl. ord.; (15) *GU* 28 dicembre 1978, n. 360, suppl. ord.; (16) *GU* 8 gennaio 1991, n. 6.; (17) *GU* 8 giugno 1990, n. 132; (18) *GU* 22 aprile 1994, n. 93.

In Italia, la cura delle malattie da contagio sessuale viene condotta prevalentemente nei centri dermo-venereologici e solo in parte, in altri ambiti specialistici come la ginecologia, l'urologia o l'infettivologia.

Attualmente sotto la dizione "Centro MST" sono annoverabili solo poche strutture cliniche pubbliche individuate in base a decreti o leggi regionali.

Durante gli ultimi decenni in Italia il numero di questi centri è andato progressivamente diminuendo, passando da 225 nel 1965 a 133 nel 1980, di cui 78 si trovano in grandi città, 49 in piccole città e 6 in comuni con meno di 30 000 abitanti; tutto questo su un territorio di oltre 57 milioni di abitanti, di cui circa 25 300 000 in età sessualmente attiva [6].

Un'indagine di censimento condotta nel 1988 in 128 centri dermatologici nazionali ha mostrato che solo in 85 veniva svolta una specifica attività di diagnosi e cura della patologia venerea [7].

La normativa italiana sulle MST è quindi attualmente costituita da un impianto di numerose leggi e decreti emanati in epoche diverse e in contesti culturali spesso tra loro differenti. Il fulcro della normativa costituito dalla legge del 1957 e dal suo regolamento d'attuazione

del 1962, finisce oggi per essere in contrasto con altre disposizioni in tema di assistenza sanitaria, soprattutto su due questioni critiche dell'assistenza ai pazienti con MST: la gratuità delle prestazioni (che se ancora vigente è limitata alle poche MST classiche e all'infezione da HIV) e l'anonimato della cura diagnosi e notifica (che mal si concilia con il rispetto delle disposizioni in tema di denuncia obbligatoria di malattia infettiva). La stessa definizione di *malattia venerea*, la sola che ritroviamo nella legislazione sul tema, non riconosce la complessità del panorama attuale delle MST. Oggi sono oltre 25 i differenti quadri clinici riconducibili ad una infezione sessualmente trasmessa, e l'attuale sistema di sorveglianza epidemiologica delle MST attivo nel nostro paese ha mostrato come la patologia venerea prevista dalla legislazione vigente rappresenti solo il 18% delle diagnosi di MST effettuate nei centri pubblici del nostro paese e che patologie come i condilomi e infezioni non gonococciche e non clamidiali rappresentino da sole oltre il 50% di tutte le MST curate in Italia [8].

Tutto questo rende necessario in Italia un rapido aggiornamento della normativa sulle MST, allo scopo di consentire una più efficace azione di tutela dei pazienti e un più adeguato controllo di queste patologie.

### Conclusioni

In Europa il panorama legislativo riguardante il controllo delle MST mostra grandi differenze tra i diversi paesi, differenze soprattutto determinate dalle diverse tradizioni sanitarie e scientifiche in quest'ambito specifico delle malattie infettive.

La tendenza ad uniformare leggi e intenti della nascente Unione Europea ci auguriamo conduca, soprattutto in un settore di sanità pubblica con forti necessità di controllo sovranazionale come quello delle malattie infettive, a ottimizzare gli sforzi di controllo di ogni singolo paese soprattutto attraverso una tendenza all'omogeneizzazione della legislazione oggi vigente.

La diversità e spesso l'età avanzata di molte leggi in questo settore non possono che contribuire ad alimentare l'urgenza di provvedimenti che consentano a breve una azione coordinata di controllo di queste malattie in tutto il vecchio continente.

Lavoro presentato su invito.  
Accettato il 23 agosto 2000.

### BIBLIOGRAFIA

1. *Using STD occurrence to monitor AIDS prevention. Final report.* 1991. A. Renton & L. Whitaker (Eds). Institut Universitaire de médecine sociale et préventive, Lausanne.
2. VAN DER HEYDEN, J., BATTER, V., SASSE, A., STROOBANT, A. AND THE EUROPEAN STUDY GROUP EUROPEAN NETWORKS FOR THE SURVEILLANCE OF HIV INFECTIONS IN SENTINEL POPULATIONS OF STD PATIENTS. 1997. *A concerted action project of the European Communities (DG XII), Brussels. Final report.* Scientific Institute of Public Health, Louis Pasteur, Brussels.
3. LEDUC, J.W. 1996. World Health Organization strategy for emerging infectious diseases. *JAMA* **275**: 318-320.
4. ALESSI, E., INNOCENTI, M., GASPARINI, G., MONTI M. *et al.* 1981. Aspetti medico-sociali e legislativi della venereologia in Italia negli anni '80. *G. Ital. Dermatol.Venereol.* **116**: 193-226.
5. ALESSI, S., GOJ, C. & ALESSI, E. 1997. La legislazione sulle malattie sessualmente trasmesse dall'unità d'Italia ai nostri giorni. *G. Ital. Dermatol. Venereol.* **5**: 1-67.
6. ISTITUTO NAZIONALE DI STATISTICA. 1990. *Le regioni in cifre.* ISTAT, Roma.
7. GIULIANI, M., SULIGOI, B., SALMASO, S. & GRECO, D. 1991. Il controllo delle malattie a trasmissione sessuale. *G. Ital. Dermatol. Venereol.* **126**: 411-417.
8. GIULIANI, M., SULIGOI, B. & THE STD SURVEILLANCE WORKING GROUP. 1998. Sentinel surveillance of sexually transmitted diseases in Italy. *EURO Surveillance* **6**: 55-58.

## Diffusione delle malattie sessualmente trasmesse

Barbara SULIGOI

Centro Operativo AIDS, Istituto Superiore di Sanità, Roma

**Riassunto.** - Il panorama internazionale sulle malattie sessualmente trasmesse (MST) rivela che negli USA dal 1995 l'infezione da *Chlamydia trachomatis* risulta la patologia infettiva più notificata seguita a breve distanza dalla gonorrea e dall'AIDS. In Inghilterra la gonorrea è al secondo posto, e in Africa le MST rappresentano ancora una proporzione rilevante di tutte le diagnosi mediche negli adulti. In Italia il panorama MST delineato dalle notifiche ISTAT, limitatamente a sifilide e gonorrea, sembra invece porre tali patologie in secondo piano, anche se recenti indagini mostrano la non attendibilità di questi dati. Nel 1991 è stato avviato un sistema di sorveglianza sentinella delle MST basato sull'attività di 47 centri MST pubblici che ha già consentito di raccogliere dati completi sugli andamenti delle MST nel nostro paese.

*Parole chiave:* malattie sessualmente trasmesse, HIV-1, sorveglianza sentinella.

**Summary** (*The diffusion of sexually transmitted diseases in Italy*). - The World Health Organization has stressed the importance of preventing and controlling sexually transmitted diseases (STD) at the global level, also in light of the high costs represented by sequelae and complications for both children and adults. In industrialised countries, STD represent the most commonly notified infectious disease. Moreover, in non-industrialised, especially in Africa, STD represent the major reason for which adults seek health care. In Italy, data based on statutory notifications suggest that the incidence of gonorrhoea and syphilis has decreased in the past 20 years, though annual rates are underestimated. This report presents the data collected by the Italian System for the Surveillance of STD.

*Key words:* sexually transmitted diseases, HIV-1, sentinel surveillance.

### Introduzione

Nel 1989 la World Health Organization (WHO) ha espresso in un documento formale l'importanza sanitaria delle malattie sessualmente trasmesse (MST) a livello mondiale, non solo per le gravi complicanze e sequele che esse comportano, in modo particolare in donne e bambini, ma anche per la loro associazione con l'infezione da HIV quali possibili fattori di rischio nella trasmissione del virus [1]. In tale documento la WHO identifica quali obiettivi futuri l'approfondimento della conoscenza sulle MST al fine di comprendere meglio le interazioni biologiche tra MST ed HIV, nonché la programmazione di interventi di controllo e prevenzione per le MST in tutte le nazioni del mondo. Secondo stime recenti la WHO stima che ogni anno si verifichino 333 milioni di nuovi casi di MST curabili in tutto il mondo (cioè di gonorrea, infezioni da clamidia, sifilide, ulcera venerea) [2].

Negli ultimi decenni sono stati identificati oltre 20 agenti eziologici trasmessi per via sessuale, in massima parte grazie alla disponibilità di tecniche di laboratorio avanzate. Sulla scorta di queste recenti acquisizioni, sono state definite come "classiche" le malattie veneree tradizionali quali sifilide e gonorrea, mentre una lunga lista di patologie nuove (quali condilomatosi, herpes genitale, infezioni da clamidia, ecc.) sono state

accomunate dal termine "MST di seconda generazione", e sono proprio queste ultime che hanno contribuito a modificare in modo radicale il panorama delle MST apparentemente assopito e sconfitto dalle terapie antibiotiche.

Analizzando i dati internazionali, si rileva ad esempio che negli USA nel 1997 l'infezione da clamidia è stata di gran lunga la malattia più notificata nell'ambito delle malattie con denuncia obbligatoria, seguita dalla gonorrea [3]. In Inghilterra le MST vengono notificate per legge ad un sistema di sorveglianza specifico ed indipendente da quello delle altre malattie infettive: secondo i dati del 1999 sono stati segnalati oltre 61 000 casi di condilomi genitali, 51 000 casi di infezione da clamidia, quasi 16 000 nuovi casi di herpes genitale e più di 15 000 di gonorrea [4]. In Africa le MST costituiscono una quota rilevante (tra il 2,5% e il 5%) di tutte le diagnosi che vengono effettuate in adulti, e, con variazioni relative alle diversità epidemiologiche tra vari paesi, sono incluse tra i primi tre problemi di salute pubblica della fascia 15-34 anni [5].

Questa premessa permette di inquadrare le MST in una prospettiva più ampia rispetto a quella puramente nazionale che, in base ai dati ISTAT, sembra porre tali patologie nettamente in secondo piano: dai dati ISTAT del 1995 la sifilide risulta al 17° posto e la gonorrea al 18° posto tra le malattie infettive sottoposte a denuncia [6].

Tali notifiche sembrano sottostimare di circa il 50% le frequenze di sifilide e gonorrea rispetto ai dati riportati da 87 centri dermatologici del nostro paese [7]. L'incidenza di gonorrea, secondo dati del 1988, è dello 0,4 per 100 000 abitanti, 131 volte più bassa che in Spagna e 153 volte più bassa che in Norvegia [8]. Appare evidente da tutte queste considerazioni che i dati ufficiali italiani sulle MST sono poco attendibili, sottostimati e inadatti a comprendere la vera dimensione del problema in Italia.

Per colmare questa carenza informativa, dal 1991 è attivo un sistema di sorveglianza delle MST che prevede la segnalazione di tutti i casi incidenti di malattie veneree diagnosticati da parte di una rete sentinella composta da centri pubblici per la diagnosi e cura delle MST.

### Obiettivi

Compito principale di questo sistema di sorveglianza non è quello di registrare l'intero numero di casi diagnosticati, bensì di fungere da osservatorio privilegiato (sistema sentinella) per consentire una descrizione realistica e globale del fenomeno MST attraverso:

- a) l'identificazione di variazioni negli andamenti delle singole patologie;
- b) l'identificazione dei fattori di rischio associati alle varie patologie;
- c) l'osservazione di andamenti e diffusione relativamente a:
  - specifiche aree geografiche;
  - specifici parametri temporali (stagioni);
  - specifiche aree socio-culturali di popolazione.

I risultati del sistema prevedono, come obiettivi secondari:

- 1) la messa a punto di programmi mirati di controllo e prevenzione delle MST, compresa l'elaborazione di linee-guida per la diagnosi e cura delle MST;
- 2) il miglioramento degli interventi clinici e di trattamento;
- 3) la prevenzione delle patologie neonatali e perinatali connesse con le MST;
- 4) il controllo e la prevenzione delle complicanze e sequele a livello dell'apparato riproduttivo;
- 5) lo studio e il controllo della cancerogenesi associata alle MST;
- 6) il monitoraggio e la prevenzione della diffusione dell'infezione da HIV;
- 7) la programmazione di interventi di supporto e l'allocazione mirata delle risorse economiche.

### Metodi

Il sistema di sorveglianza si avvale della collaborazione di una rete composta da 48 centri pubblici per la diagnosi e cura delle MST ubicati in 19 regioni

italiane. Come precedentemente detto, tale rete è composta da centri "sentinella", e pertanto i dati riportati alla sorveglianza non sono rappresentativi di tutti i pazienti MST italiani, ma possono essere considerati dei buoni indicatori di variazioni geografiche e temporali delle patologie incluse nel sistema di sorveglianza, a condizione che le caratteristiche della popolazione afferente a tali centri rimanga stabile nel tempo. Al fine di garantire tale stabilità, viene effettuata periodicamente una analisi delle variabili che riguardano la composizione della popolazione in studio (sesso, fasce di età, proporzione di afferenti per centro e per area geografica, tipo di diagnosi, ecc.), in modo da tenere in debita considerazione eventuali variazioni che potrebbero influire sui risultati complessivi.

Per ogni paziente affetto da una MST in atto vengono registrati, su una scheda sintetica, dati demografici, comportamentali, la diagnosi di MST, il metodo di diagnosi, ed il risultato del test anti-HIV quando effettuato. Per ogni malattia sono state elaborate definizioni di caso basate su criteri clinici e di laboratorio. Tutti i dati vengono inviati al centro coordinatore (situato presso l'Istituto Superiore di Sanità), dove viene curata l'archiviazione elettronica, l'elaborazione e l'analisi statistico-epidemiologica.

### Risultati

Dal gennaio 1991 al dicembre 1996 sono pervenute al centro di coordinamento nazionale del sistema, presso l'Istituto Superiore di Sanità, 44 438 segnalazioni di caso di malattia sessualmente trasmessa [9].

L'età media dei pazienti è di  $33,6 \pm 11,4$  anni (mediana 31 anni, moda 25 anni) e questi per il 63,0% sono maschi. Oltre la metà dei casi ha frequentato la sola scuola dell'obbligo, il 36,0% ha completato le scuole medie superiori, e il 7,0% l'università. Il 10,0% dei casi sono stati diagnosticati in pazienti non-italiani; prevalentemente in africani e sud-americani. La quasi totalità della casistica ha riferito di avere rapporti sessuali con l'altro sesso (92,2%), il 57,5% riferisce di non aver mai utilizzato il preservativo negli ultimi sei mesi, e oltre il 46,0% di avere avuto rapporti sessuali con un numero di partner sessuali variabile tra 2 e 5. Un quarto dei casi riferisce inoltre di essere stato già curato nel passato per almeno un'altra MST.

La MST più diffusa in Italia secondo i dati del sistema di sorveglianza sentinella è la condilomatosi genitale (24,9%), seguita dalle vaginiti non-specifiche (18,0%) e dalle uretriti maschili non-specifiche (12,3%) (le vaginiti ed uretriti non-specifiche comprendono patologie ove venga isolato microbiologicamente un agente sessualmente trasmissibile diverso da *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis* e *Trichomonas vaginalis*; i microorganismi più frequentemente isolati

sono stati *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis* e *Ureaplasma urealyticum*).

Le MST classiche come la sifilide sintomatica e l'uretrite gonococcica sono rappresentate per numero di notifiche al 9° e al 7° posto rispettivamente, mentre il linfogranuloma venereo, l'ulcera venerea e il granuloma inguinale rappresentano patologie pressoché scomparse nella popolazione italiana anche considerando che i 92 casi segnalati riguardano perlopiù soggetti stranieri provenienti da aree endemiche.

Gli andamenti per anno di diagnosi delle diverse MST non mostrano significativi incrementi o decrementi del numero dei casi nel tempo.

Dei 44 438 casi di MST, 28 907 (65,1%) sono stati sottoposti al test HIV e 2,476 di questi (8,5%) sono risultati positivi alla ricerca degli anticorpi. La maggioranza dei soggetti con infezione da HIV sapeva di esserlo al momento della diagnosi della MST. Escludendo i soggetti già sieropositivi le prevalenze HIV per i diversi gruppi di esposizione risultano del 16,0%, dell'11,1%, del 6,4% e dello 0,9% per gli omosessuali-tossicodipendenti, per gli omosessuali, per i tossicodipendenti (TD) e per gli eterosessuali non TD, rispettivamente.

L'incidenza HIV complessiva è stata di 1,9 x 100 anni persona (a/p). Gli omosessuali hanno mostrato un'incidenza HIV del 7,0 x 100 a/p, i tossicodipendenti del 2,0 x 100 a/p e gli eterosessuali non-TD dello 0,4 x 100 a/p [10].

### Conclusioni

I dati forniti dal sistema di sorveglianza, hanno offerto, per la prima volta in Italia, informazioni sulle caratteristiche delle malattie trasmesse per via sessuale [9], consentendo una raccolta di dati omogenei (fatto rilevante per quanto concerne, ad esempio, la definizione di caso delle singole patologie) ed evitando la frammentazione delle informazioni provenienti da studi sporadici o numericamente insufficienti.

Una migliore conoscenza del fenomeno MST in Italia rappresenta un obiettivo fondamentale da raggiungere al fine di poter valutare non soltanto le sue dimensioni epidemiologiche, ma anche i relativi costi sanitari (impegno di risorse sanitarie, impegno di costi diagnostici e terapeutici) nonché i costi clinici e sociali connessi con le sequele e le complicanze (patologie neonatali, sterilità, sequele legate alla cancerogenesi).

Sulla base di questi risultati sono stati già effettuati programmi mirati di prevenzione (campagne di screening su gruppi a rischio, *contact tracing*, educazione specifica

in ambito scolastico, programmi di informazione pre-gestazionale) e sono stati elaborati protocolli diagnostici e terapeutici specifici di supporto per il personale specialistico [11, 12].

Lavoro presentato su invito.  
Accettato il 23 agosto 2000.

### BIBLIOGRAFIA

1. WORLD HEALTH ORGANIZATION. 1989. *Consensus statement from consultation on sexually transmitted diseases as a risk factor for HIV transmission*. WHO, Geneva. (WHO/GPA/INF/89.1).
2. WORLD HEALTH ORGANIZATION/GPA. 1995. *Global prevalence and incidences of selected curable sexually transmitted diseases: overview and estimates*. WHO, Geneva. (WHO/GPA/STI 95-1). p. 1-26.
3. CENTERS FOR DISEASE CONTROL. 1990. Summary of notifiable diseases, United States - 1990. *MMWR* **39**: 53-54.
4. PUBLIC HEALTH LABORATORY SERVICE. Data on STIs in England (1995 to 1999). In: <http://www.phls.co.uk/facts/STI/DataOnSTIsInEng9599.htm>.
5. PIOT, P. & HOLMES, K.K. 1989. Sexually transmitted diseases. In: *Tropical and geographical medicine* K.S. Warren & A.A.F. Mahmoud (Eds). 2nd ed. McGraw Hill, New York. p. 894-910.
6. ISTITUTO NAZIONALE DI STATISTICA. 1999. *Annuario ISTAT delle malattie infettive*. ISTAT, Roma.
7. GRECO, D., GIULIANI, M. & SULIGOI, B. 1990. Sexually transmitted diseases in Italy: clinical returns versus statutory notifications. *Genitourin. Med.* **66**: 383-386.
8. WORLD HEALTH ORGANIZATION. 1989. *Surveillance and monitoring of sexually transmitted diseases*. WHO, Geneva. (ICP/VDT 011/4).
9. GIULIANI, M. & SULIGOI, B. 1998. Presenza e diffusione delle malattie sessualmente trasmesse in Italia. *L'Ospedale Maggiore* **3**: 185-190.
10. SULIGOI, B., GIULIANI, M., GALAI, N., BALDUCCI, M. & THE STD SURVEILLANCE WORKING GROUP. 1999. HIV incidence among repeat HIV testers with sexually transmitted diseases in Italy. *AIDS* **13**: 845-850.
11. SEZIONE ITALIANA DI RICERCA IN VENEREOLOGIA DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI DERMATOLOGIA E VENEREOLOGIA. 1997. Protocolli di diagnosi e terapia delle malattie a trasmissione sessuale di competenza dermatovenerologica. *G. Ital. Dermatol. Venereol.* **132**: 1-28.
12. MAGLIANO, E., POZZOLI R., SULIGOI, B., CALÌ, A., CLERICI, P., PANUCCIO, A., TERRAMOCCI, R., GASPONI, A., RASSU, M., CECCHINI, G. & GUASCHINO, S. 2000. Linea-guida per le indagini diagnostiche microbiologiche nello studio delle infezioni uretro-cervico-vaginali. *Patologia Genitale Infettiva e Neoplastica* **2**: 3-14.

## Gli attuali protocolli di diagnosi e terapia delle malattie sessualmente trasmesse

Aldo Di CARLO

*Unità Operativa AIDS e Malattie Sessualmente Trasmesse,  
Istituto Dermosifilopatico S. Maria e S. Gallicano (IRCCS), Roma*

**Riassunto.** - Le malattie sessualmente trasmesse (MST) richiedono scelte di strategie diagnostiche e terapeutiche sempre più efficaci per giungere rapidamente alla diagnosi e per ridurre quindi il periodo di infettività dei pazienti. Vengono illustrate le linee guida per la diagnosi e terapia delle MST oggi a disposizione del clinico proposte dai Centers for Disease Control and Prevention di Atlanta e dalla Sezione Italiana di Ricerca in Venereologia (GIRVE) della Società Italiana di Dermatologia e Venereologia.

*Parole chiave:* malattie sessualmente trasmesse, antibiotici, terapia.

**Summary** (*New strategies for the diagnosis and treatment of sexually transmitted diseases*). - This report presents the guidelines for the treatment of individuals with sexually transmitted diseases (STD) that were developed by the STD Study Group "GIRVE" of the Società Italiana di Dermatologia e Venereologia (Italian Society of Dermatology and Venerology) in accordance with those developed by the US Centers for Disease Control and Prevention in 1998. The guidelines represent a useful tool for physicians and other health-care providers in preventing and controlling STDs. The guidelines include new recommendations for treating genital herpes and genital warts.

*Key words:* sexually transmitted diseases, therapy, antibiotics.

### Introduzione

Oggi la diagnosi e la terapia delle malattie sessualmente trasmesse (MST) pone al clinico numerosi quesiti di non sempre immediata soluzione. L'emergenza di nuovi patogeni e di nuove malattie, la necessità di migliorare l'aderenza dei pazienti alla terapia, e soprattutto la necessità di ridurre al minimo il periodo di contagiosità, induce lo specialista a scegliere le metodiche più valide nella determinazione degli agenti infettivi e le terapie più efficaci nell'eradicazione rapida delle infezioni.

Negli ultimi anni molte sono state le iniziative, soprattutto promosse dalla World Health Organization per arrivare ad una standardizzazione su vasta scala delle strategie di diagnosi e terapia delle MST. A riguardo, sono state acquisite le nuove tecniche diagnostiche e le terapie aggiornate sulla base dei recenti progressi in particolare in campo virologico, ed i lavori apparsi nella letteratura più recente hanno evidenziato notevoli progressi non solo nel campo della diagnosi e della terapia ma anche nella conoscenza della storia naturale di alcune MST e nella sorveglianza della efficacia delle terapie. Peraltro occorre sottolineare che questo è accaduto, di fatto, soprattutto nei paesi industrializzati dove le possibilità economiche hanno consentito negli ultimi anni una più larga utilizzazione di risorse da destinare al controllo delle MST [1].

A riguardo negli ultimi anni molti articoli scientifici sono apparsi sulla valutazione di nuove tecniche diagnostiche e di nuove terapie, e in letteratura sono disponibili numerose sistematizzazioni di questi contributi sotto forma di protocolli di terapia o di vere linee guida.

Vengono presentate le moderne raccomandazioni per la diagnosi e la terapia delle MST redatte sulla base delle linee guida del Centers for Disease Control and Prevention (CDC) di Atlanta e della Sezione Italiana di Ricerca in Venereologia (GIRVE) della Società Italiana di Dermatologia e Venereologia (SIDEV) e di altre società dermovenerologiche europee [2-8]. Inoltre per quanto riguarda la diagnosi di alcune patologie ci si è attenuti ai criteri di definizione di caso previsti dal protocollo di studio del sistema di sorveglianza nazionale delle malattie sessualmente trasmesse redatto dall'Istituto Superiore di Sanità [9].

La malattia HIV non viene trattata in questa rassegna.

### Le nuove tecniche diagnostiche

La scoperta degli anticorpi monoclonali da parte di Koren e Milstein nel 1975 ed i successivi studi di biologia molecolare degli anni '80 hanno portato a significativi progressi nel campo della diagnostica delle MST.

Tra le metodiche immunologiche più impiegate per l'identificazione di agenti sessualmente trasmessi attualmente figura l'ELISA che utilizza quali indicatori particolari enzimi che, interagendo con specifici substrati, provocano reazioni cromatiche (o fluorescenti), con possibilità di titolazione. Gli antigeni possono essere determinati con tecnica di tipo competitivo, diretto o indiretto. La tecnica ELISA ha trovato particolare impiego nella diagnosi eziologica di molte MST, come nell'identificazione dell'infezione da *Chlamydia trachomatis* (Clearview®, Testpak®), da virus B dell'epatite (HBV), da HSV, da *Neisseria gonorrhoeae* (Gonozyme®), *Treponema pallidum*, *Haemophilus ducrey*, *Trichomonas vaginalis* (ELISA a cattura), da HHV-8, e da cytomagalovirus. Il metodo è inoltre di impiego routinario per il rilievo di anticorpi anti HIV-1 e 2.

Tra le tecniche di biologia molecolare per la ricerca degli acidi nucleici va considerata la *ibridazione in situ*, che impiega sonde oligonucleotidiche atte ad individuare sequenze specifiche di determinati geni. In particolare viene impiegata la tecnica *southern blot* per il rilievo del DNA di HPV, HBV, HHV8 ed il sistema Hibrid Capture® System per HPV e CMV.

Tra le tecniche di amplificazione degli acidi nucleici figurano rispettivamente la *polymerase chain reaction* (PCR), la *ligase chain reaction* (LCR), la Q<sup>+</sup> replicasi e l'amplificazione di segnale. Nell'ambito delle MST il loro impiego riguarda più di frequente la *C. trachomatis* (PCR, LCR, Q<sup>+</sup> replicasi), l'HPV, l'HSV e l'HIV. Per quanto riguarda la *C. trachomatis* vengono rispettivamente amplificati il DNA plasmidico, il DNA cromosomico, l'RNA ribosomico. Nel caso dell'HIV al momento sono disponibili tre metodiche commerciali, la *reverse-transcriptase* (RT) PCR, la NASBA HIV-1 RNAQT, e la *branched DNA*.

Per quanto riguarda la sifilide, numerosi studi confermano l'utilità delle tecniche di biologia molecolare, purtuttavia queste, non ancora molto diffuse sono a disposizione solo di alcuni centri specializzati. L'amplificazione di sequenze specifiche del DNA treponemico nel liquor e nel siero potrebbe infatti offrire importanti indicazioni per un razionale intervento terapeutico. Con la PCR il DNA treponemico può essere amplificato con fattore  $>10^6$  rendendo possibile rilevare la presenza anche di un singolo microrganismo. Peraltro, secondo Burstain [18] la sensibilità non è limitata al solo *Treponema pallidum* subsp. *pallidum* ma interessa anche la sottospecie *pertenue*. La tecnica PCR è applicabile al liquido cerebrospinale, siero e liquido amniotico ed in reperti biotici, fissati in formalina o inclusi in paraffina.

Per quanto riguarda le indagini sierologiche una nuova tecnica sempre più di frequente impiegata è la *western blot* che consente di identificare mediante elettroforesi particolari proteine antigeniche facendole reagire con

anticorpi specifici e visualizzandone infine la reazione con tecnica ELISA. Di corrente uso per l'individuazione di specifiche proteine del virus HIV, si sta dimostrando valida anche nel caso della sifilide, infatti la sensibilità e specificità nel caso della sifilide secondaria e della neurosifilide è del 100%. Occorrono tuttavia ulteriori studi che ne confermino l'utilità nella pratica routinaria.

Gli studi finora effettuati da vari ricercatori hanno dimostrato come assolutamente specifiche le bande con pm 44,5, 15,5 e 17 kDa. Altre due bande specifiche ma non costanti sono quelle flagellari, rispettivamente di 34,5 e 37 kDa. Tuttavia da valutare sono le bande 47, 33 e 30 kDa. Si ritiene attualmente significativa la positività contemporanea di almeno tre delle seguenti bande, rispettivamente 47, 44,5 17 e 15,5 kDa.

La tecnica *PFGE* (*pulse field gel electrophoresis*) consente di verificare se microrganismi della stessa specie siano di ceppo diverso. Ha consentito dati importanti sulle candidosi. Per lo studio del *Treponema pallidum* essendo il *Treponema* non coltivabile occorre ottenere un amplificato dell'intero genoma. Conoscendo l'intero genoma dei vari tipi di *Treponema* si possono scegliere i *primers* più convenienti per l'amplificazione del segmento da sottoporre a PFGE. Quest'ultima indagine viene eseguita su DNA dopo trattamento con enzimi di restrizione SMA1. Si ottengono set di frammenti di DNA che possono essere separati con la PFGE consentendo di stabilire in modo chiaro ed inequivocabile sulla base del pattern elettroforetico l'appartenenza ad un determinato ceppo di microrganismi.

## I nuovi farmaci

La terapia delle MST costituisce, di fatto, storia recente. Il primo vero successo in questo settore, si è raggiunto solo dopo gli anni '50 con l'introduzione della penicillina nella terapia della sifilide, farmaco di sicura efficacia contro il *T. pallidum*. Dopo questo periodo vi è stato un aumento del numero di MST, batteriche e più di recente virali, e delle conoscenze riguardo agli aspetti infettivologici, epidemiologici, di diagnosi e di farmacologia, che hanno portato a continue modificazioni dei protocolli terapeutici.

Negli ultimi anni molti nuovi farmaci sono stati introdotti ampliando la scelta terapeutica dello specialista, in particolare nuovi antibiotici e alcuni antivirali contro virus come HSV, HBV e HIV.

Per la sifilide, la penicillina rimane a tutt'oggi il trattamento di prima scelta, sia nelle sue forme precoci (sifilide primaria, secondaria, sifilide latente recente) che in quelle tardive (sifilide latente tardiva, sifilide terziaria e neurosifilide), anche se in base agli specifici protocolli, sono disponibili altri antibiotici per uso alternativo come la doxiciclina, le tetracicline e l'eritromicina.

Nella terapia dell'infezione da *N. gonorrhoeae*, si tende ad utilizzare nuovi antibiotici soprattutto per il frequente rilievo di ceppi penicillinasi-produttori (PPNG) o con resistenza cromosomica (CMRNG) alle terapie convenzionali, soprattutto in individui provenienti da paesi in via di sviluppo. E' questo il caso del ceftriaxone risultato valido soprattutto nelle infezioni cervicali o anorettali, alla dose di 250 mg im in dose unica. Il farmaco ha una elevata sensibilità *in vitro* e raggiunge elevate concentrazioni plasmatiche in poche ore con percentuali di successo dell'ordine del 98-100% dei quadri non complicati. Altre valide alternative si sono dimostrati i chinolonici di seconda generazione, come l'ofloxacina e la ciprofloxacina, che mostrano percentuali di guarigione tra il 97 e il 100% (400 mg di ofloxacina in dose unica o 250 mg di ciprofloxacina). Inoltre recentemente è stato valutato nella uretrite gonococcica l'impiego efficace del cefixime in dosi uniche tra i 400 e gli 800 mg.

Grande interesse sta ricoprendo l'impiego di un altro antibiotico, l'azitromicina, nel trattamento di alcune MST. L'azitromicina, un'azalide derivata dall'eritromicina A, inibisce la sintesi dei polipeptidi batterici legandosi a una subunità ribosomiale e bloccando l'allungamento dei peptidi. E' caratterizzata da un'elevata biodisponibilità da una emivita molto lunga, oltre 60 ore, dopo una sola dose. Come evidenziato da studi *in vitro* l'azitromicina somministrata alla dose unica di 1 g si è dimostrata efficace nel trattamento dell'infezione da *Haemophilus ducreyi*, con percentuali di guarigione dell'89% e appare valida anche nella terapia delle infezioni da *Chlamydia trachomatis* e *Ureaplasma urealyticum*.

L'emergenza di patologie virali ha sollecitato negli ultimi anni lo sviluppo di nuovi farmaci antivirali. Le infezioni da herpes simplex virus tipo 2, per esempio, sono in continuo aumento e per la loro terapia, accanto alla classica terapia con aciclovir, vanno affermandosi farmaci a struttura simile come il famciclovir e il penciclovir. Nei trial finora condotti il famciclovir, anche in ragione della sua lunga emivita intracellulare, si è dimostrato altamente efficace contro HSV<sub>2</sub>.

Anche l'interferone (IFN) negli ultimi anni e anche se con risultati controversi, è stato valutato nella terapia di alcune MST virali. Studi ne hanno valutato l'efficacia nel trattamento dell'epatite da virus B e da virus C, in alcune espressioni dell'infezione da HPV e nell'infezione da HHV-8.

Nelle infezioni da HPV oltre che per via parenterale, l'IFN è stato impiegato con risultati controversi, per via topica, sia in gel che per inoculo intralesionale. Buoni risultati sembra aver dato in associazione con la terapia fisica (CO<sub>2</sub>, laser, DTC, crioterapia). Studi recenti hanno inoltre mostrato una efficacia terapeutica della associazione con retinoidi (per esempio tretinoina, isotretinoina, acitretin ed etretinato).

Anche per una nota parassitosi genitale, come la scabbia è stato valutato l'impiego di un farmaco alternativo alle terapie topiche convenzionali (per esempio, benzoato di benzile), la ivermectina per via sistemica, un antelmintico derivato dalla avermectina B, lattone monociclico prodotto da un attinomicete, lo *streptomices avermitilis*, da tempo già impiegato nella terapia della oncocercosi. Il farmaco, dotato di bassa tossicità, potrebbe costituire una valida alternativa terapeutica in pazienti con elevata attività sociale, in anziani, defedati ed immunodepressi.

### Sifilide

La sifilide è una infezione trasmessa sessualmente, meno frequentemente per via transplacentare, ed è causata dal *Treponema pallidum* subsp. *pallidum* (Tp), uno spirocheta microaerofila patogena solo per l'uomo [10-12]. E' da considerare una malattia sistemica ed è caratterizzata nella sua fase primaria, dalla comparsa in sede di inoculazione della spirocheta di una lesione peculiare, detta sifilosclerosi o sifiloma primario, spesso associata a linfadenopatia regionale, cui seguono in oltre il 90% degli individui non trattati manifestazioni generali rappresentate da febbre, linfadenopatia generalizzata e la comparsa dell'eruzione sifilodermica, caratterizzata da roseole e papule, molto contagiose (lue secondaria). L'esantema evolve nel corso di 2-10 settimane verso la risoluzione clinica con presenza di segni sierologici (anticorpi specifici anti-Tp) di infezione (fase latente sieropositiva). Segue, in un terzo dei casi non trattati, dopo alcuni anni (in media 3-4) la sifilide terziaria, caratterizzata da lesioni cutanee e/o mucose localizzate e persistenti in forma di noduli e gomme e dal frequente coinvolgimento degli organi interni (sifilide cardiovascolare, neurosifilide).

Ai fini terapeutici viene distinta una sifilide recente (primaria, secondaria e sifilide latente da meno di 1 anno) e una sifilide tardiva (sifilide latente >1 anno, sifilide terziaria, cutanea e cardiovascolare, neurosifilide).

### Diagnosi

La diagnosi di sifilide oltre che dall'obiettività clinica va confermata attraverso l'evidenziazione del Tp nelle lesioni e/o con la ricerca nel siero di anticorpi antireaginici (VDRL, RPR) e anti-Tp (metodiche: TPHA, ELISA IgG-IgM, FTA-ABS) (Tab. 1). In ragione dei diversi quadri riscontrabili, gli accertamenti diagnostici e i criteri diagnostici raccomandati sono i seguenti:

- *Sifilide acquisita recente:*

- ricerca e isolamento microscopico del Tp al paraboloide in campo oscuro su essudato di lesione;

- ricerca di anticorpi antitreponemici nel sangue (TPHA, ELISA: IgG e IgM anti Tp);  
 - ricerca di anticorpi antilipoidei nel sangue e loro titolazione (VDRL o RPR).

• *Sifilide acquisita tardiva:*

- ricerca di anticorpi antitreponemici nel sangue (TPHA, ELISA: IgG e IgM anti Tp);  
 - ricerca di anticorpi antilipoidei nel sangue e loro titolazione con RPR o VDRL;  
 - accertamenti come per neurosifilide se sintomi neurologici e/o oftalmici, altri segni di sifilide attiva (gomme, aortite) e/o titoli di RPR o VDRL ¶:32.

• *Neurosifilide:*

- ricerca di anticorpi antilipoidei nel liquor e loro titolazione con RPR o VDRL;  
 - determinazione livelli dell'albuminorachia;  
 - citometria liquorale.

• *Sifilide congenita neonatale:*

- ricerca di anticorpi antitreponemici di classe IgM nel sangue con 19S IgM FTA-ABS e/o 19S IgM TPHA e/o ELISA IgM a cattura;  
 - ricerca di anticorpi antilipoidei nel sangue e loro titolazione con VDRL o RPR;  
 - accertamenti come per neurosifilide.

• *Sifilide congenita postnatale:*

- ricerca di anticorpi antitreponemici nel sangue con TPHA e/o ELISA IgG IgM;

- ricerca di anticorpi antilipoidei nel sangue e loro titolazione (VDRL, RPR);  
 - accertamenti come per neurosifilide.

Non costituiscono allo stato attuale indagini di routine, rappresentando ancora validi ausili nel settore della ricerca, la determinazione dell'antigene treponemico con la *polymerase chain reaction* (PCR) o la ricerca di anticorpi specifici con metodiche di *western blot*.

In tutti i casi di sospetta sifilide è consigliabile proporre al paziente accertamenti anche per l'infezione HIV.

### Terapia

La terapia della sifilide è fondamentalmente basata sull'uso della penicillina. Limitazioni al suo uso sono soprattutto previste nei casi di accertata intolleranza.

Occorre anche tenere presente la possibile reazione di Jarish-Herxheimer che insorge qualche ora dopo l'iniezione e si manifesta con brividi, febbre e cefalea.

• *Sifilide primaria o secondaria o sieropositiva latente recente (<1 anno)*

Benzatin penicillina G 2 400 000 UI i.m. in unica somministrazione; se presente allergia alla penicillina; doxiciclina 100 mg *per os* per 2/die per 2 settimane, oppure tetraciclina 500 mg *per os* per 4 die per 2 settimane; se intolleranza alle tetracicline eritromicina 500 mg *per os* per 4 die per 2 settimane oppure benzatin penicillina G 2 400 000 UI i.m. dopo procedure di desensibilizzazione.

Controllo clinico e sierologico dopo 3 e 6 mesi.

**Tabella 1.** - Pattern di risultati sierologici della sifilide acquisita e relative interpretazioni

VDRL	EIA	TPHA	FTA-ABS	IgM	Interpretazione
+	-	-	-	-	Possibile falsa reazione positiva Ripetere per escludere sifilide primaria
-	+	-	-/+	-	Falsa positività EIA. Ripetere per escludere sifilide primaria
+/-	+/-	+/-	+/-	+	Sifilide primaria. Possibile positività al paraboloide
+	+	+	+	+	Sifilide secondaria non trattata o trattata recentemente o sifilide latente precoce
+/-	+	+	+	-/+	Sifilide tardiva o latente trattata o terapia incompleta
-	+/-	+/-	+/-	-	Sifilide trattata in passato

VDRL: venereal disease research; EIA: enzyme immunoassay; TPHA: *Treponema pallidum* haemoagglutination assay; FTA-ABS: fluorescent treponemal antibody-adsorbed; IgM: immunoglobuline M; +/- : indica positivo a basso titolo, o negativo; -/+ : indica negativo, oppure positivo a basso titolo.

Modificata da [12].

- *Sifilide latente sieropositiva tardiva (>1 anno)*

Benzatin penicillina G 2 400 000 UI, in unica somministrazione, una volta alla settimana per tre settimane; se presente allergia alla penicillina; doxiciclina 100 mg *per os* per 2/die per 4 settimane, oppure tetraciclina 500 mg *per os* per 4/die per 4 settimane oppure eritromicina 500 mg *per os* per 4/die per 2 settimane, oppure penicillina dopo procedure di desensibilizzazione.

Controllo clinico e sierologico dopo 6 e 12 mesi.

- *Neurosifilide*

Penicillina acquosa cristallina 12-24 000 000 UI/die per via endovenosa per 10-14 giorni. Se presente allergia alla penicillina è consigliato procedere alla desensibilizzazione.

Controllo del liquor ogni 6 mesi per i primi due anni.

- *Sifilide congenita neonatale*

Penicillina acquosa cristallina 100 000-150 000 UI/kg/die per 10-14 giorni. Il trattamento va effettuato in casi dubbi e, in mancanza del test IgM, se la madre:

- ha anticorpi anti-Tp senza anamnesi di una sifilide curata;

- è stata trattata solo con eritromicina;

- è stata trattata solo all'ultimo mese di gravidanza;

- è stata trattata adeguatamente con penicillina prima o durante la gravidanza ma il follow-up sierologico è troppo breve o non permette di stabilire l'efficacia del trattamento, oppure

- se manca adeguata documentazione del trattamento precedente.

Indipendentemente dalla madre il trattamento è anche necessario se il neonato presenta segni clinici e/o radiologici di sifilide, o un titolo sierico di anticorpi lipoidei 4 volte superiore a quello determinato nella madre, o un liquor patologico per numero di cellule e proteine e/o positività della sierologia lipoidea.

Vanno effettuati controlli clinici e della sierologia lipoidea ogni tre mesi ed in caso di pleiocitosi liquorale va effettuato anche un esame del liquor dopo 6 mesi. Se non si osservano modificazioni del titolo anticorpale sierologico e/o del liquor è necessario praticare un nuovo trattamento.

- *Sifilide congenita postnatale*

Penicillina acquosa cristallina 200 000/300 000 UI/kg/die per 10-14 giorni. Se è accertata un'allergia alla penicillina è consigliabile effettuare nel neonato un protocollo di desensibilizzazione e poi procedere con la terapia penicillinica.

- *Sifilide in corso di infezione da HIV*

L'infezione luetica costituisce un fattore di rischio per l'acquisizione dell'infezione da HIV, mentre la malattia

HIV modifica la storia naturale della sifilide. La storia naturale della malattia luetica in soggetti HIV positivi è modificata probabilmente dal danno immunologico indotto dal virus. Sono state descritte in pazienti con infezione da HIV e concomitante infezione da Tp: una ridotta risposta anticorpale antilipoidea e antitreponemica, una maggiore estensione e gravità delle manifestazioni cliniche con frequente riscontro di forme "maligne", una precocità della sifilide meningovascolare, una progressione rapida verso la neurosifilide nonché una ridotta risposta alla terapia penicillinica.

Per tali ragioni si tende a trattare il paziente HIV positivo con sifilide e con liquor negativo per interessamento neurologico, con gli stessi regimi per i pazienti con sifilide latente sieropositiva tardiva: benzatin penicillina G 2 400 000, UI in unica somministrazione, una volta alla settimana per tre settimane.

Se presenti segni compatibili con una neurosifilide: penicillina acquosa cristallina 12-24 000 000 UI/die endovena per 10-14 giorni.

## Ulcera venerea

L'ulcera venerea è una malattia a trasmissione sessuale causata dall'*Haemophilus ducreyi* [13] che si manifesta con una o più lesioni ulcerative in sede anogenitale e nel 5% dei casi è associata ad adenopatia satellite ad evoluzione suppurativa (bubbone venereo). *L.H. ducreyi* è un bacillo gram negativo lungo 1-2 micron a forma di bastoncino o navetta di tessitore che nelle secrezioni si trova in sede extra o intraleucocitaria in corte catenelle o in ammassi. La malattia è endemica nei paesi tropicali. Clinicamente si possono osservare forme giganti, serpiginose, fagedeniche, meno frequentemente quadri fugaci, follicolari o papulonodulari.

## Diagnosi

La diagnosi di ulcera venerea si basa sull'isolamento dell'agente eziologico dalle lesioni genitali per osservazione microscopica diretta o per coltura.

In caso di sospetta infezione procedere a:

- isolamento di *H. ducreyi* mediante ricerca microscopica dopo colorazione di Gram o Giemsa;

- isolamento da coltura dopo semina su terreni al sangue e siero fetale bovino e Isovitalax.

Identificazione successiva degli isolati mediante colorazione di Gram e/o sonde DNA.

La metodica PCR non è ancora d'uso routinario. E' raccomandata la ricerca di anticorpi anti-HIV.

Vengono riportati in circa il 10% dei casi coinfezioni con *T. pallidum* e con HSV, quindi, anche in presenza di diagnosi certa, è utile effettuare approfondimenti diagnostici per escludere queste due infezioni.

### Terapia

Azitromicina 1 g in dose unica, oppure ceftriaxone 250 mg per i.m. in dose unica, oppure eritromicina 500 mg *per os* per 4 die per 7 giorni.

Antibiotici d'uso alternativo sono rappresentati da: amoxicillina 500 mg + acido clavulanico 125 mg *per os* per 3/die per 7 giorni, oppure ciprofloxacina 500 mg *per os* per 2/ die per tre giorni (solo nei pazienti con più di 18 anni).

### Linfogranuloma venereo

Il linfogranuloma venereo (LGV) è caratterizzato da una lesione ulcerativa, spesso fugace, in sede di inoculo con successiva comparsa di adenopatia satellite dapprima infiammatoria poi colliquativa e possibile disseminazione loco-regionale e generale. Agente responsabile è la *Chlamydia trachomatis*, microrganismo intracellulare obbligato con complesso ciclo riproduttivo comprendente corpi reticolati e corpi elementari, i cui sottotipi L1-L2-L3 responsabili del LGV mostrano un particolare tropismo per il sistema reticolendoteliale e linfonodale.

### Diagnosi

La diagnosi di LGV si basa sull'isolamento della agente eziologico dalle lesioni genitali per osservazione microscopica diretta o per coltura. In caso di lesioni sospette per LGV effettuare:

- ricerca microscopica diretta e dopo colorazione con Giemsa o con anticorpi monoclonali fluoresceinati anti-*C. trachomatis*; se l'indagine risulta negativa effettuare:
- esame culturale su monostrato cellulare, successiva identificazione degli isolati con anticorpi monoclonali fluoresceinati anti *C. trachomatis* ed eventuale loro tipizzazione mediante test di microimmunofluorescenza o preferibilmente ELISA con anticorpi subspecie-specifici.

### Terapia

Doxiciclina 100 mg *per os* per 2/die per 3 settimane, oppure eritromicina 500 mg *per os* per 4/die per 3 settimane, oppure trimetoprim sulfametoxazolo 800 mg per 2/die *per os* per 21 giorni.

### Donovanosi

La donovanosi o granuloma inguinale è causata dal *Calymmatobacterium granulomatis*, batterio gramnegativo che si riproduce all'interno di cellule istiocitarie e cellule polimorfonucleate.

**Diagnosi:** la diagnosi si basa sull'obiettività clinica e sull'isolamento dell'agente eziologico mediante colorazione di Wright e Giemsa con evidenziazione dei tipici corpi inclusi intracellulari (corpi di Donovan).

**Terapia:** è stata dimostrata un'efficacia ottimale della doxiciclina 100 mg per 2/die per almeno tre settimane.

### Infezione gonococcica

E' la più comune delle MST ed è causata da *N. gonorrhoeae*, un diplococco gram negativo microaerofilo che produce nel maschio una uretrite anteriore acuta o sub-acuta, una endocervicite nella donna, una anoretite nell'omosessuale maschio e nella donna, e una faringite in entrambi i sessi [15]. Quadri clinici più rari sono: la artrite gonococcica, la congiuntivite gonococcica da autoinoculazione nell'adulto, la congiuntivite gonococcica del neonato acquisita durante il passaggio nel canale del parto (*ophthalmia neonatorum*) e la vulvo-vaginite gonococcica della bambina, acquisita per contagio ambientale o per abuso sessuale.

Complicanze dell'infezione gonococcica nel maschio sono da considerare l'uretrite posteriore e la prostatite. Nella donna, la salpingite, l'endometrite, e la malattia infiammatoria pelvica (MIP).

Complicanza sistemica è l'infezione gonococcica disseminata che a sua volta può dare origine a endocardite, meningite, artrite purulenta. Possibili *sequele* sono da considerarsi la stenosi uretrale nel maschio, la gravidanza extrauterina nella donna, e l'infertilità o l'ipofertilità in entrambi i sessi.

L'infezione da *N. gonorrhoeae* è spesso associata ad una infezione da *C. trachomatis* che è bene sempre escludere e trattare se persiste una sintomatologia uretrale dopo il trattamento dell'infezione gonococcica.

### Diagnosi

La diagnosi è sempre basata sull'isolamento dell'agente eziologico attraverso:

- ricerca microscopica diretta con colorazione gram solo da prelievo uretrale da maschio, oppure
- ricerca culturale su terreni all'agar sangue (Thayer-Martin) e successiva identificazione tramite Gram;
- prova dell'ossidasi e test di fermentazione degli zuccheri;
- oppure tramite EIA, ibridizzazione molecolare e amplificazione genica.

Le indagini soprariportate dovrebbero essere completate con la ricerca della produzione di betalattamasi (test alla cefalosporina cromogena) e con l'esecuzione dell'antibiogramma, allo scopo di accertare eventuali resistenze plasmidiche o cromosomiche (E<sup>R</sup> TEST).

### Terapia

La terapia in Italia è basata prevalentemente sull'uso della spectinomocina soprattutto per le localizzazioni uretrali e cervicali. Il ceftriaxone si è dimostrato efficace anche nelle altre localizzazioni. Spectinomocina 2 g in unica dose per via parenterale, oppure ceftriaxone 250 mg in dose unica per via intramuscolare.

Terapie per uso alternativo vanno considerate: ofloxacin 400 mg in unica dose unica per via orale, oppure cefixime 400 mg in dose unica per via orale, oppure azitromicina 1 g in dose unica per via orale.

L'uso del cefixime è controindicato in gravidanza, durante l'allattamento, e in pazienti con età minore di 18 anni.

### Infezione da *Chlamydia trachomatis*

L'infezione da *C. trachomatis* è causata dai suoi sierotipi D-K ed è la responsabile principale in oltre il 40% dei casi, di uretriti non-gonococciche e post-gonococciche [16]. La sintomatologia, che compare dopo un periodo medio di incubazione di 15 giorni, è caratterizzata dai segni di una uretrite anteriore, di epididimite nell'uomo, e di endocervicite nella donna. In ambedue possono essere presenti segni compatibili con una anoretite.

Non infrequenti specie nella donna le complicazioni rappresentate da periepatiti, gravidanze ectopiche e sterilità.

Nel neonato da madre portatrice non trattata è possibile il verificarsi di una oftalmia o polmonite da clamidia.

### Diagnosi

La diagnosi di infezione da *C. trachomatis* si basa sull'isolamento del patogeno da cellule endouretrali, prevalentemente nel maschio e da cellule endocervicali nella donna. L'identificazione viene effettuata con tecniche immunoenzimatiche e di immunofluorescenza diretta:

- ricerca microscopica diretta dopo colorazione con anticorpi monoclonali, fluoresceinati anti CT;
- ricerca immunoenzimatica dell'antigene con anticorpi mono o policlonali anti CT coniugati con enzima (ELISA);
- coltura cellulare sui monostrati cellulari HeLa o Mc Coy e successiva identificazione ELISA;
- PCR.

### Terapia

La terapia è basata su terapie antibiotiche capaci di raggiungere l'agente patogeno oltrepassando la barriera

cellulare. A tale scopo alcuni antibiotici di ultima generazione si sono rivelati di elevata efficacia.

Nei quadri acuti e sub-acuti: doxiciclina per 100 mg 2 volte al dì per 7 giorni, oppure azitromicina per 1 g per via orale in unica somministrazione, oppure ofloxacin 300 mg per via orale 2 volte al dì per 7 giorni, oppure nella donne in gravidanza eritromicina 500 mg per via orale 4 volte al dì per 7 giorni.

Nella terapia della MIP sostenuta da *C. trachomatis* alcuni studi hanno messo in evidenza l'efficacia dei seguenti regimi:

- per le pazienti in regime di ricovero: cefotixime 2 g per via endovenosa 4 volte al dì + doxiciclina 100 mg per via orale 2 volte al dì;

- per le pazienti ambulatoriali: cefotixime 2 g per via intramuscolare + probenecid 1 g per via orale in singola dose + doxiciclina 100 mg per via orale 2 volte al dì per 14 giorni.

Neonati: eritromicina per 10-15 giorni.

### Micoplasmi genitali

I micoplasmi sono batteri di piccole dimensioni, non posseggono una parete cellulare rigida, si riproducono in terreni particolari (SP4). Negli individui sessualmente attivi due specie, *mycoplasma hominis* (MH) e *ureaplasma urealyticum* (UU), si riscontrano con elevata frequenza nel tratto urogenitale dove si ritiene possano assumere un ruolo patogeno. In particolare l'*U. urealyticum* sarebbe responsabile nell'uomo di uretriti, prostatiti e in rari casi di epididimite, nella donna di uretrite e in rari casi di annessite.

Il *M. hominis* viene oggi ritenuto nella donna responsabile di salpingiti, di febbre *post partum* e *post abortum* mentre l'UU è responsabile del 15% delle UNG e di infezioni neonatali.

**Diagnosi:** la diagnosi di infezione da micoplasmi è basata sull'isolamento dei patogeni dai liquidi biologici genitali mediante esame colturale con semina su terreni specifici. E' utile sempre determinare la carica batterica e l'antibiogramma.

**Terapia:** la terapia è basata sull'uso di: doxiciclina 100 mg per via orale 2 volte al dì per 7 giorni, oppure eritromicina 500 mg per via orale 4 volte al dì per 7 giorni.

### Vaginosi batterica

La vaginosi batterica è la conseguenza di modificazioni della normale flora microbica vaginale, costituita in prevalenza da lattobacilli, che viene sostituita da una popolazione batterica patogena composta da *Gardnerella vaginalis*, anaerobi e micoplasmi (prevalentemente *M. hominis*). Attualmente non è considerata una vera MST.

**Diagnosi:** la diagnosi si basa sui seguenti reperti: presenza di leucorrea biancastra omogenea aderente, un pH vaginale 4,5, sviluppo di *fish-odor* da alcali, presenza di cellule spia (*clue cells*). Sono inoltre utilizzabili a scopo diagnostico l'esame colturale, la colorazione di Gram, ELISA, PCR.

**Terapia:** la terapia della vaginosi batterica è volta all'eradicazione dell'infezione e al ripristino della flora batterica vaginale normale.

Metronidazolo 500 mg per via orale per 2 die per 7 giorni anche per via topica, oppure metronidazolo 2 g *per os* per una sola volta (controindicato in gravidanza), oppure clindamicina 300 mg *per os* per 2/die per 7 giorni (anche per via topica).

### Herpes simplex anogenitale

L'herpes genitale è una malattia virale causata da HSV2 e HSV1, virus caratterizzati da spiccato neurotropismo [17]. I sintomi dell'espressione clinica dell'infezione sono rappresentati da vescicole isolate o confluenti in grappoli a contenuto chiaro o torbido, cui seguono erosioni e croste. Ha caratteristiche d'elevata recidività, soprattutto in relazione a fattori scatenanti esogeni ed endogeni.

**Diagnosi:** la diagnosi di herpes genitale si basa sul riscontro obiettivo delle vescicole e/o erosioni ed è elettivamente clinica. Indagini citologiche e di biologia molecolare sono utili nella diagnosi delle forme dubbie e di quelle estese e ulcerative.

In questi casi utilizzando un prelievo effettuato sulla lesione è possibile condurre:

- impiego di anticorpi monoclonali;
- coltura per HSV1 e 2;
- esame citodiagnostico di Tzank;
- ricerca del DNA virale in sezioni istologiche con tecniche di ibridizzazione *in situ* o PCR.

**Terapia:** la terapia dell'herpes è basata essenzialmente sull'uso dell'aciclovir *per os* o endovena secondo le modalità dettate dalle caratteristiche dell'episodio erpetico.

• **Herpes primario o iniziale genitale:**  
aciclovir 200 mg *per os* per 5/die per 7 giorni, oppure aciclovir 400 mg *per os* per 3/die per 7-10 giorni, oppure aciclovir 800 mg *per os* per 2/die per 7 giorni, oppure fino a risoluzione clinica.

• **Herpes primario o iniziale anorettale:**  
aciclovir 400-800 mg *per os* per 5/ die per 7-10 giorni o fino a risoluzione clinica, oppure aciclovir 800 mg *per os* per 3-5/die per 7 giorni o fino a risoluzione clinica.

Nell'infezione disseminata: aciclovir 5-10 mg/kg endovena ogni 8 ore per 7 giorni o fino a risoluzione clinica.

### Condilomi acuminati genito-anali

I condilomi acuminati sono l'espressione clinica dell'infezione da virus del papilloma umano (HPV) in particolare dei sottotipi 6 e 11. L'infezione è acquisita tramite rapporti sessuali ma anche durante il passaggio nel canale del parto o talora per contatti non sessuali.

Sul piano clinico la malattia si manifesta con lesioni vegetanti a livello genitale (condilomi acuminati) o papulose (condilomi piatti, papulosi bowenoide).

Le forme subcliniche possono essere evidenziate dopo applicazione per qualche minuto di una soluzione di acido acetico al 5%, metodica peraltro poco specifica.

#### Diagnosi

La diagnosi è basata sul riscontro di lesioni vegetanti a livello della mucosa o della cute dei genitali e nella regione perianale. Condilomi possono essere presenti anche nella regione perianale ed endouretrale.

Nei casi dubbi è possibile condurre indagini di biologia molecolare come:

- ricerca del DNA HPV con tecniche di ibridizzazione o con PCR.

L'esame per la ricerca di anticorpi anti-HPV (tecnica ELISA per IgG anti HPV) non si è ancora dimostrato utile nella pratica clinica.

#### Terapia

La terapia è basata sostanzialmente sulla escissione delle lesioni attraverso metodiche di terapia fisica come: crioterapia con applicazione di azoto liquido tramite tampone, oppure DTC-laserterapia, oppure applicazione di pomata alla podofillina al 20%.

La podofillina è un composto estrattivo tri-lignaico ad effetto antimitotico reversibile (previene la polimerizzazione della tubulina). Impiegata al 20% (in vaselina-lanolina), è applicata e mantenuta *in situ* per due ore e per tre giorni consecutivi.

In alcuni casi estesi può rivelarsi utile l'associazione della terapia fisica con interferone in gel per via intralesionale o parenterale. Studi recenti hanno mostrato buoni risultati terapeutici dell'associazione IFN-retinoidi (eg. tretinoina, isotretinoina, acitretin ed etretinato).

Evitare metodiche che utilizzano raggi gamma o cobalto terapia.

Buoni risultati si ottengono anche con l'imiquimod, un nuovo immunomodulante topico.

### Mollusco contagioso

Il mollusco contagioso è causato da un poxvirus di 200-300 nm; si presenta con aspetto di piccole papule rilevate, emisferiche, di colorito bianco-latteo, talora roseo con caratteristica ombelicatura centrale.

**Diagnosi:** la diagnosi è basata sul rilievo clinico delle tipiche lesioni. Possono rivelarsi utili in alcuni casi l'esame istologico e quello ultrastrutturale.

**Terapia:** la terapia è fondata sulla asportazione tramite *curettage* chirurgico delle lesioni. In zone esposte è utile l'applicazione di azoto liquido.

### Infezione da *Trichomonas vaginalis*

L'infezione da *T. vaginalis*, protozoo ovalare provvisto di 4 flagelli e di una membrana ondulante, provoca nella donna una vulvovaginite e nell'uomo una uretrite o una balanopostite. La sintomatologia è rappresentata nella donna da secrezione giallastra, dispareunia. Sono presenti prurito, disuria, e all'obiettività clinica un aspetto eritematoedematoso vulvare e cervicale; nell'uomo scarsa secrezione uretrale e balanopostite erosiva. Nel 90% dei casi, i partner di donne infette sono asintomatici.

**Diagnosi:** la diagnosi si basa sull'isolamento del *T. vaginalis* mediante esame microscopico a fresco, *se negativo* esame colturale su terreni specifici (in anaerobiosi). Sono attualmente in corso studi per l'evidenziazione tramite PCR.

**Terapia:** la terapia è basata sull'uso di metronidazolo 2 g *per os* in unica dose durante la gravidanza, tinidazolo 2 g *per os* in unica dose, oppure azanidazolo 400 mg die *per os* per 3 gg.

Il trattamento contemporaneo dei partner è essenziale per la guarigione. Nell'uso del metronidazolo deve essere presente il temuto effetto antabuse

### Candidosi genitale

Causata da lieviti del genere *Candida* (*C. albicans* nel 80% dei casi), la candidosi genitale è nell'uomo quasi sempre trasmessa attraverso i rapporti sessuali mentre nella donna abitualmente non è sessualmente trasmessa ma legata a condizioni legate all'ecosistema vaginale.

Sul piano clinico la malattia si manifesta nel maschio con balanopostite che insorge a breve distanza dal rapporto sessuale (con prurito, e eritema vescicopustole), nella femmina con vaginite o vulvovaginite (secrezione biancastra, eritema e prurito) e raramente in entrambi i sessi con sintomi di uretrite.

**Diagnosi:** la diagnosi si basa sulla ricerca microscopica a fresco del lievito nelle secrezioni; se la ricerca è negativa si procede alla semina su terreni specifici per la coltura.

**Terapia:** il trattamento è basata sull'uso di antimicotici ed è solo sistemico nell'uretrite, mentre è topico e/o sistemico nella balanopostite e nella vulvovaginite.

#### • Uretrite da *Candida*

fluconazolo 150 mg *per os* una sola volta oppure itraconazolo 200 mg *per os* per tre giorni.

#### • Balanopostite da *Candida*

creme a base di bifonazolo, ciclopiroxolamina, clotrimazolo, ketoconazolo, terbinafina, per 2 v/die per 7 giorni.

#### • Vulvovaginite da *Candida*

econazolo in crema per due settimane, o in ovuli-candele-capsule vaginali per cicli di 3 giorni, oppure clotrimazolo crema per due settimane o in ovuli-candele-capsule vaginali per cicli di 3 giorni, oppure isoconazolo crema per due settimane, o in ovuli-candele-capsule vaginali per cicli di 3 giorni.

### Pediculosi del pube

La pediculosi del pube è causata dallo *Phthirus pubis* o piattola, insetto ematofago ovalare mm 1,5 x 2, di colorito grigiocenero. Si localizza elettivamente alla zona del pube ma può avere sede anche al cavo ascellare ed al tronco.

**Diagnosi:** riscontro diretto del parassita sulla cute e nelle zone pilifere. Può essere utile l'osservazione microscopica diretta dopo chiarificazione con KHO al 10%.

**Terapia:** la terapia è basata sull'impiego di polveri o emulsioni insetticide contenenti piretrina, piperonil-butossido o propoxur mantenute *in situ* per 12 ore ed eliminate quindi mediante un accurato lavaggio con detergenti acidi.

### Scabbia

La scabbia è causata da un aracnide, il *Sarcoptes scabiei*, e si caratterizza per l'intenso prurito, specie alla sera, da lesioni specifiche rappresentate dal cunicolo. Nei soggetti gravemente immunocompromessi può essere severamente interessata tutta la superficie cutanea (scabbia norvegese).

**Diagnosi:** la diagnosi è basata sul riscontro del parassita o delle lesioni cunicolari che provoca sulla cute. Utile può rivelarsi la ricerca del parassita tramite indagine microscopica su materiale corneo prelevato con curette a livello del cunicolo e dopo chiarificazione con KOH 10%.

**Terapia:** la terapia è topica mediante l'utilizzo di pomate insetticide. Ultimamente sono stati descritti successi con ivermectina *per os*, ma ulteriori studi d'efficacia sembrano necessari. Pomate di Helmerich, oppure benzilbenzoato (15-30%) latte-unguento FU.

Lavoro presentato su invito.  
Accettato il 16 ottobre 2000.

#### BIBLIOGRAFIA

1. PUCCINELLI, V., ALESSI, E., INNOCENTI, M., GASPARINI, G., MONTI, M., ALLEGRA, F., ALINOVÌ, A., BARELLA, P.A., BENOLDI, D., PEZZAROSSA, E., IPPOLITO, F., CATRICALÀ, C. & MORRONE, A. 1981. Aspetti medicosociali e legislativi della venerologia in Italia negli anni '80. *G. Ital. Dermatol. Venereol.* **116**: 193-226.
2. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. 1998. STD treatment guidelines (No RR-1). *MMWR*: **47**: 18-49, 64-65.
3. SEZIONE ITALIANA RICERCA VENEREOLOGICA (SOCIETÀ ITALIANA DERMATOLOGIA E VENEREOLOGIA). 1997. Protocolli di diagnosi e terapia delle malattie a trasmissione sessuale di competenza dermato-venerologica. *G. Ital. Dermatol. Venereol.* **132** (Suppl. 1 al n. 6): 1-28.
4. AMERICAN SOCIAL HEALTH ASSOCIATION. 1995. *STD counseling and treatment guidelines*. Research Triangle Park, NC. (RR-14). p. 243-246.
5. NETHERLANDS SOCIETIES FOR DERMATOLOGY AND VENEREOLOGY, OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY, AND MEDICAL MICROBIOLOGY. 1997. *STD diagnosis and therapy, guidelines*. Citato in [19].
6. OSTERREICHISCHE GESELLSCHAFT FÜR DERMATOLOGIE UND VENEREOLOGIE, ARBEITSGRUPPE STD AND DERMATOLOGISCHE MIKROBIOLOGIE. 1997. *Richtlinien zur therapie*. Citato in [19].
7. WHO-UNAIDS. 1997. *Management of STD*. WHO, Geneva. (WHO/GPA/TEM/94. 1 Rev. 1).
8. JANIER, M., MOREL, P. & CASIN, I. 1992. Propositions pour le traitement des MST. *Rev. Eur. Dermatol. MST* **4**: 278-289.
9. CENTRO OPERATIVO AIDS. *La sorveglianza nazionale delle MST*. Protocollo di studio.
10. HOOK, E.W. III & MARRA, C.M. 1992. Acquired syphilis in adults. *N. Engl. J. Med.* **326**: 1060-1069.
11. IANIER, M. 1986. Traitement de la syphilis par des antibiotiques autres que les penicillines. *Ann. Dermatol. Venereol.* **113**: 569-576.
12. YOUNG, H. 1998. Syphilis, serology. *Dermatol. Clin.* **4**: 691-698.
13. ANDERSON, J., MINDEL, A., TOVEY, S.I. & WILLIAM, P. 1989. Primary and secondary syphilis, 20 years experience diagnosis, treatment and follow-up. *Genitourin. Med.* **65**: 239-243.
14. SCHMID, G.P., SANDERS, L.L. Jr., BLOUNT, J.H. & ALEXANDER, E.R. 1987. Chancroid in the United States; re-establishment of an old disease. *JAMA* **4**: 285-326.
15. MERTZ, K.J., LEVINE, W.C., MOSURE, D.J., BERMAN, S.M., DORIAN, K.J. & HADGU, A. 1997. Screening women for gonorrhoea, demographic screening criteria for general clinical use. *Am. J. Public Health* **87**: 1535-1538.
16. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. 1997. *Chlamydia trachomatis* genital infections. *MMWR* **46**: 193-198.
17. WALD, A., ZEH, J., SELKE, S., ASHLEY, R.L. & COREY, L. 1995. Virologic characteristic of subclinical and symptomatic genital herpes infections. *N. Engl. J. Med.* **333**: 775-779.
18. BURSTAIN, J.M., GRIMPREL, E., LUKEART, S.A., NORGDARD, M.V., RADOLF, J.D. 1991. Sensitive detection of *Treponema pallidum* by using polymerase chain reaction. *J. Clin. Microbiol.* **29**: 62-69.
19. van VOORST VADER, P.C. 1998. Syphilis management and treatment. *Dermatol. Clin.* **4**: 699-711.

## Le complicanze delle malattie sessualmente trasmesse: clinica e terapia

Secondo GUASCHINO

*Istituto di Ginecologia e Ostetricia, Università degli Studi, Trieste*

**Riassunto.** - Gli agenti patogeni trasmessi per contatto sessuale sono soprattutto nella donna causa di una vasta gamma di complicazioni a breve, medio e lungo termine. Le conseguenze a tutt'oggi attribuibili a questi patogeni sono rappresentate da: sterilità, infertilità, neoplasie genitali, parto pretermine e patologie fetoneonatali. Gli agenti infettivi più implicati nell'insorgenza di questi quadri sono rappresentati da: *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, i batteri anaerobi, *Ureaplasma urealyticum*, *Gardnerella vaginalis* e papillomavirus umano (HPV) quest'ultimo imputato nell'eziologia dei carcinomi genitali squamosi. Vengono descritti alcuni tra i meccanismi che determinano l'instaurarsi dei danni agli organi genitali e riproduttivi, e richiamata l'attenzione soprattutto su alcuni meccanismi di danno da risposta autoimmune ritardata.

**Parole chiave:** malattia infiammatoria pelvica, malattie sessualmente trasmesse, sterilità, salpingite, parto pretermine.

**Summary** (*Sequae of sexually transmitted diseases: clinical course and therapy*). - Sexually transmitted infectious agents cause a wide array of complications in the short-, medium-, and long-term, especially among women. Specifically, infection with these agents can result in sterility, infertility, genital neoplasia, pre-term delivery, and foetal/neonatal pathologies, and the agents most commonly associated with these complications are: *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, anaerobic bacteria, *Ureaplasma urealyticum*, *Gardnerella vaginalis* and human papilloma virus (HPV), which is involved in the etiology of squamous genital carcinomas. This report describes several of the mechanisms involved in the damage to genital and reproductive organs, focussing on those mechanisms involved in the damage caused by delayed autoimmune response.

**Key words:** pelvic inflammatory disease, sexually transmitted disease, infertility, salpingitis, miscarriage.

### Introduzione

Gli agenti patogeni trasmessi per contatto sessuale sono causa nella donna di una vasta gamma di complicazioni a breve, medio e lungo termine; in molti casi il nesso di causalità tra agente eziologico ed esito patologico è non solo evidente da un punto di vista epidemiologico, ma comprovato da una serie di inequivocabili dimostrazioni scientifiche; in altri casi il rapporto tra causa prima ed esito ultimo è solo fortemente sospetto, anche se mancano le risultanze definitive atte a provarlo [1].

Gli interventi di prevenzione primaria sono purtroppo difficili da applicare, prevedendo l'eliminazione di ogni manovra atta a contrarre il contagio. Gli interventi di prevenzione secondaria, tesi ad eliminare le conseguenze delle malattie sessualmente trasmesse (MST), si basano esclusivamente su una diagnosi precoce e su una terapia tempestiva, che tuttavia in molte situazioni non si sono dimostrate efficaci.

Le conseguenze a tutt'oggi attribuibili ad agenti microbici e virali trasmessi per contatto sessuale sono rappresentate da: sterilità, infertilità, neoplasie genitali, parto pretermine e patologie fetoneonatali [2, 3].

### Sterilità

La sterilità femminile viene usualmente definita come l'impossibilità di concepire dopo un anno di rapporti sessuali senza uso di contraccezione. Le cause sono molteplici e solamente in parte chiarite. Essa rappresenta una condizione patologica in costante aumento, soprattutto nei paesi sviluppati; le cause di questo aumento sono state attribuite prevalentemente a fattori sociocomportamentali e ambientali. Tra i primi, oltre che la ricerca della prima maternità in età sempre più avanzata, fatto che espone la donna ad un naturale calo della fertilità, assumono particolare rilievo le modifiche delle abitudini sessuali (abbassamento dell'età del primo rapporto, maggiore promiscuità sessuale, turismo sessuale, ecc.) che, secondo molti, sono da ritenersi causa dell'incremento delle malattie a trasmissione sessuale, registrato ovunque tra la fine degli anni '70 e la metà degli anni '80 [4]. Negli anni '90 la situazione in Europa e negli Stati Uniti è sicuramente migliorata, come dimostrano i dati epidemiologici raccolti di recente (riduzione considerevole delle infezioni da gonococco; assestamento delle infezioni clamidiali su valori oscillanti tra il 3% e il 10%); tuttavia tale miglioramento

è da attribuirsi quasi esclusivamente al massiccio intervento dei media finalizzato alla prevenzione dell'AIDS. E' da verificare nel prossimo futuro se, a una riduzione obiettiva dei riscontri diagnostici di MST, corrisponderà un effettivo calo di sterilità femminile [5].

La causa di sterilità, che può essere messa in relazione alle MST, è rappresentata dall'occlusione bilaterale delle salpingi, come conseguenza di un'infezione che dal tratto genitale inferiore risale per via canalicolare sino a raggiungere le salpingi. Il quadro clinico conseguente è definito come malattia infiammatoria pelvica (MIP), ad indicare che l'interessamento flogistico è a carico di tutti gli organi genitali interni e del connettivo pelvico. Gli agenti patogeni principalmente in causa sono il gonococco e la *Chlamydia trachomatis* [6]; tuttavia a partire dagli anni '70 emerge in modo significativo il concetto di patologia ad eziologia polimicrobica, in quanto tra i germi ritenuti responsabili sono da annoverare anche i batteri anaerobi presenti in vagina. Più recentemente è stato chiarito anche il ruolo dei contraccettivi sia nella patogenesi della MIP che della sterilità tubarica: i dispositivi intrauterini ne aumentano il rischio mentre i metodi di barriera, sia meccanici che chimici, lo riducono. Più controverso è il ruolo della pillola contraccettiva, la quale, per le modificazioni sia immunologiche che chimiche a livello del muco cervicale, oltre che per altri meccanismi farmacologici sull'endometrio, riduce il rischio di infezione pelvica di circa un terzo. Infine si sta chiarendo l'importante ruolo della MIP "silente", caratterizzata dalla mancanza di sintomatologia evocatrice, nel determinare un danno tubarico definitivo; infatti alcuni studi riportano che più del 60% dei casi con infertilità tubarica non hanno in anamnesi segni o sintomi di MIP.

Osservazioni recenti indicano nuove ipotesi patogenetiche nel determinismo del danno tubarico. La *Chlamydia trachomatis*, procariota intracellulare, esprime antigeni diversi, tra i quali una proteina (57 KD) strutturalmente appartenente al gruppo delle *heat shock proteins* (HSP), in grado di stimolare una risposta immunologica ritardata da parte di un organismo già sensibilizzato.

Tale proteina è del tutto simile ad analoghe sostanze prodotte da altri batteri, quali l'*E. coli*, e dallo stesso organismo umano. Si evince pertanto che una stimolazione antigenica ripetuta crea i presupposti di una reazione immunitaria rivolta verso strutture proprie dell'ospite. Un tale meccanismo può essere evocato per spiegare il possibile ruolo della *Chlamydia trachomatis* nel causare aborto ricorrente. Infatti, essendo accertato che la HSP è una proteina prodotta molto precocemente dall'embrione, risulta quanto meno suggestiva l'ipotesi che una reazione immunologica all'infezione chlamidiale determini un attacco mortale all'embrione stesso [7].

La prevenzione della sterilità tubarica causata da agenti sessualmente trasmissibili può avvenire a tre

livelli: 1) prevenzione primaria (impedire l'acquisizione dell'infezione); 2) prevenzione secondaria (bloccare la progressione dell'infezione al tratto genitale superiore); 3) prevenzione terziaria (bloccare la progressione dell'infezione del tratto genitale superiore verso il danno anatomico definitivo delle salpingi). Dati gli enormi costi rappresentati dalle procedure diagnostiche e di cura della sterilità tubarica, risulta evidente come ogni investimento nella prevenzione primaria e secondaria abbia vantaggi economici significativi. Come già sottolineato in precedenza, la prevenzione primaria ha già avuto un impulso significativo nell'ambito delle strategie di lotta contro l'AIDS; tuttavia una maggior attenzione all'educazione sessuale e sanitaria nelle scuole porterebbe a risultati senza dubbio più soddisfacenti. La prevenzione secondaria prevede una maggior attenzione nel tentativo di addivenire alla diagnosi precoce delle infezioni a trasmissione sessuale; tale progetto si può giovare di programmi di screening rivolti alle popolazioni a maggior rischio (ad esempio le adolescenti sessualmente attive), col doppio scopo di instaurare tempestivamente gli opportuni presidi terapeutici e di interrompere le catene di contaminazione. La prevenzione terziaria si basa sulla diagnosi precoce della malattia infiammatoria pelvica e sul suo trattamento con farmaci adeguati; tuttavia l'intervento a questo livello è spesso inefficace nell'impedire l'evoluzione verso il danno tubarico. Nonostante esistano codificati schemi di trattamento antibiotico combinato, alla risoluzione del quadro clinico non corrisponde una riduzione del tasso di sterilità tubarica, che si vuol ricordare è di circa il 70% nelle popolazioni africane e del 15-17% nei paesi sviluppati [8, 9].

### Neoplasie genitali

Da più di un secolo è nota l'associazione tra l'attività sessuale e l'insorgenza dei carcinomi squamosi di cervice uterina, ano e vulva. In particolare il cervicocarcinoma uterino viene comunemente considerato come una vera e propria malattia sessualmente trasmissibile. Benché in passato alcune evidenze sembravano implicare la responsabilità di alcuni agenti quali il treponema, il gonococco, il trichomonas, la *Chlamydia trachomatis* e l'herpes simplex virus, evidenze che hanno via via perso consistenza, oggi è stato accertato con dimostrazioni sia biochimiche che molecolari il ruolo del papillomavirus umano (HPV) nell'eziologia dei carcinomi genitali squamosi. Dei più di 60 tipi identificati con la tecnologia del DNA ricombinante, 20 infettano primariamente l'epitelio del tratto genitale e dell'ano. Di questi solo alcuni (in particolare HPV 16 e 18) sono strettamente correlati con lo sviluppo delle displasie e dei carcinomi. Infatti, gli HPV 16 e 18 sono stati identificati in meno del 25% dei condilomi e delle neoplasie intraepiteliali

di grado I e in percentuali variabili dal 40 all'80% nelle neoplasie intraepiteliali di alto grado o francamente invasive [10].

Per quanto attiene più specificamente alla patogenesi della neoplasia, si ipotizza che l'infezione da papillomavirus sia in grado di provocare l'*immortalizzazione* delle cellule e che l'intervento di alcuni cofattori (raggi ultravioletti, raggi X, mutazioni cellulari, infezioni concomitanti, fumo di sigaretta, ecc.) determini lo sviluppo del tumore.

La prevenzione del tumore della cervice uterina si attua mediante l'esecuzione di esame colpocitologico periodico (ogni tre anni nei pazienti senza evidenti fattori di rischio); il sospetto citologico comporta il ricorso obbligatorio ad un esame colposcopico di secondo livello con eventuale biopsia mirata sulla lesione evidente. Il trattamento deve essere indirizzato all'eliminazione chirurgica della lesione preneoplastica diagnosticata istologicamente; in caso di lesione invasiva il trattamento chirurgico varia in relazione allo stadio patologico. E' opportuno comunque sottolineare che la presenza di un quadro citologico suggestivo di infezione virale non va trattato in assenza di lesione istologica evolutiva. L'impiego di terapie antivirali ad alto costo (interferoni) non è, allo stato attuale delle conoscenze, indicato nel trattamento dell'infezione virale isolata.

In conclusione è opportuno ricordare che l'infezione da HPV in gravidanza è priva di gravi conseguenze su feto e neonato; la trasmissione, che avviene durante il parto, può determinare in rari casi l'insorgenza di papilloma laringeo neonatale; per tali motivi la presenza di condilomi vulvovaginali oppure la presenza di lesioni condilomatose della cervice non rappresentano indicazione al taglio cesareo, a meno che non costituiscano ostacolo o impedimento all'espletamento del parto per le vie naturali [11].

### Parto pretermine

Il ruolo delle infezioni genitali nel determinare morte fetale *in utero*, rottura prematura delle membrane e parto pretermine è ben definito. La risalita degli agenti patogeni dal canale vaginale alla cervice uterina causa infezione delle membrane amniocoriali e del liquido amniotico; il processo infettivo, sia direttamente (aggressione tessutale da parte di tossine e di enzimi proteolitici) che indirettamente (risposta infiammatoria con produzione di citochine), è in grado di iniziare il travaglio di parto pretermine in modo irreversibile. Tra le cause principali l'infezione gioca un ruolo tanto più rilevante quanto più bassa è l'età gestazionale. Tra gli agenti ritenuti responsabili vanno annoverati in modo particolare la *Chlamydia trachomatis*, l'*Ureaplasma urealyticum* e la *Gardnerella vaginalis*, che agisce in modo sinergico con batteri anaerobi quali il mobiluncus,

le prevotelle e i peptostreptococchi. Tutti i batteri citati sono trasmissibili per contatto sessuale, anche se la sindrome definita come vaginosi batterica (VB) riconosce anche altri meccanismi patogenetici [12]. Se di clamidia si discute da molto tempo, senza che siano mai emerse evidenze chiare di diretta responsabilità, di *Ureaplasma urealyticum* (UU) sono comparse del tutto recentemente segnalazioni in letteratura, in relazione ad un suo ruolo ipotetico nell'eziologia di chorioamnionite. I dati riportati sono tuttavia da confermare, in quanto non del tutto convincenti; non va infatti dimenticato che UU è presente in oltre il 35% delle vagine di gravide che partoriscono normalmente a termine di gravidanza e che viene da molti considerato alla stregua di un commensale. Per quanto attiene alla vaginosi batterica le prove di una sua responsabilità sono molto evidenti [13, 14]. Affezione polimicrobica, caratterizzata dalla scomparsa della flora lattobacillare normale e dall'aumento significativo della componente batterica anaerobia, ha un quadro sindromico tanto sfumato da non consentire una diagnosi clinica, se non nei casi più eclatanti. Le associazioni epidemiologiche tra VB e parto pretermine sono state confermate da osservazioni ubiquitarie da oltre dieci anni, anche se sfugge tuttora il reale meccanismo patogenetico; esso probabilmente si esplica attraverso la produzione da parte della *Gardnerella vaginalis* di tossine ad azione emolitica e da parte degli altri batteri anaerobi di enzimi, quali sialidasi e mucinasi [15], ad azione proteolitica, in grado probabilmente anche di interferire sulla normale risposta immunologica locale all'infezione. E' dimostrato che lo screening in gravidanza al primo trimestre, effettuabile con la colorazione di Gram su strisci vaginali, e il trattamento delle gravide affette con metronidazolo o clindamicina per via orale sono in grado di ridurre significativamente l'incidenza di parto pretermine; negli Stati Uniti un tale approccio è stato ritenuto molto efficace, anche dal punto di vista del rapporto costo-beneficio [16].

Allo stato attuale delle conoscenze non si considera utile l'esecuzione di uno screening per la *Chlamydia trachomatis* e per l'UU.

Le infezioni perinatali batteriche sono acquisite in utero o durante il parto in percentuali variabili dall'1 al 5 x 1000 [17]. Gli agenti responsabili dei quadri più gravi sono lo streptococco emolitico di gruppo B (GBS), responsabile di gravi forme di sepsi con compromissioni meningoencefaliche, gli enterobatteri e i batteri anaerobi. Per quanto riguarda il GBS, la cui incidenza è in aumento nelle nostre regioni, il trattamento antibiotico con ampicillina o penicillina durante il travaglio di parto nelle gravide a rischio (parto pretermine, febbre *intrapartum*, rottura prematura delle membrane, parto gemellare) è in grado di prevenire le complicanze più gravi [18, 19]. L'infezione da clamidia può causare congiuntivite neonatale e una grave forma di polmonite ostruttiva; la

prevenzione viene effettuata correntemente con l'instillazione di tetraciline nel sacco congiuntivale del neonato subito dopo il parto. Tale procedura è in grado di prevenire anche l'*Ophthalmia neonatorum* da gonococco, affezione ormai rara alle nostre latitudini.

Le infezioni virali sessualmente trasmesse, che possono determinare gravi conseguenze sul concepito, in utero oppure dopo la nascita, sono prodotte da herpes simplex virus, da citomegalovirus (CMV) e dal virus B dell'epatite (HBV). L'HSV viene trasmesso al neonato prevalentemente durante il passaggio nel canale del parto, anche se sono ammesse, seppur raramente, contaminazioni intrauterine per via transplacentare o per via ascendente attraverso le membrane amniocoriali discontinue. Il rischio neonatale di contrarre una malattia erpetica è consistente in caso di infezione materna primaria ed è tanto più alto quando questa si verifichi nel periodo prossimo al parto. Nonostante sino a pochi anni orsono venisse indicata ai fini preventivi l'esecuzione di un taglio cesareo programmato a membrane integre in ogni caso in cui si fosse verificata un'eruzione erpetica genitale primaria o ricorrente nel corso della gravidanza, oggi si ritiene più utile e più opportuno ricorrere al parto addominale solo nei casi con lesioni genitali evidenti al momento del travaglio di parto. La disponibilità di un farmaco efficace quale l'acyclovir ha considerevolmente ridotto le complicanze della malattia sia della madre che del neonato. Il controllo sierologico periodico nelle gravide non immuni ha perso oggi validità e non è più raccomandato come in passato, in relazione anche al perfezionamento delle metodiche di identificazione virale [20-22].

Il CMV rimane uno dei problemi più spinosi e di più difficile risoluzione nel campo specifico delle infezioni in gravidanza. Considerato il maggior responsabile infettivo di ritardo mentale, ha un comportamento difforme rispetto a quanto si può osservare negli altri agenti del complesso TORCH [23].

Nella grande maggioranza dei casi l'infezione è del tutto asintomatica; l'immunità acquisita dalla donna non è protettiva, così che possono determinarsi reinfezioni in gravidanze successive; l'effetto citopatico è tempo-dipendente ed è tanto più grave quanto più a lungo dura l'esposizione al virus del feto in utero. La gamma delle conseguenze fetali è ampia e va dalla malattia da inclusioni citomegaliche, caratterizzata da microcefalia, ritardo mentale, disabilità motorie, epatosplenomegalia, ittero e petecchie, all'infezione asintomatica, che tuttavia può sviluppare successivamente sintomi più o meno importanti. Le conseguenze fetali sono più gravi in caso di infezione primaria materna, con passaggio del virus per via transplacentare; la trasmissione può avvenire anche durante il passaggio nel canale del parto, per contaminazione con i secreti cervicouterini, oppure durante l'allattamento; in tali casi l'infezione non sembra determinare conseguenze di rilievo clinico [24]. Il controllo sierologico periodico in gravidanza delle donne

non immuni consente la diagnosi di infezione primaria solo in caso di sierconversione accertata con positività delle IgM specifiche. L'isolamento virale nel liquido amniotico conferma la diagnosi di avvenuta infezione fetale. Non esistono farmaci antivirali attivi contro il CMV, utilizzabili in gravidanza [25, 26].

Il virus B dell'epatite può essere trasmesso verticalmente sia per contaminazione intrauterina transplacentare (più rara) che durante il passaggio nel canale del parto (più frequente) [27, 28]; le possibili conseguenze epatiche del neonato sono totalmente prevenute dalla sierovaccinoprofilassi effettuata alla nascita nei figli di madri HBsAg positive. Lo screening sierologico prenatale è raccomandato [29].

Lavoro presentato su invito.  
Accettato il 23 agosto 2000.

#### BIBLIOGRAFIA

1. WESTROM, L. 1975. Effect of acute pelvic inflammatory disease on fertility. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **121**: 707-713.
2. TJIAM, K.H. *et al.* 1995. Prevalence of antibodies to *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae* and *M. hominis* in infertile women. *Genitourin Med.* **61**: 175-178.
3. CATES, W. Jr. 1984. Sexually transmitted organism and infertility. The proof of the pudding. *Sex. Transm. Dis.* **11**: 113-116.
4. GUASCHINO, S., GRIMALDI, E., DE SETA, F., SARTORE, A., DE SANTO, D. *et al.* 1997. Epidemiology of sexually transmitted diseases in symptomatic patients. *Acta Obstet. Gynecol. Scand. Suppl.* **167**: 87.
5. MUELLER, B.A., LUZ-JIMENEZ, M., DALING, J.R., MOORE, D.E., MC KNIGHT, B., WEISS, N.S. 1992. Risk factors for tubal infertility. Influence of history of prior pelvic inflammatory disease. *Sex. Transm. Dis.* **19**(1): 28-34.
6. PATTON, L.D. 1985. Immunopathology of experimental chlamydial salpingitis. *Rev. Infect. Dis.* **7**: 746-753.
7. WITKIN, S.S., JEREMIAS, J., TOTH, M. & LEDGER, W.J. 1994. Proliferative response to conserved epitopes of the Chlamydia and human 60-kilodalton heat-shock proteins by lymphocytes from women with salpingitis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **171**: 455-460.
8. MOL, B.W., DIJKMAN, B., WERTHEIM, P., LIJMER, J., VAN DER VEEN, F., BOSSUYT, P.M. 1997. The accuracy of serum chlamydial antibodies in the diagnosis of tubal pathology: a meta-analysis. *Fertil. Steril.* **67**: 1031-1037.
9. SCHACHTER, J. 1984. Biology of *Chlamydia trachomatis*. In: *Sexually transmitted diseases*. K.K. Holmes, P.A. Mardh *et al.* (Eds). Mc Graw Hill, New York.
10. TANG, C.K., SHERMETA, D.W. & WOOD, C. 1978. Congenital condilomata acuminata. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **131**: 912-913.
11. GUERRA, B. & DE SIMONE, P. 1991. Human papilloma virus in pregnancy. *The cervix* **9**: 81-84.
12. ESCHENBACH, D.A. 1993. History and review of bacterial vaginosis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **169**: 441-445.

13. HILLIER, S.L., NUGENT, R.P., ESCHENBACH, D.A., KROHN, M.A., GIBBS, R.S., MARTIN, D.H. *et al.* 1995. Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low-birth-weight infant. *N. Engl. J. Med.* **333**: 1737-1742.
14. MCGREGOR, J.A., FRENCH, J.I., PARKER, R., DRAPER, D., PATTERSON, E., JONES, W. *et al.* 1995. Prevention of premature birth by screening and treatment for common genital tract infections: results of a prospective controlled evaluation. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **173**: 157-167.
15. CAUCI, S., DRIUSSI, S., CECCONE, S., MONTE, R., LANZAFAME, P., PIZZUS, E. & QUADRIFOGLIO, F. 1998. Immunoglobulin A response against *Gardnerella vaginalis* hemolysin and sialidase activity in bacterial vaginosis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **178**: 511-515.
16. BUSH, M.R., ROSA, E. *et al.* 1994. Azithromycin and erythromycin in the treatment of cervical infection during pregnancy. *Obstet. Gynecol.* **84**: 61-63.
17. FERRIERI, P., CLEARY, P.P. & SEEDS, A.E. 1977. Epidemiology of group B streptococcal carriage in pregnant women and newborn infants. *J. Med. Microbiol.* **10**: 103-114.
18. OHLSSON, A. & MYHR, T.L. 1994. Intrapartum chemoprophylaxis of perinatal group B streptococcal infections: a critical review of randomized controlled trial. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **170**: 910-917.
19. ROUSE, D.J. 1994. Strategies of prevention of early onset neonatal group B streptococcal sepsis: a decision analysis. *Obstet. Gynecol.* **83**: 483-494.
20. STONE, K.M. & WITTINGTON, W.L. 1990. Treatment of genital herpes. *Rev. Infect. Dis.* **12** (Suppl.): S610-619.
21. CATALANO, P.M., MERRIT, A.O. & MEAD, P.B. 1991. Incidence of genital herpes simplex at the time of delivery in women with known risk factors. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **164**: 1303-1306.
22. AMSTEY, M.S., SWEET, R.L., MEAD, P.B. & SEVER, J.C. 1988. Management of cervical Herpes infection in pregnancy. *Obstet. Gynecol.* **71**: 779-780.
23. STAGNO, S., PASS, R.F. & CLOUD, G. 1986. Primary cytomegalovirus infection in pregnancy: incidence, transmission to fetus and clinical outcome. *JAMA* **256**: 1904-1908.
24. FOWLER, K.B., STAGNO, S., PASS, R.F. *et al.* 1992. The outcome of congenital CMV infection in relation to maternal antibody status. *N. Engl. J. Med.* **326**: 663-667.
25. NATALI, A., CHEZZI, C. *et al.* 1997. CMV infection in an Italian population: antibody prevalence, virus excretion and maternal transmission. *N. Microbiol.* **20**: 123-133.
26. MONTE, P.D., LANDINI, M.P., RIPALTI, A. & LAZZAROTTO, T. 1996. Human CMV infection: a complex diagnostic problem in which molecular biology has induced a rapid evolution. *Intervirology* **39**: 193-203.
27. SHAPIRO, C.N. 1994. Transmission of Hepatitis viruses. *Ann. Intern. Med.* **120**: 82-84.
28. BAHN, A., HILBERT, K., MARTINE, U., WESTED, J. *et al.* 1995. Selection of a precore mutant after vertical transmission of different hepatitis B variants with fulminant hepatitis in infants. *J. Med. Virol.* **47**(4): 336-341.
29. PIAZZA, M., DA VILLA, G., PICCIOTTO, L. *et al.* 1988. Mass vaccination against hepatitis B infants in Italy. *Lancet* **2** (8620): 1132.

## Il laboratorio nella diagnosi delle malattie sessualmente trasmesse

Enrico Massimo MAGLIANO

*Servizio di Microbiologia e Virologia, Azienda Ospedaliera Niguarda Cà Granda, Milano*

**Riassunto.** - Per fornire un contributo efficace nello studio delle infezioni sessualmente trasmesse, è necessario da parte del microbiologo clinico non solo riuscire ad identificarne il maggior numero in relazione al quesito diagnostico del clinico, ma il saper operare una attenta scelta delle indagini di laboratorio più idonee da condurre, con una corretta fase preanalitica e una attenta interpretazione finale dei risultati. A tal fine è richiamata la necessità di stabilire criteri e protocolli operativi da includere in linee guida per la diagnosi di laboratorio delle MST. A sostegno di questo vengono presentati criticamente alcuni studi italiani sulla variabilità delle procedure diagnostiche applicate alle più comuni sindromi infettive genitali.

**Parole chiave:** malattie sessualmente trasmesse, reazione polimerasica a catena, amplificazione a catena mediante ligasi, sierologia, linee guida.

**Summary** (*The role of laboratory in sexually transmitted diseases diagnosis*). - In light of the wide array of sexually transmitted infections, it is important that accurate, increasingly advanced laboratory procedures be used to identify the specific agents and that the results of these procedures be correctly interpreted. For this reason, guidelines for the laboratory diagnosis of sexually transmitted diseases (STD) must include standardised criteria and protocols. This report presents the results of several Italian studies on the variability of laboratory procedures for diagnosing the most common STD.

**Key words:** sexually transmitted diseases, polymerase chain reaction, ligase chain reaction, serology, guidelines.

### Introduzione

Attualmente il microbiologo clinico con l'aiuto delle più recenti innovazioni tecnologiche è in grado di identificare la maggior parte degli agenti etiologici responsabili di malattie sessualmente trasmesse (MST).

Tuttavia anche l'impiego di tecnologie semplificate viene vanificato se non si attua preliminarmente una attenta scelta delle indagini più idonee, una impostazione corretta della fase preanalitica ed infine una critica interpretazione dei risultati.

### Il laboratorio e le indagini mirate

A riprova della non omogeneità nell'approccio diagnostico diretto sono interessanti i dati raccolti in una indagine sulle diagnostiche microbiologiche in Lombardia [1] in cui si dimostra ad esempio sul tampone uretrale per diagnosi di uretrite come le ricerche siano mirate con criteri diversi, non standardizzati, e talvolta criticabili. Infatti per la diagnosi di uretrite le indagini routinarie sono indirizzate alla ricerca di "ogni microrganismo" nel 43,7%, sono invece mirate nel 56,3% dei laboratori. Le indagini mirate (Fig. 1), sono rivolte prevalentemente alla ricerca di *Neisseria gonorrhoeae* di *Chlamydia trachomatis*, di miceti e di

micoplasmia, mentre solo raramente di *Gardnerella vaginalis* o di *Trichomonas vaginalis*.

Anche sulle modalità con cui vengono affrontate le indagini indirette (sierologia) una recente indagine condotta in 369 ospedali lombardi [2] ha permesso di rilevare tra l'altro come per la lue vengono eseguiti oltre 28 000 sierodiagnosi alla settimana. Una così elevata richiesta di accertamenti per la lue, non è motivata dall'incidenza estremamente bassa di questa infezione nella popolazione generale senza contare quanto rappresenti in termini di costi e di carichi di lavoro. L'indagine condotta dal nostro gruppo sull'approccio diagnostico delle cervico-vaginiti in Italia [3] ha messo in evidenza il mancato coordinamento operativo tra il microbiologo e il ginecologo che risulta spesso instaurare terapie ad ampio spettro senza richiedere un esame batteriologico (23,5% dei casi) o senza attenderne l'esito (29,1% dei casi).

Consideriamo inoltre che l'interpretazione dei risultati richiede ampie conoscenze della patogenesi delle varie infezioni ed una stretta collaborazione tra il clinico e il microbiologo in particolare in un campo complesso come quello delle MST dove più microrganismi possono colonizzare la stessa sede, dove il passaggio flora-residente opportunista è frequente, dove la latenza microbica può alternarsi a momenti di espressione aggressiva.

## Il laboratorio e le moderne biotecnologie

L'introduzione delle biotecnologie ha creato grande aspettativa sulla diagnosi in tempo reale. A nostro parere, tranne alcune eccezioni, il passaggio dalla ricerca alla routine è ancora in atto e l'applicazione pratica richiede a tutt'oggi l'utilizzo di personale esperto, anche considerando le problematiche di inibizione e contaminazione che si determinano operando direttamente su materiali biologici.

Di recente abbiamo studiato [4] l'impiego delle biotecnologie semplificate rapide nello studio delle patologie vaginali i cui risultati preliminari sono incoraggianti ma richiedono sicuramente ulteriori indagini. Grande interesse ha suscitato l'utilizzo di tecniche molecolari su materiali da prelievi non invasivi, come le urine, soprattutto nello screening dell'infezione da *C. trachomatis*, in particolare impiegando la *ligase chain reaction* (LCR). Il bersaglio della LCR è localizzato all'interno del DNA plasmidico di *C. trachomatis* e rappresenta una sequenza breve, altamente conservata in tutti i sierotipi. La sensibilità del metodo con costi ridotti apre nuove strade nelle indagini di massa a scopo preventivo su popolazioni selezionate (adolescenti, gruppi a rischio, gravide, ecc.). I campioni, prelevati con il kit fornito dalla ditta possono essere conservati per 4 giorni a temperatura ambiente prima di essere analizzati oppure a -20° per 60 giorni.

In tale scenario appare come i centri di riferimento dovranno utilizzare, per la realizzazione di una sorveglianza delle MST basata sulle diagnosi di laboratorio, strutture specializzate di buon livello che abbiano concordato preliminarmente linee guida per la scelta delle indagini e standardizzato le metodiche.

### Verso le linee guida per le indagini microbiologiche per le MST

L'Associazione Microbiologi Clinici Italiani (AMCLI), in qualità di società scientifica operante nel settore, ha attivato un gruppo di lavoro per le malattie a trasmissione sessuale (GLAMST), con le seguenti finalità:

- interagire con gli organi istituzionali per il monitoraggio epidemiologico su scala nazionale;
- elaborare linee guida diagnostiche per le varie patologie, con particolare riferimento all'interpretazione dei risultati e in stretta cooperazione con i clinici;
- promuovere ricerche mirate in questo settore.

Come atto preliminare, il gruppo di lavoro ha raccolto informazioni circa le procedure maggiormente usate per la diagnosi di MST attraverso un'indagine nazionale condotta con numerosi laboratori. Da questo importante studio conoscitivo, che ha coinvolto 56 laboratori distribuiti su tutto il territorio nazionale emerge che pur

### Microorganismi

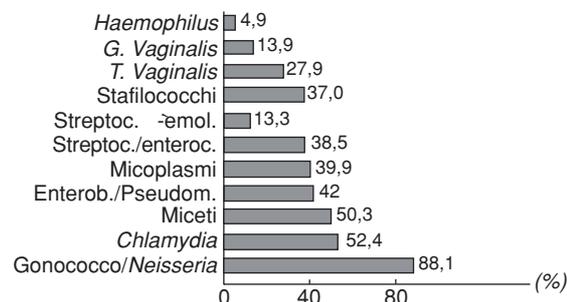


Fig. 1. - Ricerche mirate su tampone uretrale per diagnosi di uretrite (dati relativi a 143 laboratori, espressi in %).

essendoci una discreta uniformità di scelte operative e tecnologiche, si sente l'esigenza di più chiari protocolli operativi. Ad esempio, per quanto riguarda le indagini effettuate sull'essudato vaginale, quasi la metà dei laboratori (42,3%) non esegue la misurazione del pH vaginale, né il *fish-odor test*, e solo un esiguo numero di essi (17%) segnala la presenza di citolisi nello striscio.

Anche per la formulazione dei referti esiste un'ampia gamma di comportamenti, sia in caso di risposta negativa che positiva. Nella refertazione di esami "negativi", il 37% dei laboratori dichiara di non specificare le indagini eseguite, mentre il 25,8% non descrive il quadro microscopico pur effettuandone la lettura. Per quanto riguarda la refertazione di esami "positiva", il 55,7% dei laboratori segnala ogni singola positività di specie batteriche isolate, il 40,3% tiene in considerazione le sole positività associabili alla patologia in atto. Il 76,9% allega alla risposta l'antibiogramma di una o più delle specie microbiche isolate. Il GLAMST, tenendo conto del risultato di quest'indagine ha quindi elaborato le linee guida per le indagini microbiologiche nello studio delle infezioni uretro-cervico-vaginali [5]. Le linee guida riportano descritte le modalità di prelievo, di conservazione e di trasporto dei vari materiali. L'esecuzione e l'interpretazione dell'eventuale esame microscopico e la scelta dei terreni per l'esame colturale. Esaminano inoltre le varie metodiche in uso per la ricerca dei vari microrganismi, dall'esame microscopico ai test immunoenzimatici, alla biologia molecolare. Vengono inoltre definiti i criteri di buona pratica per impostare una richiesta degli esami adeguata, concordata con il clinico, e quelli per un'adeguata interpretazione dei risultati, che deve essere semplice, chiara e soprattutto standardizzata per permettere confronti con altri laboratori. Ovviamente la standardizzazione delle varie metodiche e il controllo di qualità contribuiscono alla produzione di risultati attendibili.

**BIBLIOGRAFIA**

1. GOGLIO, A., BURATTA, A., CARRERI, V. & GRUPPO DI LAVORO REGIONE LOMBARDIA PER L'ATTUAZIONE DEL CONTROLLO DI QUALITÀ IN MICROBIOLOGIA. 1994. Indagine sull'organizzazione e la diagnostica dei laboratori di microbiologia in Lombardia: la diagnosi batteriologica. *Boll. Microbiol. Med.* II, VII.
2. PIZZOCOLO, G., GARLASCHI, M.C., GOGLIO, A. & GRUPPO DI LAVORO REGIONE LOMBARDIA PER L'ATTUAZIONE DEL CONTROLLO DI QUALITÀ IN MICROBIOLOGIA. 1995. Indagine sull'organizzazione e la diagnostica dei laboratori di microbiologia in Lombardia: la diagnosi sierologica. *Boll. Microbiol. Med.* V, VII.
3. CONTI, E., PETRONE, M., FERRARI, A., MAGLIANO, E.M. *et al.* 1995. Indagine epidemiologica sulle vulvo-vaginiti in Italia. *G. Ital. Ostetr. Ginecol.* 2: 118.
4. CLERICI, P., LUSCO, G., MAGLIANO, E.M. *et al.* 1997. DNA probe test for rapid diagnosis of vaginal infections supported by *Gardnerella vaginalis*, *Candida* spp and *Trichomonas vaginalis*. International Congress STD, 19-22 October 1997, Siviglia. Association for Research in Clinical Microbiology, APICMC.
5. MAGLIANO, E.M., POZZOLI, R., SULIGOI, B. *et al.* 1999. Linee guida per le indagini diagnostiche microbiologiche nello studio delle infezioni uretro-cervico-vaginali. *Microbiol. Med.* 3: 20.

## La prevenzione mirata al comportamento sessuale

Carlo SIGNORELLI (a), Cristina RENZI (b), Ester ZANTEDESCHI (c) e Aldo BOSSI (c)

(a) Istituto di Igiene, Università degli Studi, Parma

(b) Istituto Dermopatico dell'Immacolata (IDI), Roma

(c) Istituto di Igiene, Università degli Studi "La Sapienza", Roma

**Riassunto.** - Vengono presentati i risultati preliminari di una indagine nazionale su conoscenze, attitudini e comportamenti sessuali della popolazione giovanile italiana, appartenente alla fascia d'età 18-26 anni, condotta dall'Istituto di Igiene dell'Università "La Sapienza" di Roma a partire dal 1994. Al 30 giugno 1997 sono stati raccolti dati da 8533 (32%) dei 26 536 questionari inviati fino ad ora, di cui 3947 somministrati a maschi (46%) e 4586 a femmine (54%). Il 70% dei maschi ed il 64% delle femmine sono sessualmente attivi e hanno una età mediana al primo rapporto sessuale di 18 anni nei due sessi, utilizzano poco il profilattico con partner occasionali e solo nella metà dei casi hanno mostrato buone conoscenze sulla trasmissione dell'HIV. I risultati descritti offrono utili spunti per il disegno di interventi preventivi.

*Parole chiave:* comportamento sessuale, prevenzione primaria, adolescenti, preservativo.

**Summary** (*Safe-sex practices among young persons*). - In Italy, studies on the sexual behaviour of young persons are rare, especially those conducted among samples that are representative of the same-age general population. This report presents the preliminary results of a knowledge, attitudes and practices survey on sexual behaviour among a representative sample of individuals 18-26 years of age. The study was begun in 1994, and as of 30 June 1997, 8533 (32%) of the 26 536 questionnaires sent so far have been completed: 3947 (46%) by males and 4586 (54%) by females. 70% of the males and 64% of the females reported that they are sexually active; the median age at first sexual experience is 18 years for both genders. The proportion of respondents who use condoms with occasional sexual partners is low, and only half of the respondents demonstrated an adequate level of knowledge regarding the transmission of HIV.

*Key words:* sexual behaviour, primary prevention, adolescents, condom.

### Introduzione

Le malattie sessualmente trasmesse (MST) rappresentano ancora oggi un problema sanitario non solo nei paesi in via di sviluppo ma anche in quelli industrializzati come l'Italia [1, 2]. Il rischio AIDS ha riproposto all'attenzione del mondo scientifico e non, il valore della prevenzione mirata al comportamento sessuale [3]. Le campagne preventive per essere efficaci devono tenere conto delle caratteristiche e dei comportamenti dei soggetti da coinvolgere e della realtà che li circonda. Indagini su attitudini e comportamenti sessuali degli italiani hanno riguardato principalmente campioni di "convenienza" (militari, studenti, ecc.) [4-6], con l'eccezione di un'indagine nazionale effettuata dall'Istituto di Igiene dell'Università "La Sapienza" di Roma a partire dal 1994 ed attualmente in fase conclusiva. Verranno qui presentate possibili strategie di prevenzione delle MST ed alcuni dei dati, emersi dall'indagine nazionale, sui comportamenti sessuali, utili alla descrizione del contesto in cui tali interventi vanno effettuati.

### Approccio alla prevenzione delle MST

Le strategie di controllo e prevenzione, oltre a prevedere un sistema di valutazione dell'efficacia dell'intervento, dovrebbero essere precedute da studi epidemiologici volti alla raccolta delle seguenti informazioni:

- a) diffusione sul territorio delle diverse MST;
- b) numerosità ed adeguatezza dei centri di diagnosi e cura;
- c) precisa identificazione della popolazione bersaglio;
- d) livello di conoscenza del problema da parte della popolazione destinataria del messaggio informativo;
- e) identificazione dei canali informativi ed educativi ottimali in riferimento alla specifica realtà territoriale.

Gli interventi preventivi veri e propri, volti a ridurre l'incidenza e la prevalenza delle MST, si dovrebbero basare in primo luogo sul trattamento dei pazienti sintomatici e sullo screening per identificare potenziali portatori asintomatici (come ad esempio lo screening per l'infezione da clamidia nelle donne in gravidanza). Entrambi gli approcci, oltre a prevenire le complicanze

sull'individuo affetto (e per le donne in gravidanza anche sul nascituro), permettono di interrompere la catena di contagio della malattia stessa. Ulteriore fondamentale intervento consiste nella promozione di campagne di educazione sessuale. Per programmare la strategia di prevenzione più appropriata, occorre tenere conto della dinamica di diffusione delle MST e della fase in cui si trova la specifica MST "target" dell'intervento. Infatti la diffusione delle MST in una popolazione segue diverse fasi, passando da uno stadio iniziale in cui sono principalmente colpiti individui appartenenti a gruppi ad alto rischio (gruppi "core"), al coinvolgimento della popolazione generale. Fungono da tramite soggetti considerati "ponte" che possono, per esempio, essere rappresentati da individui bisessuali per quanto riguarda la trasmissione di infezione dagli omosessuali agli eterosessuali. Dopo una iniziale crescente diffusione dell'infezione, si stabilisce un equilibrio tra patogeno e popolazione, con un arresto in fase iperendemica (incidenza stabile anche se maggiore rispetto ad altre popolazioni). In seguito, con l'attivazione di programmi di prevenzione, si può assistere ad un decremento dell'epidemia ed al raggiungimento di un equilibrio tra patogeno, popolazione e programma di controllo. Si stabilisce così un nuovo equilibrio con un'endemia ad un livello più basso. A seconda dello stadio di diffusione in cui si trovi la singola MST, varieranno le caratteristiche degli individui a rischio, i livelli di conoscenza della malattia e la percezione del rischio; di conseguenza, anche gli approcci per il controllo e la prevenzione delle MST dovranno essere specifici per lo stadio in cui si trovi la MST target dell'intervento. Ad esempio, per quanto riguarda MST in fase iperendemica (infezione da *Chlamydia trachomatis*, herpes genitale) sarebbe opportuno agire sia sui gruppi "core", ad alto rischio, che sulla popolazione generale. Ciò permetterebbe di ottenere un declino più rapido ed efficace della morbidità e ridurrebbe la stigmatizzazione degli individui ad alto rischio. Quest'ultima è tra l'altro pericolosa perché induce la popolazione generale a ritenersi erroneamente "al sicuro" [7].

Gli interventi indirizzati alla popolazione generale possono consistere in: campagne di sensibilizzazione e/o informazione attraverso i mass-media, le scuole, i medici di base ed i consultori familiari; può inoltre risultare utile offrire servizi di *counselling* per i partner dei soggetti affetti. Per i gruppi ad alto rischio va sottolineata l'importanza del *counselling* individuale o per piccoli gruppi, anche tramite persone appartenenti al gruppo stesso; utile può risultare l'offerta di servizi di screening e terapia *in loco*, nelle zone più disagiate, ad esempio tramite camper attrezzati.

Al contrario, per le MST in fase di declino dell'epidemia o di endemia a bassi livelli (sifilide e gonorrea), gli interventi tramite mass-media sulla popolazione generale risultano inutili, in quanto le

conoscenze sono in genere buone. Sono invece fondamentali gli interventi sui gruppi ad alto rischio utilizzando linguaggi e metodi adeguati per ogni specifico gruppo, mirando ad attuare interventi di modifiche comportamentali [2, 7].

### Situazione italiana alla luce dell'indagine nazionale

Uno studio trasversale su conoscenze, attitudini e comportamenti sessuali della popolazione giovanile italiana, appartenente alla fascia d'età 18-26 anni, è stato condotto dall'Istituto di Igiene dell'Università "La Sapienza" di Roma a partire dal 1994. Ad un campione di 46 520 giovani (corrispondente all'1% della popolazione della stessa fascia di età), selezionato casualmente dalle liste anagrafiche di 363 comuni italiani, è stato inviato un questionario postale anonimo. I comuni sono stati selezionati con metodo casuale dopo stratificazione per provincia e numero di abitanti.

Nel disegno del questionario il gruppo di ricerca multidisciplinare si è basato sulle linee guida della World Health Organization e sulle esperienze di studiosi europei impegnati nello stesso settore di indagine, oltre che sulle indicazioni emerse dallo studio pilota [8-14].

Allo scopo di incrementare la rispondenza sono stati utilizzati metodi già collaudati in indagini simili, basati sull'invio di tre solleciti mirati.

I risultati qui presentati riguardano: i comportamenti sessuali della popolazione giovanile italiana, il livello di conoscenza in tema di HIV/AIDS e le fonti che hanno influenzato i comportamenti sessuali.

Alla data di effettuazione dell'elaborazione parziale (30 giugno 1997) sono tornati compilati 8533 dei 26 536 questionari inviati fino ad allora (rispondenza del 32%). Il campione analizzato è costituito da 3947 maschi (46%) e 4586 femmine (54%). L'età mediana è risultata di 22 anni per entrambi i sessi (range 18-26 anni). Il 70% dei maschi (n. = 2751) ed il 64% delle femmine (n. = 2939)

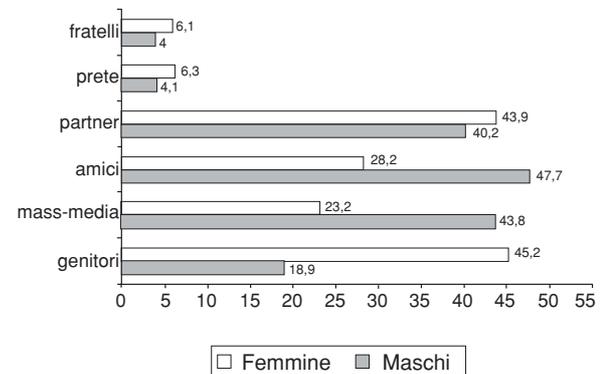


Fig. 1. - Frequenza delle diverse influenze sui comportamenti sessuali.

sono sessualmente attivi. L'età mediana del primo rapporto sessuale è risultata di 18 anni per entrambi i sessi (range 8-25 anni per i maschi e 12-25 per le femmine).

Riferiscono di utilizzare sempre il profilattico con partner occasionale il 61,9% dei maschi (n. = 1703) e il 37,3% delle femmine (n. = 1097).

Circa il 59% (n. = 2331) dei maschi e il 58% (n. = 2642) delle femmine ha dimostrato di avere buone conoscenze sulle modalità di trasmissione con cui l'infezione da HIV può propagarsi, rispondendo correttamente ad almeno cinque domande su sei, riguardo tale tematica.

Le fonti che hanno influenzato il comportamento sessuale del campione intervistato sono riportate nella Fig. 1.

Tali dati devono essere valutati con cautela, data la bassa percentuale di rispondenza. Va sottolineato, comunque, che studi su comportamenti sessuali con questionario postale presentano spesso tale limitazione e solo indagini effettuate nei paesi scandinavi hanno raggiunto rispondenze del 60% utilizzando questa metodologia di inchiesta [13].

I risultati descritti possono comunque offrire utili spunti per la programmazione di interventi di prevenzione mirata.

Nonostante le fonti informativo-divulgative apparentemente abbiano raggiunto lo scopo di informare correttamente la maggior parte dei giovani, resta comunque circa un terzo del campione che ha conoscenze medio-scarse riguardo le modalità di trasmissione dell'infezione da HIV. Inoltre, come si evince dalla relativamente bassa percentuale di giovani (soprattutto tra le femmine) che utilizza sistematicamente il profilattico con il partner occasionale, le conoscenze corrette non sono gli unici fattori che determinano l'adozione di comportamenti "sicuri".

Riguardo le influenze sul comportamento sessuale è interessante evidenziare come gli amici ed i mass-media rappresentino i punti di riferimento più frequentemente citati dai maschi; mentre i genitori ed il partner sono le fonti maggiormente indicate dalle femmine. Questo dato può essere utile strumento per la scelta dei canali attraverso cui far pervenire i messaggi preventivi.

Lavoro presentato su invito.  
Accettato il 23 agosto 2000.

## BIBLIOGRAFIA

- GIULIANI, M. & SULIGOI, B. 1997. Sorveglianza nazionale delle malattie sessualmente trasmesse. Rapporto n. 7. *Notiz. Ist. Super. Sanità* **10** (1):1-8.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. 1995. *STD case management workbook 1*. WHO, Geneva.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. 1991. *AIDS prevention and sexual behaviours*. WHO, Geneva. (AIDS series, 6).
- ALOISI, M.S., GIRARDI, E. & IPPOLITO, G. 1995. Conoscenze e comportamenti sessuali rispetto all'AIDS: rassegna degli studi italiani condotti sulla popolazione giovanile. *Ann. Ig.* **5**: 349-358.
- CAFARO, D. 1992. *Il rapporto ASPER*. Edizioni ASPER, Roma.
- CARDUCCI, A., FRASCA, M., GRASSO, A., TERZI, I. & AVIO, C.M. 1995. AIDS related information, attitudes and behaviours among Italian male young people. *Eur. J. Epidemiol.* **11**: 23-31.
- WASSERHEIT, J.N. & ARAL, S.O. 1996. The dynamic topology of sexually transmitted disease epidemics: implications for prevention strategies. *J. Infect. Dis.* **174** (Suppl 2): S201-S213.
- ACSF. 1992. Aids and sexual behaviour in France. *Nature* **360**: 407-409.
- FARA, G.M., TARSITANI, G., SIGNORELLI, C., CATTARUZZA, M.S. & ZANTEDESCHI, E. 1994. Comportamenti sessuali in campioni rappresentativi di giovani: aspetti metodologici della ricerca. *Ann. Ig.* **6**: 39-50.
- HUBERT, M. 1990. Sexual behaviour and risks of HIV infection. In: *Proceedings of an international workshop supported by the European Communities*. Facultés Universitaires Saint-Louis, Bruxelles.
- JOHNSON, A.M., WADSWORTH, J., WELLINGS, K. & FIELD, J. 1994. *Sexual attitudes and lifestyles*. Blackwell Scientific Publications, London.
- MELBYE, M. & BIGGAR, R.J. 1992. Interactions between persons at risk for AIDS and the general population in Denmark. *Am. J. Epidemiol.* **135**: 593-602.
- SUNDET, J.M., KWALEM, I.L., MAGNUS, P. & BAKKETEIG, L.S. 1988. Prevalence of risk prone sexual behavior in the general population of Norway. In: *Proceeding of the global impact of AIDS conference*. London. (Abs 4).
- TUBMAN, J.G., WINDLE, M. & WINDLE, R. 1996. The onset and cross-temporal patterning of sexual intercourse in middle adolescence: prospective relations with behavioral and emotional problems. *Child Develop.* **67**: 327-343.

## Le malattie sessualmente trasmesse tra gli immigrati in Italia

Salvatore GERACI

*Poliambulatorio Caritas Diocesana, Roma*

**Riassunto.** - La maggior parte degli stranieri presenti sul nostro territorio ha una età tra i 19 e i 40 anni ed è sessualmente attiva. Le malattie sessualmente trasmesse (MST) rappresentano un'area critica della loro salute anche considerato che la diffusione di queste malattie è sempre più condizionata dalla mobilità delle popolazioni. I dati del sistema nazionale di sorveglianza delle MST mostrano che oltre il 10% dei casi è stato registrato in stranieri, e data la maggiore difficoltà degli stranieri nell'accesso alle strutture del Servizio Sanitario Nazionale e la loro diminuita capacità di garantirsi cure privatamente, il problema delle MST assume tra questi una rilevanza spesso diversa da quella di altre malattie. Vengono presentati dati sugli oltre 4000 pazienti con MST e sui 1103 con AIDS tra stranieri nel nostro paese e discusse strategie operative per una adeguata risposta assistenziale e di prevenzione.

*Parole chiave:* immigrati, stranieri, malattie sessualmente trasmesse, Italia.

**Summary** (*Sexually transmitted diseases among foreign residents in Italy*). - In Italy, most foreign residents are between the ages of 19 and 40 years and are sexually active. Data from the Italian national STD surveillance system, a nationwide network of public STD clinics, show that over 10% of the reported cases of STD are diagnosed among these individuals. Furthermore, the mobility of foreign populations and problems with access to health care facilities can contribute to the spread of these diseases. This report presents data on over 4000 STD patients and on 1103 AIDS patients among foreign residents in Italy and includes a discussion of strategies for providing adequate STD care and for promoting prevention.

*Key words:* migrants, sexually transmitted disease, Italy.

### Introduzione

I cittadini stranieri presenti regolarmente nel nostro paese all'inizio del 1999 erano 1 250 214 di cui il 13,7% provenienti dall'Unione Europea, il 7,6% da altri paesi a sviluppo avanzato mentre dall'Europa dell'est il 22,5% e dai paesi poveri del sud del mondo il 56,2% (Tab. 1). E' questa una stima che la Caritas di Roma ha ricavato da un incrocio tra diverse fonti. Alla stessa data (inizio 1999) il centro elaborazione dati del Ministero dell'Interno ha comunicato che i titolari di permesso di soggiorno sono risultati complessivamente 1 033 000. A questa cifra vanno poi aggiunti i minori, che non sono titolari di personale permesso di soggiorno (almeno 100 000 individui), e coloro con permessi di rinnovo in corso di rilascio (almeno altri 100 000 individui).

In Italia la percentuale degli stranieri sulla popolazione residente è del 2,2% (la media europea è intorno al 5%) e è più alta al Centro (3,3%) rispetto al Nord (2,6%) ed al Sud (1,0%). La distribuzione delle presenze è rappresentata soprattutto al Nord (53,9%), più che al Centro (29,4%), al Sud (11,2%) o nelle Isole (5,5%). Le grandi aree metropolitane concentrano il numero più alto di stranieri; tra le regioni: la Lombardia, il Lazio ed il Veneto.

Il 65% circa degli stranieri ha una età compresa tra 19 e 40 anni, mentre gli ultrasessantenni sono il 6,4%. Circa il 47% degli stranieri sono donne, con percentuali più elevate tra gli europei e i latino-americani.

Solo il 12,3% degli stranieri è sposato con prole, mentre i celibi/nubili sono il 46,5%. Dal 1990 al 1998 si è avuto un incremento della popolazione immigrata del 60%; e sono aumentati di circa tre volte soprattutto coloro che hanno un lavoro stabile (Tab. 2) [1, 2].

### Il profilo di salute degli immigrati in Italia

Fino ad oggi, le informazioni più complete e diffuse sullo stato di salute degli immigrati, provengono da alcune strutture di volontariato sanitario che si sono occupate prevalentemente di coloro che non hanno potuto accedere al Servizio Sanitario Nazionale (SSN) e che si sono collegate in una rete nazionale assistenziale coordinata dalla Società Italiana di Medicina delle Migrazioni (SIMM). I dati riguardano essenzialmente ambulatori "ad accesso facilitato" sovrapponibili a quelli di medicina generale del SSN.

Nella Tab. 3 sono mostrati i dati sulle diagnosi riscontrate in una popolazione di complessivamente circa 50 000 immigrati, affluita ad alcuni tra i maggiori centri di volontariato sanitario italiani [3].

**Tabella 1.** - Stranieri presenti in Italia per raggruppamenti geografici 1990-1998

	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1997 (%)	Var. 90/98 (%)
<b>UE</b>	148 61	145 426	146 918	152 954	141 577	164 003	152 092	168 125	171 601	13,73	15,47
<b>PSA</b>	117 961	116 516	120 395	122 567	107 696	101 594	90 972	100 134	95 000	7,60	-19,46
<b>PVS</b>	514 566	601 035	657 859	711 884	673 433	725 822	852 558	972 462	983 613	78,68	91,15
<b>Tot.</b>	<b>781 138</b>	<b>862 977</b>	<b>925 172</b>	<b>987 405</b>	<b>922 706</b>	<b>991 419</b>	<b>1 095 622</b>	<b>1 240 721</b>	<b>1 250 214</b>	<b>100,00</b>	<b>60,05</b>

UE: Unione Europea; PSA: paesi a sviluppo avanzato; PVS: paesi in via di sviluppo.

I dati raccolti da questi poli ambulatoriali specifici sono spesso disomogenei a causa delle diverse modalità di raccolta e classificazione, e risentono sia del tipo di prestazione sanitaria offerta, sia della tipologia d'utenza, spesso caratterizzata da una posizione giuridica irregolare e da un estremo disagio sociale.

Nonostante queste limitazioni metodologiche e strutturali, i dati raccolti confermano quello che i maggiori studiosi del settore definiscono "effetto migrante sano" e cioè una sorta di autoselezione naturale per cui decide di partire, e può partire, solo chi è in buone condizioni fisiche, ha maggiore spirito d'iniziativa, maggiore intraprendenza e stabilità emotiva. Questo comporta che, nonostante le condizioni di vita difficili, e il permanere di gravi fattori di rischio per la salute fisica e mentale, l'immigrato, almeno in questa fase della storia di immigrazione, si ammala in Italia "accidentalmente", spesso di malattie più o meno legate alle condizioni di vita condotte in Italia (da raffreddamento, da precaria igiene, da cattiva alimentazione) e che possono aggravarsi per la scarsa copertura sanitaria di cui gli stranieri beneficiano. Solo in alcuni casi le malattie sono più gravi, risentendo anche delle precarie condizioni medico-preventive dei paesi d'origine, e aggravate dall'inesistente supporto sociale e sanitario soprattutto tra gli irregolari.

Per quel che riguarda le patologie più frequentemente riscontrate, si può notare la netta prevalenza delle patologie acute, ed il ruolo limitato delle patologie infettive e parassitarie. Gli interventi assistenziali prestati a immigrati riguardano prevalentemente: l'apparato respiratorio, l'apparato digerente e quello osteo-muscolare. Tra le cause di ricovero ospedaliero assumono poi maggior peso, gli incidenti e i traumatismi, oltre che la gravidanza, il parto e le interruzioni volontarie di gravidanza [4].

#### **Le aree critiche per la salute: il caso delle MST**

Da una analisi della letteratura italiana sulle condizioni sociali e sanitarie dell'immigrato [5], si possono individuare alcune aree critiche che necessitano

di particolare attenzione soprattutto in termini di programmazione e di pianificazione di politiche socio-sanitarie (Tab. 4). Ci limiteremo in questa sede, a considerare il ruolo delle malattie sessualmente trasmissibili (MST) e dell'AIDS.

Le MST rivestono attualmente nel mondo un ruolo particolarmente significativo tra le priorità di salute pubblica, costituendo nella maggior parte dei paesi il gruppo di malattie infettive notificabili più rilevante in particolare nella fascia di età sessualmente più attiva (15-50 anni) ed in quella infantile (a causa della trasmissione verticale). Il World Health Organization (WHO) ha stimato per il 1995 oltre 330 milioni nuovi casi di MST curabili nel mondo, di cui circa il 70% diagnosticato nel sud-est asiatico ed in Africa. Parallelamente la sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS), fa registrare oltre 30 milioni di casi di infezione da HIV e 6 milioni di casi di AIDS, con una geografia epidemica quasi sovrapponibile a quella delle MST (maggiori incidenze nelle aree a maggiore incidenza di MST). Purtroppo i dati più completi sull'incidenza delle MST attualmente disponibili provengono da pochi paesi, perlopiù occidentali. Per molti paesi in via di sviluppo invece, non sono disponibili dati nazionali ma provenienti solo da studi condotti su ristretti gruppi di popolazione spesso poco rappresentativi della popolazione generale.

#### *Le MST in stranieri in Italia*

In Italia è attivo un sistema di sorveglianza delle MST che raccoglie annualmente oltre che i dati clinici e di laboratorio dei nuovi casi, anche informazioni demografiche e comportamentali che consentono di identificare anche la nazionalità dei pazienti. Da questo complesso sistema risulta che negli ultimi anni circa il 10% dei nuovi casi MST ogni anno è stato rappresentato da individui non italiani. Questo importante e inatteso rilievo, proprio a causa dell'entità della sua dimensione ha indotto ad attivare presso l'Istituto Superiore di Sanità dal luglio 1992 un progetto di "Sorveglianza delle malattie sessualmente trasmesse in soggetti stranieri in Italia". Il progetto è stato basato sulla collaborazione di 5 centri della SIMM e di 5 centri MST già facenti parte

**Tabella 2.** - Stranieri presenti in Italia per tipologia dei permessi di soggiorno 1990-1998

Motivo del soggiorno	Valore assoluto	1998 (%)	1990 (%)
Lavoro dipendente	572 565	55,4	46,2
Ricongiungimento familiare	251 925	24,4	12,5
Motivi religiosi	54 465	5,3	5,0
Motivi di studio	29 878	2,9	9,7
Turismo	9 465	0,9	8,8
Residenza elettiva	41 077	4,0	5,6
Lavoro autonomo	42 039	4,1	3,1
Adozione/affidamento	6 705	0,6	0,5
Asilo/riciesta d'asilo	6 155	0,6	0,6
Altri motivi	18 961	1,8	8,0
<b>Totale</b>	<b>1 033 235</b>	<b>100</b>	<b>100</b>

**Tabella 3.** - Gruppi di malattie più frequenti osservate presso alcuni centri di assistenza sanitaria per immigrati gestiti dal volontariato sociale a Roma (Caritas), Milano (Naga), Verona (Cesaim) e Palermo (S. Chiara)

Diagnosi	Periodo di indagine			
	1993-95 Caritas (RM) (%)	1993 Naga (MI) (%)	1993-97 Cesaim (Vr) (%)	1991-97 S. Chiara (Pa) (%)
Respiratorio	16,5	14,7	15,0	20,0
Digerente	13,7	13,4	9,0	11,0
Ortopediche	12,3	17,4	11,0	14,0
Dermatologiche	7,5	10,1	7,0	11,0
Infettive	8,1	5,9	3,0	3,0
Ostetrico	5,2	6,9	8,0	1,0
Genito-urinarie	8,7	9,1	2,0	4,0
Psicologiche/Psichiatriche	2,9	2,9	1,0	1,0

della rete nazionale di sorveglianza MST, allo scopo di creare 5 poli operativi per l'assistenza a individui con sospette MST in altrettante grandi città come Bologna, Genova, Milano, Palermo e Roma.

Quest'iniziativa di studio pur configurandosi come una rete di sorveglianza delle MST basata su centri sentinella di assistenza agli stranieri, ha già consentito di migliorare la comprensione del fenomeno MST in questa popolazione in Italia e si sta rivelando un'esperienza preziosa per completare la mappa sulle caratteristiche dei bisogni assistenziali degli stranieri nel nostro paese.

### Risultati

Più precisamente, i casi di MST segnalati in pazienti di nazionalità straniera, nel periodo luglio 1992-dicembre 1995, sono stati 4262; il 71,2% dei soggetti affetti erano maschi. L'età mediana è stata di 29 anni (range 14-80

**Tabella 4.** - Aree critiche della salute dell'immigrato

#### Condizioni patologiche

tubercolosi, malattie sessualmente trasmesse  
malattie dermatologiche  
disagio/malattie psichiatriche  
traumi e incidenti

#### Condizioni fisiologiche

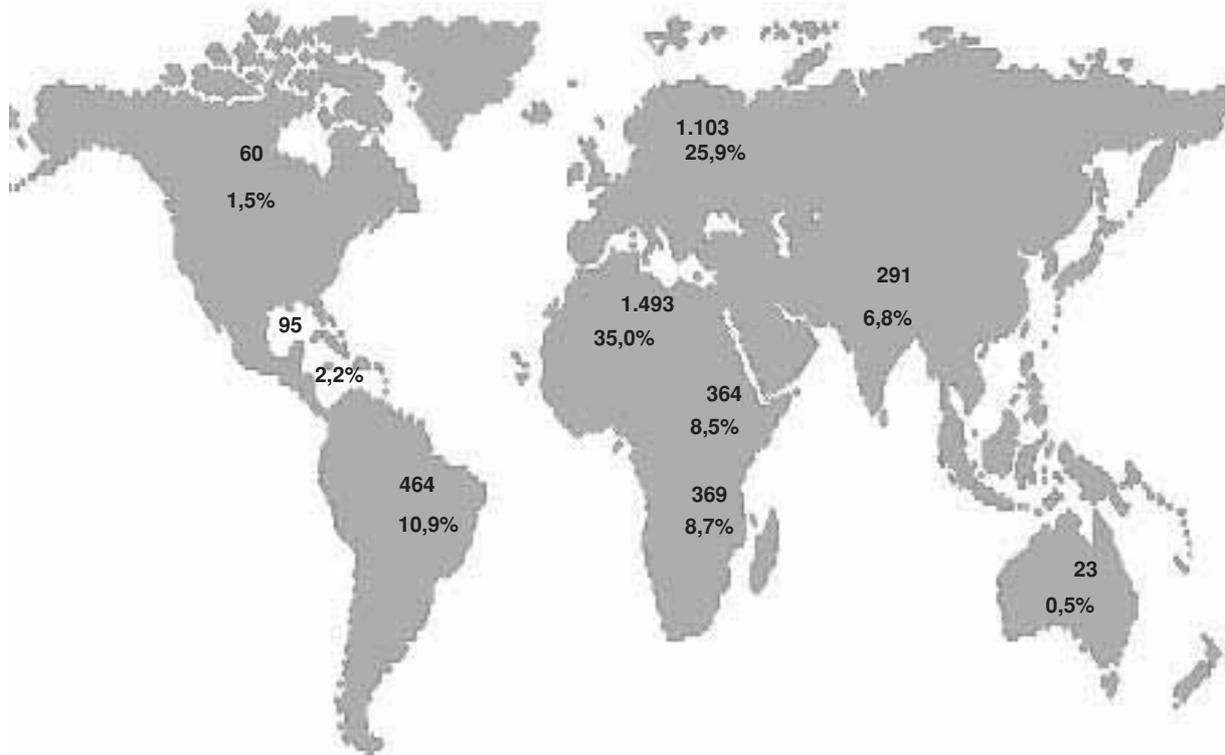
maternità  
infanzia  
vecchiaia

#### Condizioni sociali

prostituzione e tratta  
abuso  
detenzione

#### Aggravanti

disagio sociale  
immigrazione "forzata" o "non selezionata"  
irregolarità giuridica  
mancanza/difficoltà accesso ordinario strutture sanitarie



**Fig. 1.** - Distribuzione dei casi di malattia sessualmente trasmessa in individui stranieri per area geografica di origine (casi assoluti e percentuale sul totale). Periodo luglio 1992- dicembre 1995 (sistema di sorveglianza MST in individui stranieri 1996).

anni). I continenti d'origine sono risultati essere: l'Europa nel 25,9% dei casi; l'Africa nel 35,0%; il continente americano nel 14,6% (di cui il 75% dal Sud-America); l'Asia per il 6,8% e l'Oceania per lo 0,5% (Fig. 1). Il 54,2% dei pazienti ha un grado d'istruzione superiore, il 7,2% universitario, il 13,5% non ha ricevuto un'istruzione scolastica.

Circa il 20% ha riferito una pregressa MST; il 91,5% dei pazienti ha dichiarato di essere eterosessuale; circa il 50% ha riferito più di un partner nell'ultimo semestre e il 15% più di 3. Riguardo l'utilizzo del preservativo, il 72,2% ha dichiarato di averne fatto uso mai o solo raramente negli ultimi sei mesi. Poco più del 2% ha dichiarato l'utilizzo di sostanze psicotrope assunte per via endovenosa.

Circa l'80% dei pazienti stranieri ha acquisito la MST in Italia, e solo il 20% nel proprio paese di origine. Le MST maggiormente diagnosticate sono state l'uretrite aspecifica (non gonococcica-non clamidiale) nel 17% dei casi, la sifilide latente sieropositiva nel 16,9% e la condilomatosi genitale nel 16,2%. Circa la distribuzione delle patologie per sesso, tra gli uomini si è registrata una marcata presenza di uretriti aspecifiche, mentre fra le donne è stata maggiormente diagnosticata la sifilide latente sieropositiva. I pazienti stranieri presentano una

proporzione tripla di gonorrea e doppia di sifilide rispetto ai pazienti italiani, e una proporzione di un terzo di condilomatosi ano-genitali e quasi dimezzata di cervicovaginiti aspecifiche.

Il test per l'HIV, offerto a tutti i pazienti, è stato accettato (dietro consenso informato) da circa il 75% di essi: la prevalenza totale di infezione da HIV è risultata del 5,0%, inferiore di quella rilevata tra gli italiani affetti da MST (circa 9,0%). L'andamento della prevalenza totale è andato negli anni decrescendo lentamente, passando dal 6,4% nel 1992 al 4,1% nel 1995.

La prevalenza d'infezione da HIV tra gli stranieri che hanno acquisito una MST trasmessa all'estero è risultata più che doppia rispetto a quella degli stranieri che l'hanno acquisita in Italia (8,4% vs 3,4%). La prevalenza invece calcolata per le diverse aree di provenienza ha fatto registrare notevoli variazioni: dall'1,0% registrato tra gli asiatici, l'1,6% in nordafricani, il 4,3% in europei dell'Est, al 12,9% dei pazienti dall'Africa sub-sahariana il 37,0% dei pazienti di origine americana (14,6% dal Nord America, 8,1% dal Centro America e 14,9% dal Sud America).

Consultando il Registro nazionale AIDS aggiornato al 31 dicembre 1995 si evidenzia che poco oltre 1000 sono i casi di malattia tra soggetti non aventi nazionalità

italiana. Questi pazienti hanno mostrato un'età mediana di 32 anni; e per l'81% sono maschi. A differenza dei soggetti italiani affetti da AIDS (il 65,7% dei quali è rappresentato da tossicodipendenti), negli stranieri presenti in Italia il gruppo più rappresentato è quello degli omosessuali (38,2%), seguito dagli eterosessuali (33,3%), entrambi non tossicodipendenti.

Circa il 70% dei casi è originario di paesi cosiddetti in via di sviluppo: il 29,8% proveniente dal Sud America, il 25,2% dall'Africa sub-sahariana [6-8].

Accettando l'assunto dell'"effetto migrante sano", sembra assai improbabile che soggetti già affetti da malattia da HIV vengano in Italia per le comuni ragioni di immigrazione (lavoro, famiglia, studio, turismo, ecc.); non si può invece escludere che qualche individuo scelga nel nostro paese un'assistenza sanitaria più qualificata di quella del suo paese di origine.

Questi dati indicano quanto sia necessario non sottovalutare i rischi che una popolazione complessivamente sfavorita e marginale quale quella immigrata, può correre rispetto all'infezione da HIV e suggerire la promozione di interventi educativi *ad hoc*, una capillare organizzazione di assistenza a fini preventivi e la conduzione di programmi di *counselling* mirato a questa utenza.

### Conclusioni

La sorveglianza ed il controllo delle MST, di per sé complessi, incontrano in tutti i continenti molte difficoltà quando sono rivolti a particolari sottopopolazioni, quali quelle delle fasce sociali più povere, dei nomadi e degli immigrati.

La difficoltà di accedere ai servizi sanitari pubblici specializzati (centri MST, ambulatori dermatovenereologici e ginecologici), unita alla difficoltà economica di garantirsi le cure privatamente, rende, infatti, tali soggetti, pressoché "invisibili" alle strutture istituzionalmente preposte alla cura e alla sorveglianza. Ancor più difficilmente realizzabili risultano gli stessi interventi di prevenzione.

L'entità dei dati sulla diffusione delle MST tra gli stranieri nel nostro paese, indica la necessità di pianificare interventi assistenziali mirati a questa variegata popolazione, migliorando l'accessibilità di questi alle strutture preposte garantendo anche una

gratuità delle prestazioni per un più efficace controllo delle infezioni delle etnie maggiormente rappresentate [9]. Inoltre data l'enorme importanza svolta dalle culture e dalle religioni di origine nel determinare i comportamenti, e in particolar modo quelli sessuali, ogni programma preventivo dovrà tener conto di questi aspetti, mirando la sua azione all'interno dello schema valoriale e delle credenze delle etnie maggiormente rappresentate. Solo così sarà possibile aumentarne l'efficacia e minimizzarne i rischi di fallimento.

Lavoro presentato su invito.

Accettato il 23 agosto 2000.

### BIBLIOGRAFIA

1. CARITAS. 1998. *Dossier statistico 1998*. Anterem Edizioni, Roma.
2. CARITAS. 1999. *Anticipazione dossier statistico 1999*. Caritas, Roma.
3. GERACI, S. 1996. *Immigrazione e salute: un diritto di carta? Viaggio nella normativa internazionale, italiana e regionale*. Anterem Edizioni, Roma.
4. GERACI, S. & MARCECA, M. 1998. Donne e bambini immigrati. In: *La salute in Italia. Rapporto 1998*. M. Geddes & M. Berlinguer (Eds). EDIESSE, Roma.
5. MARCECA, M. & GERACI, S. 1997. Immigrazione e salute. In: *La salute in Italia. Rapporto 1997*. M. Geddes & M. Berlinguer (Eds). EDIESSE, Roma.
6. SULIGOI, B. & GIULIANI, M. 1996. Immigrazione e malattie sessualmente trasmesse. *Dermotime* 3/4: 1-4.
7. SULIGOI, B. & GIULIANI, M. 1996. Le malattie sessualmente trasmesse (MST) e l'infezione da HIV. In: Il medico ed il paziente immigrato. W. Pasini (Ed.). *Alfa Wasserman News & Views* 3 (Suppl.): 113-145.
8. SULIGOI, B., GIULIANI, M., CAMISA, D., INNOCENTI, M., NUNZI, E., PRIANO, L., GERACI, S., CAPITANO, B., AFFRONTI, M., ARICÒ, M., MENEGATTI, M. & D'ANTUONO, A. 1996. HIV infection and associated risk factors among foreigners in Italy: data from STD clinics. In: *Proceedings of the 11. international conference on Aids*. Vancouver, Canada.
9. MARCECA, M., BERLINGUER, G. & GERACI, S. 1995. La politica sanitaria sull'immigrazione in Italia. In: *immigrazione e salute: problematiche sanitarie in una società multiculturale*. S. Geraci & M. Marceca (Eds). *Ann. Ig. Med. Prev. Com.* 7: 225-231.

**Sezione II / Section II**

*RICERCHE E METODOLOGIE / RESEARCH AND METHODOLOGY  
BREVI NOTE / BRIEF NOTES*

*RECENSIONI, COMMENTI E SEGNALAZIONI / BOOK REVIEWS,  
NOTES AND COMMENTS*

*PUBBLICAZIONI DELL'OMS / WHO PUBLICATIONS*

*INDICI DEL VOLUME / INDEXES OF THE VOLUME*

## Metabotropic glutamate receptors and brain ischemia: differential effects on phosphoinositide turnover in young and aged rats

Paola LORENZINI (a), Simonetta PESTALOZZA (b), Stefano FORTUNA (a),  
Luisa MORELLI (b), Maria Teresa VOLPE (a) and Annarita MENEGUZ (a)

(a) *Laboratorio di Farmacologia*; (b) *Laboratorio di Medicina Veterinaria,*  
*Istituto Superiore di Sanità, Roma, Italy*

**Summary.** - Neuronal damage and phosphoinositide hydrolysis stimulated by neurotransmitter receptor agonists in cerebral cortex of 3- and 24-month Fischer 344 rats, following an episode of brain ischemia, were compared. Transient global ischemia was induced by occlusion of common carotid arteries for 15 minutes in conditions of moderate hypoxia. Seven days after, histological examination of cerebral cortex showed cell loss, neurons with nuclear pyknosis, cytoplasmic degeneration, and glial proliferation. Ischemic lesions appeared moderate to severe in young rats and intermediate in all the aged animals. In young rats inositol phosphates accumulation stimulated by excitatory amino acids (ACPD, ibotenate and quisqualate), but not by norepinephrine or carbachol, was enhanced significantly with respect to sham-operated animals. No potentiation at all was observed in aged rats. This finding suggests that the events leading to the increased metabotropic response in the post-ischemia period is impaired by the ageing process.

*Key words:* global brain ischemia, inositol phosphates accumulation, cerebral cortex, ageing, rat.

**Riassunto** (*Recettori metabotropi del glutammato e ischemia cerebrale: effetti sul "turnover" dei fosfoinositidi in ratti giovani e vecchi*). - Nel presente lavoro sono stati analizzati il danno neuronale e l'idrolisi dei fosfoinositidi, dopo stimolazione con agonisti dei recettori metabotropi, nella corteccia cerebrale di ratti Fischer 344 di 3 e 24 mesi, a sette giorni dall'induzione di un'ischemia globale transitoria. L'esame istologico evidenziava picnosi, degenerazione citoplasmatica, scomparsa di elementi cellulari neuronali e proliferazione gliale, di entità da moderata a severa nei ratti di 3 mesi ed intermedia in tutti i ratti di 24 mesi. Un significativo aumento dell'accumulo di inositolo fosfato indotto dagli amino acidi eccitatori, ma non dalla norepinefrina e dal carbacolo, era evidente solo negli animali giovani rispetto agli sham-operati. Tali dati suggeriscono l'esistenza di una alterazione età-dipendente dei parametri che regolano la risposta metabotropica nel periodo post-ischemico durante l'invecchiamento.

*Parole chiave:* ischemia cerebrale globale, accumulo di inositolo fosfati, corteccia cerebrale, invecchiamento, ratto.

### Introduction

In the last decade evidence has accumulated showing that excitatory amino acids (EAA) receptors are involved in brain ischemic and postischemic events: the overstimulation of ionotropic glutamate (iGlu) receptors contributes to the ischemic brain damage [1-3], while metabotropic glutamate (mGlu) receptors linked to phosphoinositide (PI) turnover (i.e., group I mGlu receptors) appear to be mainly involved in post-ischemic phenomena. Indeed, the agonist-stimulated PI hydrolysis in hippocampal and cortical slices from young adult Wistar rats was shown to be higher in post-ischemic animals than in controls [4].

Recently we have reported a similar post-ischemic enhanced response of mGlu receptors to EAA in cortical

slices from young adult Sprague Dawley rats [5]. Since stroke in humans is primarily a disease of middle or advanced age, in the last years the relevance of using aged, rather than young, animals in experimental research on cerebral ischemia has been stressed [6, 7]. Therefore, we considered interesting to assess whether, following ischemia, there are age-related differences in EAA-elicited PI hydrolysis in the cerebral cortex. On this purpose we compare such a response, 7 days after the ischemic insult, in young and aged Fischer 344 rats; this strain being preferred since it appears to be commonly used in ageing research and more suitable than Sprague Dawley [8, 9]. Moreover, the brain lesions were evaluated histologically and immuno-histochemically.

## Experimental procedures

### *Induction of ischemia*

Male rats of the Fischer 344 strain (Charles-River, Calco, CO, Italy) of two age groups (i.e., young = 3 to 4 months, and aged = 23 to 25 months, weighing 250 to 270 and 350 to 380 g, respectively) were anesthetized with *equithesin* (chloral hydrate 4.2%, sodium pentobarbital 1%) injected i.p. (4 ml/kg). Eighteen young and twenty old rats were submitted to transient global cerebral ischemia as previously described [5] by occluding for 15 minutes both common carotid arteries (CCA) and keeping the animal in moderately hypoxic conditions (15% O<sub>2</sub>). Body temperature was maintained at 37 °C with a lamp placed above the animal and the blood pressure controlled. Seven control rats of each age were sham-operated, i.e. anesthetized, their neck incised, and CCA exposed. All animals were then returned to their home cage and maintained in standard conditions (22 ± 1 °C and 50 ± 10% relative humidity) until sacrifice. Thirteen rats of each groups survived 7 days after ischemia. The directives of the Council of the European Communities (86/609/EEC) on animal care were duly observed.

### *Histology and immunohistochemistry*

Six ischemic rats from each experimental group were used for histology and immunohistochemistry. Seven days after the ischemic insult they were anesthetized and brains fixed by perfusion with 4% formaldehyde buffered to pH 7.4, removed, dehydrated in graded alcohol, cleared with xylene and embedded in paraffin. Subsequently, sagittal brain sections 8 µm thick were cut with a microtome and stained with hematoxylin-eosin and cresyl violet.

Immunostaining for glial fibrillar acidic protein (GFAP) was performed on deparaffinized, rehydrated sections by the indirect streptavidinbiotin peroxidase assay, using a commercially available kit (DAKO-LSAB, Dako SpA, Milan). Sagittal 8 µm sections were incubated in a moist chamber at 37 °C for 45 min in GFAP antiserum raised in rabbit. The antiserum was diluted 1:100 in 0.1 M sodium phosphate buffer, pH 7.2. The sections were then incubated at room temperature for 10 min in biotinylated anti-rabbit antibodies. Streptavidin peroxidase solution was then added using 3% of 3-amino-9-ethylcarbazole in N,N-dimethyl-formamide as chromogen. Counterstaining was performed with Mayer's hematoxylin [5].

### *Evaluation of PI hydrolysis*

Seven ischemic and seven sham-operated additional rats from each age group were used for measuring the PI cellular response. They were killed by decapitation 7

days after the ischemic episode or the sham operation, their brains removed, the cortex dissected out and then sliced in 350 × 350 µm sections with a McIlwain chopper. The slices were prelabelled with myoinositol (New England Nuclear Corporation, Boston, USA) for 60 min, rinsed, and the mGlu receptor agonists added at concentrations producing the maximal H-inositol phosphates (IP) accumulation, (0.5 mM 1S,3R-trans ACPD or 0.5 mM ibotenate or 0.005 mM quisqualate); in order to assess whether the enhancement of PI response was specific for EAA, muscarinic and adrenergic agonists (i.e., 1 mM carbachol and 0.1 mM norepinephrine) were also used. After 60 min incubation in the presence of lithium, PI hydrolysis was measured as IP accumulated, as previously described [10, 11]. All assays were carried out in triplicate. Basal IP accumulation was expressed in DPM/tube, while agonist-elicited response as the DPM stimulated/basal ratio. Significance of differences between the two age groups was assessed by Student's t-test.

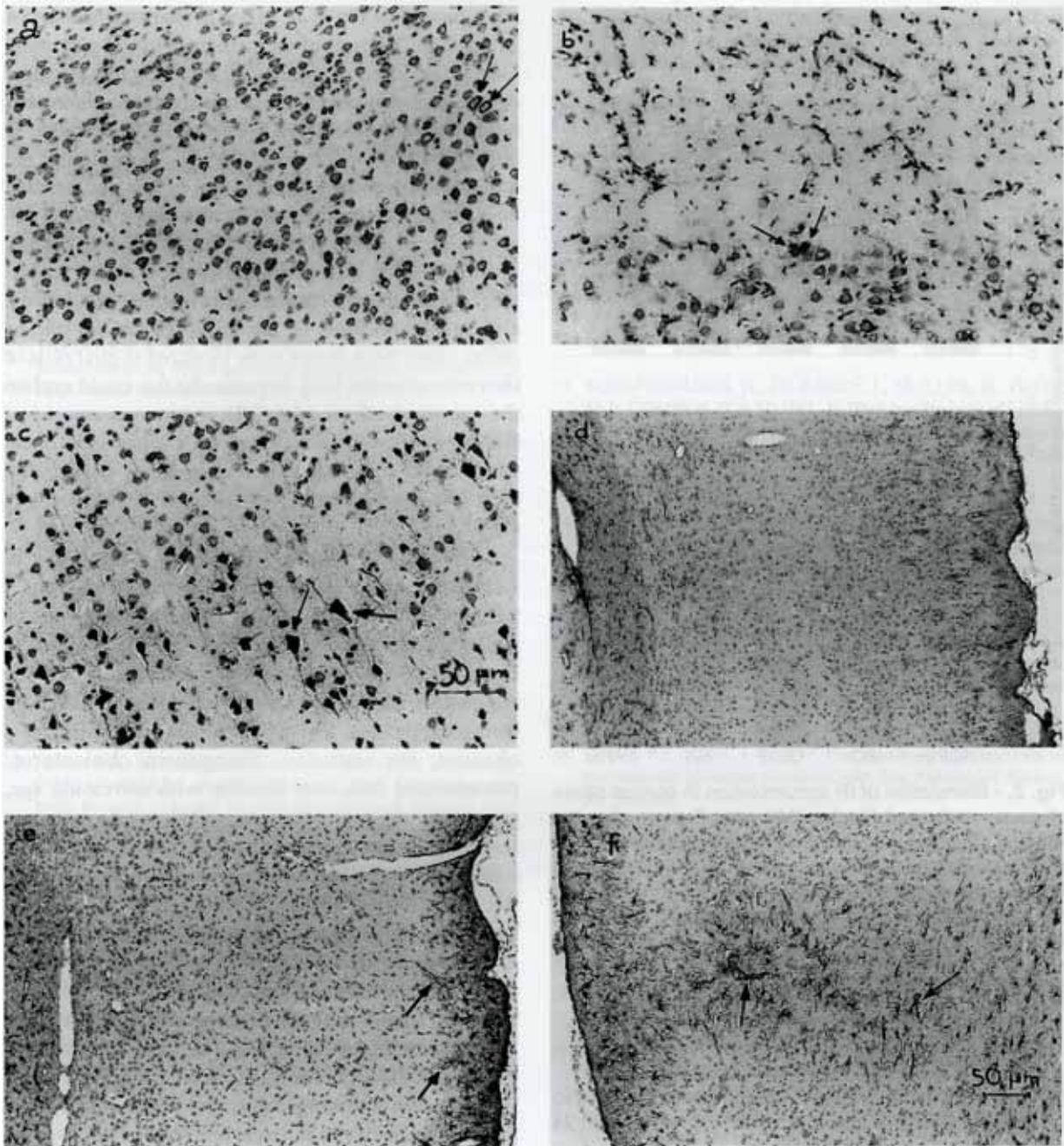
## Results

### *Histology and immunohistochemistry*

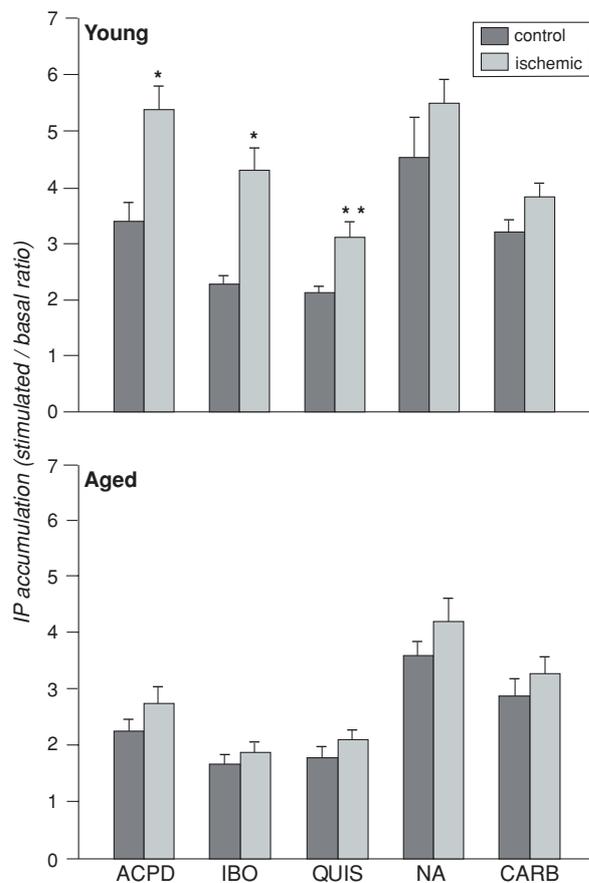
Histological and immunohistochemical analysis showed evident ischemic injury in cerebral cortex, particularly in the parietal area. The cortical damage was moderate in three young rats (limited to layers V and VI, with scarce loss of neurons, some with swollen cytoplasm and central chromatolysis, and a weak glial reactivity, Fig. 1a) and severe in the others (extending also to layers II, III and IV, with massive cell loss and surviving neurons showing swollen and scalloped cytoplasm; a marked glial proliferation surrounded the damaged area, Fig. 1b). Injury in all the aged rats, particularly evident in layers II, V and VI, was of intermediate severity (with moderate cell loss, damaged neurons showing shrunken cytoplasm and pyknotic nucleus; marked glial proliferation was also present, Fig. 1c). GFAP immunostaining of damaged parietal cortex (Fig. 1d-f) showed pronounced proliferation of astrocytes with considerably enlarged cell bodies and processes, particularly evident in severely damaged young rats and in aged ones (Fig. 1e, f).

### *PI hydrolysis*

As shown in Fig. 2, seven days after the ischemic insult the EAA-elicited PI response in the brain cortex of Fischer-344 young rats was significantly increased as compared to that of sham-operated animals of the same age. On the other hand such a response in aged ischemic rats was unchanged with respect to controls. The enhancement of EAA-stimulated PI response in



**Fig. 1.** - Sagittal sections, 8  $\mu\text{m}$  thick, of parietal cerebral cortex of ischemic young adult and aged Fischer 344 rats showing typical neurodegeneration, neuronal necrosis and glial proliferation, 7 days after the ischemic insult. **(a)-(c)** staining with cresyl violet. Magnification 300 x: **(a)** parietal cerebral cortex of a young rat showing moderate neuronal damage. In some neurons central chromatolysis is visible (arrows); **(b)** parietal cerebral cortex of a young rat showing severe neuronal damage. Surviving neurons exhibit scalloped cytoplasm (arrows); **(c)** parietal cerebral cortex of an aged rat showing neuronal damage of intermediate severity. Damaged neurons with shrunken cytoplasm are visible (arrows). Some nuclei appear pyknotic (arrow head). **(d)-(f)** immunostaining for GFAP (counterstained with hematoxylin). Magnification 200 x: **(d)** Layer V of parietal cerebral cortex of a moderately damaged young rat showing proliferation and moderate hypertrophy of astrocytes; **(e)** layer V of parietal cerebral cortex of a severely injured young rat showing, in the surrounding damaged area, intense proliferation and hypertrophy of astrocytes (arrows); **(f)** layer V of parietal cortex from an aged rat showing intense proliferation and hypertrophy of astrocytes (arrows).



**Fig. 2.** - Stimulation of IP accumulation in cortical slices of young and aged Fischer 344 rats, 7 days after the ischemic insult. Concentrations of the agonists (mM): ACPD 0.5, IBO 0.5, QUIS 0.005, NA 0.1, CARB 1.0. Basal IP accumulation (in DPM/tube):  $404 \pm 63$  and  $398 \pm 73$  for control and ischemic young rats,  $420 \pm 78$  and  $464 \pm 122$  the respective values for aged rats. Values are means  $\pm$  SEM from 7 independent experiments carried out in triplicate, for both young and aged rats. \* \*  $p < 0.001$ , \*  $p < 0.01$  controls vs ischemic (Student's t-test).

post-ischemic rats appears then to be age-dependent. No increase in agonist-induced PI hydrolysis was found 24 h post-ischemia in none of the two age groups (data not shown). In addition, a decreasing trend of the control response was present in aged respect to young rats. The PI response to carbachol and to norepinephrine both in young and in aged rats was unchanged 7 days after the ischemic insult. This suggests that in Fischer 344 rats the effects of ischemia on PI hydrolysis are rather specific for mGlu receptors agonists.

### Discussion

The potentiation of EAA-elicited PI response found post-ischemia in young Fischer 344 rats is consistent with our previous data on Sprague Dawley rats [5] and

with those of Seren *et al.* [4] on Wistar strain. The last authors, on the basis of their findings on  $^3\text{H}$ -glutamate binding, excluded an up-regulation of the active receptors density following ischemia, and postulated an increased efficiency of the coupling between mGlu receptors, G protein and phospholipase C (PLC). Considering the intense post-ischemic proliferation of glia, the positive modulation of group I mGlu receptors by the co-activation of group II mGlu receptors [12-14] might contribute to the increased PI response if such a "cross-talk" is hypothesized to occur also in glial cells. Indeed, also mGlu receptors of the group II (mGlu<sub>2</sub> and/or mGlu<sub>3</sub>) have been shown to be localized in glial cells of the cerebral cortex [15]. In particular this could explain the enhanced effects of ACPD, a common agonist of both group I and II mGlu receptors; it appears less likely with respect to quisqualate and ibotenate considering their low agonist potency on group II mGlu receptors [16].

A finding of interest of the present study is that in ischemic aged rats the PI response remained unchanged with respect to controls. This indicates that in spite of evident neuronal damage and marked glial response, the cascade of events leading to the increased metabotropic response in the post-ischemic period was impaired by the ageing process. The nature of such an impairment is obscure; for instance, changes in cholesterol/phospholipid ratio may develop with increasing age, concomitantly, membrane viscosity may be impaired resulting in an altered receptor/signal transduction relationship [17, 18]. Both the possible enhancement of the coupling of mGlu receptors to PLC and the hypothesized "cross talk" between glial mGlu receptors of group I and II would result then compromised. The decreased responsiveness of cortical mGlu receptors to agonists found in aged Fischer rats in a previous investigation of our laboratory [19], and confirmed in the present experiments by the decreasing trend of the PI response in control aged rats, could contribute to make them less sensitive to the ischemic insult.

A rather unexpected and somewhat intriguing result of the present investigation is the fact that the PI response in young rats, independently of the severity of ischemic damage, was always enhanced, while in aged rats, in spite of evident cortical lesions, such an enhancement was absent. This would suggest that neuronal damage is not reflected in the post-ischemic PI response. Further experiments are in progress using a technique of magnetic resonance imaging (MRI), recently standardized in our laboratory [20], which makes possible to localize in the same animal damaged brain areas and in these areas to evaluate PI hydrolysis. This will facilitate the assessment of any likely relationship between the two phenomena.

### Acknowledgements

We are indebted to Dr. H. Michalek, late Head of the Biochemical Pharmacology Section of Istituto Superiore di Sanità, and to Dr. G.M. Bisso for their valuable suggestions during the course of experiments and fruitful discussion of the results. We thank Dr. G. Gombos from the Centre de Neurochimie du CNRS, Strasbourg (France), for his critical reading of the manuscript.

Received on 9 October 2000.

Accepted on 13 December 2000.

### REFERENCES

1. FAROOQUI, A.A. & HORROCKS, L.A. 1991. Excitatory amino acid receptors, neural membrane phospholipid metabolism and neurological disorders. *Brain Res. Rev.* **16**: 171-191.
2. HARA, H., SUKAMOTO, T. & KOGURE, K. 1993. Mechanism and pathogenesis of ischemia-induced neuronal damage. *Progr. Neurobiol.* **40**: 645-670.
3. SZATKOWSKI, M. & ATTWELL, D. 1994. Triggering and execution of neuronal death in brain ischemia: two phases of glutamate release by different mechanisms. *Trends Neurological Sci.* **17**: 359-365.
4. SEREN, M.S., ALDINIO, C., ZANONI, R., LEON, A. & NICOLETTI, F. 1989. Stimulation of inositol phospholipid hydrolysis by excitatory amino acids is enhanced in brain slices from vulnerable regions after transient global ischemia. *J. Neurochem.* **53**: 1700-1705.
5. FORTUNA, S., PESTALOZZA, S., LORENZINI, P., BISSO, G.M., MORELLI, L. & MICHALEK, H. 1997. Transient global brain hypoxia-ischemia in adult rats: neuronal damage, glial proliferation, and alterations in inositol phospholipid hydrolysis. *Neurochem. Int.* **31**: 563-569.
6. MILLIKAN, C. 1992. Animal stroke models. *Stroke* **23**: 795-797.
7. HUNTER, A.J., GREEN, A.R. & CROSS, A.J. 1995. Animal models of acute ischaemic stroke: can they predict clinically successful neuroprotective drugs? *Trends Pharmacol. Sci.* **16**: 123-128.
8. LINDNER, M.D. & SCHALLERT, T. 1988. Aging and atropine effects on spatial navigation in the Morris water tank. *Beh. Neurosci.* **102**: 621-624.
9. MICHALEK, H., FORTUNA, S. & PINTOR, A. 1989. Age-related differences in brain choline acetyltransferase, cholinesterase and muscarinic receptor sites in two strains of rats. *Neurobiology aging* **10**: 143-148.
10. FORTUNA, S., PINTOR, A., NALEPA, I. & MICHALEK, H. 1994. Altered modulation by excitatory amino acids of cortical phosphatidylinositol system stimulated by carbachol in rats poisoned by an anticholinesterase compound, diisopropyl fluorophosphate. *Neurotoxicology* **15**: 735-740.
11. LORENZINI, P., BISSO, G.M., FORTUNA, S. & MICHALEK, H. 1996. Differential responsiveness of metabotropic glutamate receptors coupled to phosphoinositide hydrolysis to agonists in various brain areas of the adult rats. *Neurochem. Res.* **21**: 323-329.
12. GENAZZANI, A.A., L'EPISCOPO, M.R., CASABONA, G., SHINOZAKI, H. & NICOLETTI, F. 1994. (2S,1'R,2'R,3'R)-2-(2,3-dicarboxycyclo-propyl) glycine positively modulates metabotropic glutamate receptors coupled to polyphosphoinositide hydrolysis in rat hippocampal slices. *Brain Res.* **659**: 10-16.
13. SCHAFFHAUSER, H., DE BARRY, J., MULLER, H., HEITZ, M-P., GOMBOS, G. & MUTEL, V. 1997. Involvement of a cyclic-AMP pathway in group I metabotropic glutamate receptor responses in neonatal rat cortex. *Eur. J. Pharmacol.* **334**: 289-297.
14. MISTRY, R., GOLDING, N. & JHON CHALLISS, R.A. 1998. Regulation of phosphoinositide turnover in neonatal rat cerebral cortex by group I- and II- selective metabotropic glutamate receptor agonists. *Br. J. Pharmacol.* **123**: 581-589.
15. PETRALIA, R.S., WANG, Y-X., NIEDZIELSKI, A.S. & WENTHOLD, J. 1996. The metabotropic glutamate receptors, mGluR2 and mGluR3, show unique postsynaptic, presynaptic and glial localization. *Neuroscience* **71**: 949-976.
16. CONN, P.J. & PIN, J.-P. 1997. Pharmacology and functions of metabotropic glutamate receptors. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **37**: 205-237.
17. MIYAMOTO, A., ARAISO, T., KOYAMA, T. & OHSHIKA, H. 1990. Membrane viscosity correlates with alpha-1-adrenergic signal transduction of the aged rat cerebral cortex. *J. Neurochem.* **55**: 70-75.
18. VIANI, P., CERVATO, G., FIORILLI, A. & CESTARO, B. 1991. Age-related differences in synaptosomal peroxidative damage and membrane properties. *J. Neurochem.* **56**: 253-258.
19. LORENZINI, P., FORTUNA, S., BISSO, G.M. & MICHALEK, H. 1993. Characterization of trans-aminocyclopentane-1,3-dicarboxylic acid (ACPD), quisqualate and ibotenate-induced stimulation of phosphoinositide hydrolysis in cortical slices of young and aged rats. In: *Function neurology* vol. VIII Suppl. no. 4. Taormina, 19-23 September 1993. p. 32.
20. CANESE, R., PODO, F., FORTUNA, S., LORENZINI, P. & MICHALEK, H. 1997. Transient global brain ischemia in the rat: spatial distribution, extension, and evolution of lesions evaluated by magnetic resonance imaging. *Magma* **5**: 139-149.

## Characterization and screening of a point mutation in LDL receptor gene found in Southern Italy (FH<sub>Avellino</sub>)

Alfredo CANTAFORA (a), Ida BLOTTA (a), Elisabetta MERCURI (a), Claudio CORTESE (b),  
Corradino MOTTI (b), Paola RAMPA (b), Sebastiano CALANDRA (c)  
and Stefano BERTOLINI (d)

(a) *Laboratorio di Metabolismo e Biochimica Patologica, Istituto Superiore di Sanità, Rome, Italy*

(b) *Cattedra di Biochimica Clinica, Università degli Studi "Tor Vergata", Rome, Italy*

(c) *Dipartimento di Scienze Biomediche, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia,  
Modena, Italy*

(d) *Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi, Genova, Italy*

**Summary.** - The finding that the missense mutation C331W in the exon 7 of LDL-receptor gene, previously reported to occur in Holland and Belgium, caused the homozygote familial hypercholesterolemia (FH) in an individual from the district of Avellino induced us to search the mutation in a large area of region Campania. This was made with simple screening methods developed by ourselves and based on either the recognition of a primer-induced Fok I restriction site in the mutant allele or the PCR allele-specific amplification (PASA) of mutant allele. They were applied to a total of 144 unrelated cases recruited from where the mutation was more likely to occur. We failed to reveal any new case of C331W mutation that is indeed not common within the area of this screening, at spite of having been found in different countries.

**Key words:** mutagenic primers, mutation detection, familial hypercholesterolemia, low density lipoprotein receptor, PCR allele-specific amplification.

**Riassunto** (*Caratterizzazione e ricerca di una mutazione puntiforme nel gene del recettore LDL individuata nell'Italia meridionale, FH<sub>Avellino</sub>*). - La mutazione C331W nell'esone 7 del gene del recettore LDL già descritta in soggetti belgi e olandesi è stata da noi individuata, in forma omozigote, in una famiglia originaria dell'avellinese. Ciò ci ha indotto a ricercare la mutazione in soggetti affetti da ipercolesterolemia familiare provenienti da una vasta area che include e circonda la zona del ritrovamento iniziale. A tale fine sono state messe a punto due semplici procedure analitiche di amplificazione PCR, una che con un primer mutagenico introduce un sito di restrizione Fok I nell'allele mutante, l'altra che con un opportuno primer amplifica specificamente l'allele mutante. Le metodiche sono state validate e applicate a un totale di 144 soggetti senza legami di parentela. Il fatto che non siano stati trovati nuovi casi suggerisce che la mutazione sia rara, almeno nell'area studiata, nonostante sia stata individuata in nazioni diverse.

**Parole chiave:** ipercolesterolemia familiare, mutazioni genetiche, recettore LDL, analisi di mutazioni, amplificazione PCR.

### Introduction

Familial hypercholesterolemia (FH) may be caused by a plethora of different mutations at the LDL-receptor (LDLR) locus [1]. Therefore, the development of simple detection methods is crucial to the genetic diagnosis of the disease. This task is generally easy in the case of mutations that alter the restriction pattern of the affected gene, but may be quite difficult in the other cases. The good results previously obtained with the detection of LDLR gene mutations in Italy by either PCR allele-specific amplification (PASA) [2] or methods based on the primer-induced restriction enzyme recognition site (i.e. mismatch or mutagenic PCR amplification) [3] encouraged us to improve these simple techniques and to extend their use to Italian mutations that need simple detection procedures.

This report describes the characterization of a point mutation, identified by sequence analysis, in a family from the Avellino district in southern Italy. Precisely, it was the 1056C>G transversion, causing the missense Cys>Trp at codon 331 (TGC>TGG, C331W) in the exon 7 of the LDLR gene that was named FH-Avellino-1, from the origin of the family. It was previously reported in two separate families in Holland and Belgium respectively [4, 5] but never found in Italian FH individuals. The presence elsewhere of this mutation and the finding of a homozygous individual in an Italian family suggested to extend its search with simple screening methods based, as above described, on the primer-induced restriction site and the PCR allele specific amplification. The tests developed appeared reliable and were used for examining a large sample of FH individuals. Surprisingly they did not reveal any new

unrelated case. However, the PASA technique appeared to be the simpler and cheaper approach for conducting further screenings of the C331W mutation.

## Materials and methods

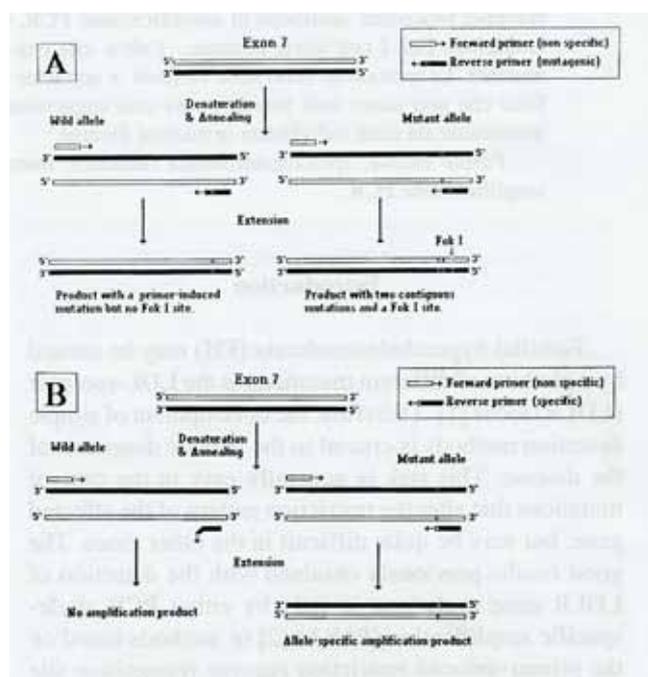
### *Patients and controls*

The study started from the affected family. Then, it was extended, using the two screening methods described, to 32 healthy controls, 50 unrelated FH index cases recruited from where the mutation was more likely to occur (i.e. the area of region Campania including and surrounding the district of Avellino), and 94 unrelated FH index cases recruited from the nearest areas of southern Italy. All patients and controls gave their informed consent to blood sampling and to genetic study.

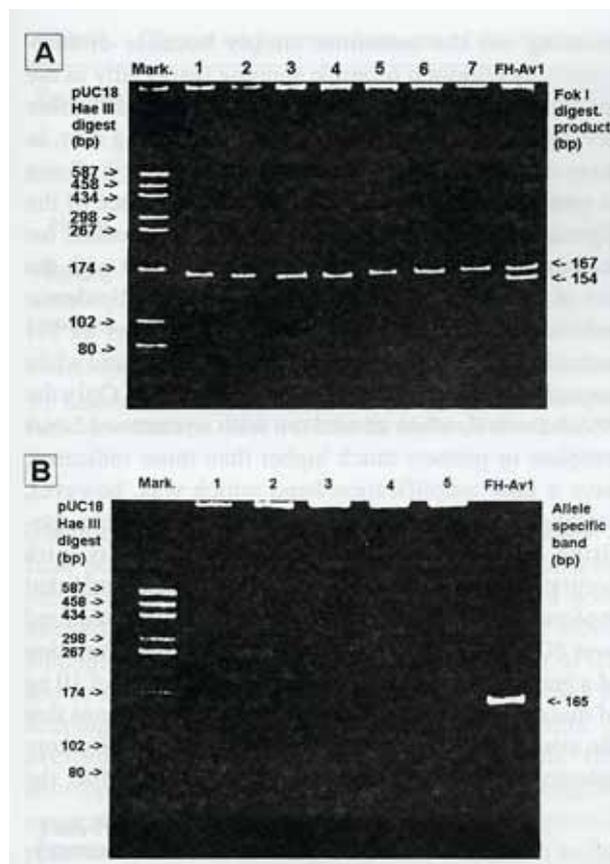
### *Analytical methods*

DNA extraction was performed from peripheral leukocytes of FH patients and control donors following standard procedure [6]. The mutation was detected by single-strand conformational polymorphism analysis (SSCP) of the exon 7 following its PCR amplification according to Hobbs *et al.* [1]. The SSCP analysis was performed by a non-radioactive procedure previously described [7]. Briefly, 250 ng of genomic DNA were amplified in a total volume of 50  $\mu$ l with 10 mmol/l Tris-HCl, 50 mmol/l KCl, 1.5 mmol/l MgCl<sub>2</sub>, 100  $\mu$ moles of each of the four nucleotides, 10 pmoles of each primer and 2 units of Taq DNA polymerase (Promega). An aliquot of the PCR product was diluted three-fold in loading buffer (98% deionized formamide, 10 mM NaOH, 0.02% bromophenol blue and xylene cyanol). The mix was heat denatured (94 °C for 2 min), snap chilled on ice and fractionated at room temperature by using a vertical gel unit with 10% polyacrilamide gel (99:1, acrylamide:bis). After electrophoresis the bands were visualized with the following silver stain protocol: the gel was sequentially stirred in 10% ethanol for 3 min, 1% nitric acid for 3 min, 0.1% silver nitrate for 15 min, rinsing twice with distilled water between each step. Finally, the colour was developed with the mix 6% sodium carbonate - 0.1% formaldehyde until the desired intensity was achieved (3-5 min). The development was stopped with 10% acetic acid. The sample showing an abnormal SSCP migration pattern of exon 7 was sequenced by using an automated fluorescent ABI Prism 310 Genetic Analyzer (Applied Biosystems Inc., Foster City, CA) following the manufacturer's recommendations. The mutation identified by the automated sequencer was confirmed by manual sequencing as previously described [8], using the appropriate primers for exon 7 according to Hobbs *et al.* [1].

We developed two different approaches for the rapid detection of the mutation. One was based on the primer-induced restriction enzyme recognition site (or mismatch PCR amplification) in the gene section involved by the mutation. The other was based on the allele-specific amplification of the mutant allele (PASA). The mismatch amplification was carried out with the primer pair: 5'-AGTCTGCATCCCTGGCCCTGCGCAG-3' (forward primer) and the 5'-GCTCAGTCCACGGGG-ATTCACCAT-3' (reverse primer). These allowed the amplification of a 167 bp section of LDLR gene encompassing the exon 7 (NCBI accession number: L00341) and spanning from the last 25 bases of intron 6 to the first 22 bases of intron 7. The intronic sequences for the design of these primers were downloaded from a public domain database (<http://www.ucl.ac.uk/fh/>). The forward primer exactly matches the sequence of wild allele [1]. The reverse primer introduces an A by T change in the base preceding the 3' terminus of the primer. This creates a Fok I restriction site (GGATG 9/13) in the amplification product of the mutant allele, but not of wild allele. The working principle of this method is illustrated in Fig.1 (panel A). In practice the PCR mix included: 250 ng of genomic DNA, dNTPs (200  $\mu$ M each), Taq DNA polymerase Promega (1 U) and its buffer containing MgCl<sub>2</sub> (2.0 mM in the final mix), primers (20 pmoles each), in a final volume of 50  $\mu$ l. PCR reaction was carried out for 30 cycles in a Perkin Elmer thermal cycler mod. 2400. After an initial denaturation at 94 °C for 5 min, each cycle consisted of denaturation



**Fig. 1.** - Working principles of the methods tested. Panel A: method based on the primer-induced restriction enzyme recognition site. Panel B: method based on PCR allele-specific amplification.



**Fig. 2.** - Examples of application of the methods tested. Panel A: method based on the primer-induced restriction enzyme recognition site. Lanes 1 to 7: DNA samples from FH probands. Lane mark: pUC18 Hae III digest used as a molecular weight marker. Lane FH-Av-1: DNA from a heterozygous individual with the C331W mutation. Panel B: method based on PCR allele-specific amplification (lanes as above).

for 30 s (94 °C), hybridation for 30 s (65 °C) and elongation for 1 min (72 °C). PCR ended with a final 72 °C extension for 7 min. After PCR, 20 µl of the amplification product was mixed with 4 U of the restriction enzyme Fok I (Boehringer Mannheim), supplemented with 2.5 µl of the specific incubation buffer and water up to 25 µl final volume. After overnight incubation at 37 °C the digestion product was electrophoresed on 12% polyacrylamide gel (or 2% agarose gel). The bands were stained with ethidium bromide and visualized with UV transilluminator. The amplification product (167 bp) in the case of the mutant allele was split into shorter fragments (154 + 13 bp), and in the case of wild allele remained unaffected (Fig. 2; panel A).

The allele-specific amplification (PASA) was performed with the same forward primer used in the above described method, but with a different reverse primer: 5'-GTCCACCACCGGGGATTACCTTCC-3'. In this case, the reverse primer had a non-tolerated

pairing (C/C) at its 3' end with the wild allele, but had the normal C/G pairing with the mutant allele. This prevented the amplification of wild allele, but not of mutant allele. The working principle of this method is illustrated in Fig. 1 (panel B). In practice the PCR mix included: 250 ng of genomic DNA, dNTPs (200 µM each), Taq DNA polymerase Promega (1 U) and its buffer containing MgCl<sub>2</sub> (1.5 mM in the final mix), primers (10 pmoles each), in a final volume of 50 µl. PCR reaction was carried out for 30 cycles on the following conditions: after an initial denaturation at 94 °C for 7 min, each cycle consisted of denaturation for 30 s (94 °C), hybridation for 30 s (58 °C) and elongation for 1 min (72 °C). PCR ended with a final 72 °C extension for 7 min. After PCR, 10 µl of the amplification product was electrophoresed on 10% polyacrylamide gel. The bands were stained with ethidium bromide and visualized with UV transilluminator. The mutant allele gave an amplification product of 165 bp, the wild allele did not show any amplification product (Fig. 2; panel B).

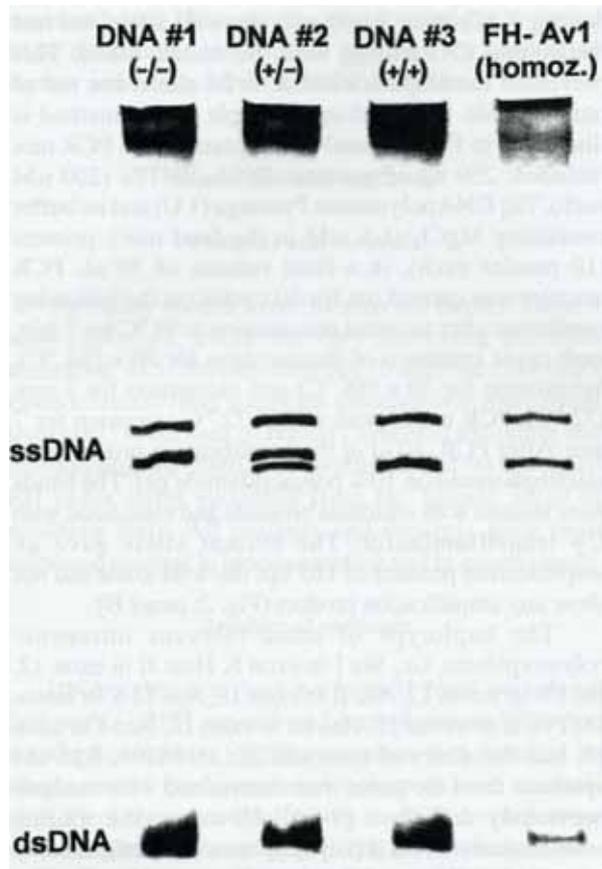
The haplotype of some relevant intragenic polymorphisms, i.e., Stu I in exon 8, Hinc II in exon 12, Bst EII in intron 12, Ava II in exon 13, Apa LI 5' in intron 15, Pvu II in intron 15, Hae III in exon 18, Nco I in exon 18, and the alleles of microsatellite D19S394, 0.15 cM upstream from the gene, were determined with methods previously described [9-14]. However, the routine evaluation of the Ava II polymorphism was performed by a simple SSCP method developed by ourselves. Briefly, a 217 bp fragment encompassing exon 13 was amplified under standard PCR conditions with the primer pair described by Hobbs *et al.* [1]. An aliquot of the amplification product was subjected to heat denaturation and silver staining as above described for SSCP analysis. The single-strand product was electrophoresed at 5-8 °C on a mini gel vertical apparatus (Hoefer Scientific, 8 x 10 cm slabs) with 10% polyacrylamide gel (99:1, acrylamide:bis). The different genotypes gave clearly identifiable patterns, as shown in Fig. 3.

## Results and discussion

This mutation was initially detected in a homozygous individual from apparently non related parents by a SSCP screening of the different exons of LDLR gene. Exon 7 showed an abnormal SSCP pattern (Fig. 4) that sequence analysis indicated to be due to a C by G transversion at nt 1056.

Table 1 reports the clinical findings of the proband and his parents, and the haplotype co-segregating with the mutation. The mutation C331W, located in the Repeat A of the EGF-precursor homology domain, most likely alters the receptor folding and leads to a receptor-defective phenotype.

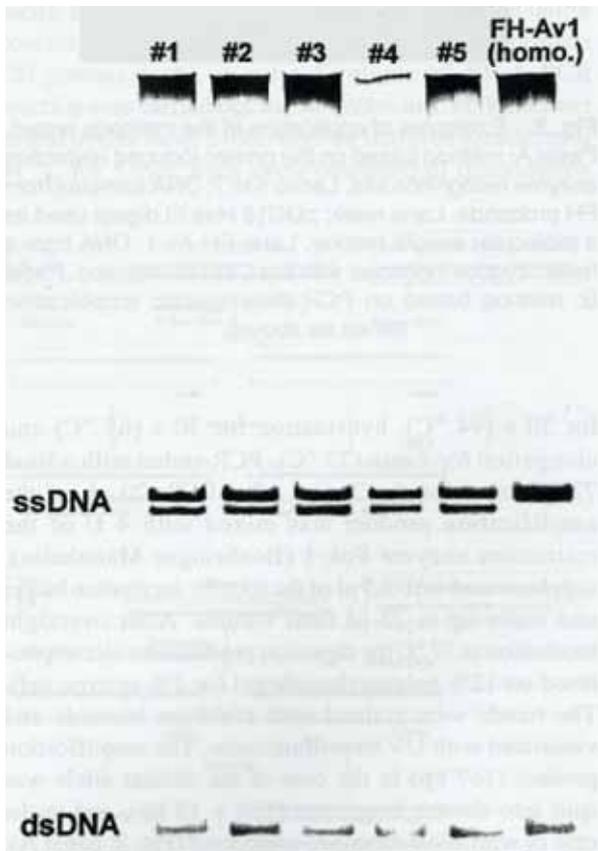
The screening with the method based on the primer-induced restriction enzyme recognition site was conducted with 80 unrelated index cases. The screening



**Fig. 3.** - Genotyping of Ava II polymorphism by SSCP analysis. Lanes DNA no. 1, 2 and 3: samples characterized for the Ava II polymorphism by restriction analysis and used as a reference for SSCP analysis. Lane FH-Av1: DNA sample from a C331W homozygous demonstrating the co-segregation of this mutation with the existence of AVA II restriction site (i.e. + haplotype).

with the method based on allele-specific amplification was conducted on 64 additional unrelated index cases. In 20 out of the 144 cases both screening methods were applied. However, no new subject with the mutation was identified. Therefore, the C331W did not appear to be a common mutation, neither in the affected family's area nor in the other areas considered. Studies reporting the same mutation abroad do not mention the ethnic origin of the affected subjects, preventing us from speculating on a possible common origin of the defect. Both the methods used appeared suitable for conducting wide-scale screening of the mutation. However, some specially devised measures must be adopted to guarantee the reliability of these methods. The method based on primer-induced restriction enzyme recognition site in many cases yielded a weak amplification band, depending on the quality of DNA templates. In these cases the examination of the restriction enzyme digestion product may lead to a difficult identification of the band

pointing out the mutation, simply because of low-sensitivity ethidium bromide staining (especially in the case of heterozygous samples). We found that further development of the gel with the silver-staining may, in these cases, circumvent this difficulty because it allows to establish without doubt the eventual presence of the digestion product. Both the methods were checked for the possibility of giving a false positive result with the use of 32 control DNA samples from normolipidemic individuals originating from the same areas as FH individuals. We never observed any equivocal band while operating under the conditions here described. Only the PASA method, when carried out with amounts of DNA template or primers much higher than those indicated, gave a faint amplification band which was, however, easily distinguished from that formed by a genuine positive sample. Specifically, a series of tests with accurately controlled DNA samples demonstrated that the formation of a false positive (but weak) band required over 800 ng of wild DNA template, while the formation of a genuine band was already evident at levels of 10 ng of mutant heterozygote DNA template. This means that the allele-specific primer is about a hundred times more selective for mutant than for wild allele and that the



**Fig. 4.** - Alteration of SSCP pattern in the amplification product of exon 7 of LDLR gene by the C331W mutation. Lanes no.1 to no.5: DNA samples from normolipidemic individuals. Lane FH-Av1: DNA sample from a C331W homozygous individual.

**Table 1.** - Clinical and genetic features of the family carrying the C311Wmutation

Zy gosity	Sex	Age (years)	LDL chol. (mmol/l)	Xanthomas	Cardiovascular involvement	LDL-R activity (% of controls)	Treatment
Homo	M	9	16.65	Tu, Te	Normal angiogram	9	LDL-apheresis
Hetero	M	39	4.91	-	IHD	-	Statins
Hetero	F	30	5.89	-	-	-	Statins

Tu: tuberous xanthomas; Te: tendon xanthomas; IHD: ischemic heart disease.

Haplotype: Stu I (+), Hinc II (-), Bst EII (-), Ava II (+), Apa LI 5' (-), Pvu II (+), Hae III (+), Nco I (+).

conditions described for the PASA test do not allow a false positive result. This was further demonstrated by the lack of positive cases in tests conducted with normolipidemic subjects, even with doubled DNA amounts. On the other hand, this high sensitivity of the test to minute amounts of mutant DNA template is in keeping with the absence of false negative results. A secondary but interesting point concerns the development of the allele-specific primer. According the suggestions given in other reports an allele-specific primer requires a non-tolerated mismatch (such as the A/G or C/C or A/A mismatches) between its 3' end and the base subject to mutation in the wild template [15]. We verified this by trying the four different primers possible when the base at 3' end was changed in the oligonucleotide sequence of the allele-specific primer. The results of these tests performed with samples from both wild and mutant homozygous genotype are summarized in Table 2. They indicate that only the C/C mismatch allows the amplification of mutant allele but not of wild allele. The A/C mismatch, even if not included in the non-tolerated mismatches, appeared most effective in preventing the amplification. This is probably to be taken into account in the development of allele-specific primers for other mutations. This allows also to exclude,

**Table 2.** - Result of the PCR allele-specific amplification under the conditions described of either wild or homozygote C331Wmutant DNA with allele-specific primers differing only in their 3' end

Primer 3' end	Wild allele pairing/amplification	Mutant allele pairing/amplification
C	C/C no	C/G yes
G	G/C yes	G/G yes
A	A/C no	A/G no
T	T/C yes	T/G yes

at least in theory, that other mutations known to affect the same codon, i.e., the C331Y (or 1055G>A) found in Mexico [1] and the C331X (or 1056C>A) found in Poland [16], may lead to false C331W positives by both the proposed methods.

In conclusion, the PASA method appeared the method of choice in view of further screenings of the C331W mutation. This in consideration of its reliability, rapidity, and costs, being not necessary the digestion with a restriction enzyme of PCR amplification product.

#### Acknowledgements

The excellent technical assistance of Robert Martucci is gratefully acknowledged. This study was partially supported by "Il Progetto Cuore - Epidemiologia e prevenzione delle malattie ischemiche del cuore" a project founded by the Ministry of Health of Italy.

Received on 17 July 2000.

Accepted on 31 October 2000.

#### REFERENCES

- HOBBS, H.H., BROWN, M.S. & GOLDSTEIN, J.L. 1992. Molecular genetics of the LDL receptor gene in familial hypercholesterolemia. *Hum. Mutat.* **1**: 445-466.
- CANTAFORA, A., BLOTTA, I., MERCURI, E., CALANDRA, S. & BERTOLINI, S. 1998. Simple detection of a point mutation in LDL receptor gene causing familial hypercholesterolemia in southern Italy by allele-specific polymerase chain reaction. *J. Lipid Res.* **39**: 1101-1105.
- CANTAFORA, A., BLOTTA, I. & MERCURI, E. 1998. *Metodi per l'analisi di mutazioni nel gene del recettore LDL ricorrenti in Italia*. Istituto Superiore di Sanità, Roma (Rapporti ISTISAN, 98/19).
- LOMBARDI, M.P., DEFESCHE, J.C., KAMERLING, S.W.A., REDEKER, E., KASTELEIN, K.J.P. & AVEKES, L.M. 1997. Novel mutations in the LDL receptor gene of Dutch familial hypercholesterolemic patients. *Atherosclerosis* **130**(suppl.): S14.
- VARRET, M., RABÉS, J.P., THIART, R., KOTZE, M.J., BARON, H., CENARRO, A., DESCAMPS, O., EBHARDT, M., HONDELJIN, J.C., KOSTNER, G.M., MIYAKE, Y., POCOVI, M., SCHMIDT, H., SCHUSTER, H., YAMAMURA, T., JUNIEN,

- C., BEROU, C. & BOILEAU, C. 1998. LDLR Database (second edition): new additions to the database and the software, and results of the first molecular analysis. *Nucleic Acids Res.* **26**: 248-252.
6. SAMBROOK, J., FRITSCH, E.F. & MANIATIS, T. 1989. *Molecular cloning. A laboratory manual*. 2.ed. Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, New York.
  7. DEIANA, L., GARUTI, R., PES, G.M., CARRU, C., ERRIGO, A., ROLLERI, M., MASTURZO, P., CANTAFORA, A., CALANDRA, S. & BERTOLINI, S. 2000. Influence of  $\alpha$ -thalassemia on the phenotypic expression of heterozygous familial hypercholesterolemia (FH): a study of FH patients from Sardinia. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **20**: 236-243.
  8. BERTOLINI, S., LELLI, N., COVIELLO, D.A., GHISELLINI, M., MASTURZO, P., TIOZZO, R., ELICIO, N., GADDI, A. & CALANDRA, S. 1992. A large deletion in the LDL receptor gene - the cause of familial hypercholesterolemia in three Italian families: a study that dates back to the 17th century. *Am. J. Hum. Genet.* **51**: 123-134.
  9. LEITERSDORF, E. & HOBBS, H.H. 1988. Human LDL receptor gene: Hinc II polymorphism detected by gene amplification. *Nucleic Acids Res.* **16**: 7215.
  10. HOBBS, H.H. 1987. Ava II polymorphism in the human LDL receptor gene. *Nucleic Acids Res.* **15**: 379.
  11. GUDNASON, V., ZHON, T., THORMAR, K., BOEHRING, S., COOPER, J., MILLER, G., HUMPHRIES, S.E. & SHUSTER, H. 1998. Detection of the low density lipoprotein receptor gene Pvu II intron 15 polymorphism using the polymerase chain reaction: association with plasma lipid traits in healthy men and women. *Disease Markers* **13**: 209-220.
  12. CAVANAUGH, J.A. & EASTEL, S. 1991. A Hae III polymorphism in the 3' untranslated region of the low density lipoprotein receptor (LDLR) gene. *Nucleic Acid Res.* **19**: 6663.
  13. HUMPHRIES, S., KING-UNDERWOOD, L., GUNADSON, V., SEED, M., DELATTRE, S. CLAVEY, V. & FRUCHART, J.C. 1993. Six DNA polymorphisms in the low density lipoprotein receptor gene: their genetic relationship and an example of their use for identifying affected relatives of patients with familial hypercholesterolemia. *J. Med. Genet.* **30**: 273-279.
  14. DAY, I.N.M., HADDAD, L., O'DELL, S.D., DAY, L.B., WHITTAL, R.A. & HUMPHRIES, S.E. 1993. Identification of a common low density lipoprotein receptor mutation (R329X) in the South of England: complete linkage disequilibrium with an allele of microsatellite D19S394. *J. Med. Genet.* **34**: 111-116.
  15. BOTTEMA, C.D., SARKAR, K.G., CASSADY, J.D., LI, D., DUTTON, C.M. & SUMMER, S.S. 1993. Polymerase chain reaction of specific alleles a general method of detection of mutation, polymorphisms and haplotypes. *Methods Enzymol.* **218**: 388-402.
  16. GORSKI, B., KUBALSKA, J., NARUSZEWICZ, M., & LUBINSKI, J. 1998. LDL-R and Apo-B-100 gene mutations in Polish familial hypercholesterolemias. *Hum. Genet.* **105**: 562-565.

## Valutazione degli effetti dei corsi di preparazione alla nascita sulla salute della madre e del neonato

Giovanni BAGLIO (a), Angela SPINELLI (a), Serena DONATI (a),  
Michele E. GRANDOLFO (a) e John OSBORN (b)

(a) *Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

(b) *Università degli Studi "La Sapienza", Roma*

**Riassunto.** - Nel 1995-96 è stata condotta in Italia dall'Istituto Superiore di Sanità un'indagine campionaria per valutare il percorso gravidanza, parto e puerperio. Delle 9004 donne intervistate, il 23% ha frequentato un corso di preparazione alla nascita, (36% in ospedale, 51% in consultorio familiare e 13% in strutture private). Frequentano maggiormente i corsi le donne con istruzione medio-alta, primigravide e residenti al Nord. Partecipare ai corsi, specialmente in consultorio, riduce il rischio di taglio cesareo (OR = 0,60), di mancato allattamento al seno durante il ricovero (OR = 0,45) e di mancata informazione sulla contraccezione in puerperio (OR = 0,31). Al contrario il rischio di insoddisfazione aumenta se durante il parto le donne non hanno potuto utilizzare le tecniche apprese (OR = 1,87) e si riduce nel caso opposto (OR = 0,72).

*Parole chiave:* corsi di preparazione alla nascita, gravidanza, parto, puerperio.

**Summary** (*Evaluation of the effects of antenatal classes on maternal and child health*). - In 1995-96 a knowledge, attitude and practise (KAP) survey on care during pregnancy, delivery and in the post-natal period was carried out by the National Institute of Health in Italy. Of the 9004 women interviewed, 23% have attended antenatal classes (36% in hospitals, 51% in maternal and child health, MCH, clinics and 13% privately). Women attending these classes tend to be well-educated, primigravidae and resident in the North. Women who attend antenatal classes, especially at MCH clinics, have a lower risk of caesarean section (OR = 0.60), of bottle feeding while in hospital (OR = 0.45) and of receiving no information on contraception (OR = 0.31). Women who attend classes and are able to apply the technique learnt have a reduced risk of being dissatisfied with the experience of childbirth (OR = 0.72), whereas the others have an increased risk of dissatisfaction (OR = 1.87).

*Key words:* antenatal classes, pregnancy, delivery, post-natal period.

### Introduzione

La data d'inizio della psicoprofilassi al parto si fa risalire al 1933, quando per la prima volta Grantly Dick Read propose dei corsi in cui si insegnassero alle donne in gravidanza tecniche di rilassamento per sopportare meglio i dolori del travaglio [1].

Alla fine degli anni '40, un ginecologo e un'ostetrica, Robert Bradley e Margaret Gamper, hanno iniziato a utilizzare il metodo di Read negli Stati Uniti [2, 3]: l'idea sottostante è che sia possibile interrompere il circolo vizioso paura-tensione-dolore, alla base di alcuni travagli lunghi e dolorosi, attraverso una migliore informazione sui momenti salienti del parto e mediante il ricorso a tecniche di rilassamento muscolare.

Di lì a poco, un nuovo metodo di psicoprofilassi basato sulla teoria dei riflessi condizionati di Pavlov si è sviluppato in Unione Sovietica nel 1945 [4] e in Occidente per iniziativa di Lamaze e Vellay [5]: il metodo punta a favorire l'instaurarsi di riflessi condizionati in grado di interrompere la trasmissione e la percezione del dolore, ricorrendo a tecniche di respirazione e di

rilassamento muscolare. Altri metodi, ispirati al *training autogeno* (metodo RAT, *respiratory autogenic training*), propongono invece di utilizzare tecniche di rilassamento basate sull'autoipnosi [6].

In questi ultimi anni, si è andata affermando una visione più ampia della preparazione all'evento nascita, meno legata al paradigma biomedico della salute intesa come assenza di malattia, e maggiormente ispirata alla concezione olistica dello *star bene*. L'evoluzione è stata anche terminologica: dalla vecchia "psicoprofilassi", che insegnava alle donne come contenere il dolore fisico, si è passati alla "preparazione al parto", che dava maggiore risalto agli aspetti psicologici; oggi si preferisce parlare di corsi di "preparazione alla nascita", che si propongono come momento di promozione attiva della salute materna e neonatale. Oltre alle tecniche di rilassamento e di respirazione da utilizzare durante il travaglio ed il parto vengono fornite numerose informazioni (abitudini di vita e alimentazione in gravidanza e puerperio, cure neonatali, allattamento, contraccezione in puerperio, riabilitazione perinatale, ecc.) al fine di favorire ed accrescere le competenze materne.

Nonostante i metodi attualmente in uso si rifacciano spesso a modelli teorici differenti, vi sono dei tratti caratteristici comuni: si preferisce l'approccio di gruppo al contatto singolo, perché tende a facilitare la circolazione delle informazioni e lo scambio delle esperienze; vi è una parte teorica, di informazione ed educazione alla salute, e una parte applicativa, di apprendimento e pratica delle tecniche.

I tentativi di valutare l'efficacia dei vari metodi di preparazione alla nascita sono stati nel corso degli anni numerosi, ma di volta in volta condizionati dalle difficoltà di espressione e di misura degli esiti [7-21].

Oltretutto, è mancata univocità di giudizio su quali dovessero essere gli esiti da sottoporre a verifica. I primi studi di efficacia, sul finire degli anni '70, si concentravano sugli aspetti maggiormente legati alla riduzione della percezione del dolore durante il travaglio e al ridotto uso di farmaci in gravidanza e in travaglio. Oggi si tende a dare enfasi agli aspetti psicologici e al grado di soddisfazione della donna (e della coppia) rispetto all'esperienza del travaglio e del parto.

Un ulteriore elemento di difficoltà riguarda la possibilità di scindere i giudizi sulla cosiddetta *efficacia teorica* delle tecniche apprese durante il corso di preparazione alla nascita, se cioè esse funzionino qualora siano utilizzate nel modo corretto, dalle valutazioni sull'*efficacia nella pratica*, legata al modo di utilizzare tali tecniche nelle situazioni concrete.

Uno studio condotto da Charles *et al.* nel 1978 metteva a confronto l'esperienza di 95 donne che avevano frequentato un corso di preparazione al parto con il metodo Lamaze, con quella delle 154 donne del gruppo di controllo: il 72% del primo gruppo riferì di essere stato in grado di utilizzare efficacemente le tecniche apprese al corso, mentre soltanto il 15% delle donne del gruppo di controllo riferì di aver seguito, con risultati apprezzabili, le indicazioni fornite dalle ostetriche al momento del travaglio [7].

Per contro, altri studi hanno confermato l'efficacia dei corsi limitatamente alle primissime fasi del travaglio. Ad esempio, un'indagine condotta da Copstick *et al.* nel 1985 su 60 primipare in puerperio rilevava che per la maggior parte delle intervistate era stato praticamente impossibile utilizzare le tecniche apprese durante i corsi, non appena le contrazioni si erano fatte troppo dolorose [8].

Brant ha sostenuto che "le donne durante il travaglio tendono a dimenticare ciò che hanno appreso in precedenza". A questo proposito, sembrerebbe giocare un ruolo determinante la presenza del partner e di operatori che sappiano incoraggiare la donna a utilizzare le tecniche apprese [9]. In particolare, gli studi di Henneborn e Cogan dimostrano che la presenza del marito è in grado di limitare significativamente l'utilizzo di farmaci e migliora sensibilmente il grado di soddisfazione delle donne [10].

Alcuni effetti benefici attribuiti ai corsi sarebbero la riduzione delle perdite di sangue nel *post partum* [11, 12], la diminuzione di parti operativi [13, 14] e il miglioramento delle condizioni generali di salute del bambino [15]. In nessun caso, però, è stata prodotta sufficiente evidenza. In alcuni casi, addirittura i risultati sono contraddittori. Ad esempio, alcuni studi hanno evidenziato una minore durata del travaglio in donne che avevano frequentato un corso [12, 16]; secondo altri studi non vi sarebbero differenze significative [17] o addirittura vi sarebbero differenze in senso opposto [18].

Numerose indagini sono state orientate ad esiti di tipo psicologico. Ad esempio, lo studio di Norr *et al.* nel 1977 [19] e quello già citato di Charles *et al.* nel 1978 [7] sottolineavano come le donne che avevano frequentato i corsi soffrissero meno il dolore del travaglio e manifestassero più gioia al momento della nascita. Altri studi hanno evidenziato una riduzione delle manifestazioni ansiose [20].

Se è difficile documentare l'esistenza di benefici connessi alla pratica dei corsi di preparazione alla nascita, ancor più difficile è individuare eventuali effetti avversi. La letteratura offre, peraltro, scarsissimi contributi specifici al dibattito.

Una questione prospettata da Sandelowski nel 1984 [21] riguarda l'eventualità che i corsi possano contribuire a creare grandi aspettative (sul travaglio e sul parto) che poi vengono puntualmente disattese: "Le donne maggiormente soggette a provare senso di frustrazione sono quelle che appartengono al retroterra della cosiddetta *cultura del parto naturale*".

Il presente lavoro si inserisce, dunque, all'interno di un dibattito aperto.

Trae spunto da un'indagine che il Reparto di Indagini Campionarie di Popolazione del Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica dell'Istituto Superiore di Sanità (da tempo impegnato sui temi della prevenzione dei fattori di rischio della salute materno-infantile) ha condotto nel 1995-96 sui servizi e le procedure utilizzati dalle donne in gravidanza, al parto e durante il puerperio [22].

I risultati riportati di seguito tentano di gettare luce sulla realtà dei corsi di preparazione alla nascita in Italia e di valutare gli effetti che i corsi avrebbero sul ricorso a procedure routinarie di non provata efficacia in travaglio, su alcuni esiti negativi per la salute della donna e del bambino (con particolare riferimento alla pratica del taglio cesareo e all'allattamento al seno in puerperio), sulle conoscenze relative alla contraccezione in puerperio e all'allattamento, e infine sul livello di soddisfazione delle donne rispetto all'esperienza del parto.

## Materiali e metodi

L'indagine è stata effettuata in tutte le Aziende USL che hanno deciso di aderire su base volontaria. Il campione selezionato, pertanto, non si può considerare

rappresentativo dell'intera realtà nazionale. Tuttavia in alcune regioni (Valle d'Aosta, Umbria, Basilicata, Puglia, Calabria e Sardegna) e nella Provincia Autonoma di Bolzano vi è stata l'adesione della totalità o della gran parte delle Aziende USL.

All'interno di ogni Azienda USL sono state selezionate e intervistate tutte le donne residenti nel territorio della ASL, che avevano partorito e registrato all'anagrafe la nascita, in un periodo di tempo sufficiente per raggiungere un campione di circa 200 donne per azienda (campione random).

Le interviste sono state effettuate dal personale delle Aziende USL, previamente addestrato, nel luogo del parto, in consultorio, in altre strutture sanitarie della ASL o a domicilio, comunque non oltre i 2 mesi dalla data del parto.

Il questionario utilizzato è stato predisposto dal personale dell'Istituto Superiore di Sanità, con il contributo di operatori di alcune Aziende USL coinvolte. Si componeva di 90 domande, raggruppate in quattro sezioni: gravidanza, parto, post-partum e puerperio, caratteristiche socio-demografiche.

L'analisi dei dati è stata effettuata utilizzando i software Epi-Info 6, BMDP e STATA.

## Risultati

L'indagine è stata condotta nel 1995-96 in 13 regioni italiane: Valle d'Aosta, Piemonte, Lombardia, Trentino-Alto Adige, Toscana, Umbria, Lazio, Campania, Basilicata, Puglia, Calabria, Sicilia e Sardegna.

Le donne identificate per l'arruolamento sono state 10 041: 9004 sono state intervistate entro due mesi dal parto. La percentuale di non trovate è risultata pari al 7,6%. Il 2,7% del campione ha rifiutato l'intervista e lo 0,2% non ha potuto rispondere per problemi di varia natura. Il tasso di rispondenza è stato pari all'89,7%.

Il 32,8% delle interviste è stato effettuato nel luogo del parto al momento della dimissione, il 57,3% presso il domicilio della puerpera e il 9,8% in altre strutture della Azienda USL (consultorio familiare e ambulatorio).

### *Caratteristiche socio-demografiche del campione*

La maggior parte delle donne si colloca nella fascia di età compresa tra i 25 e i 34 anni (67,4%) con un'età media pari a 29 anni, valore identico a quello nazionale riportato dall'ISTAT per il 1995 [23].

Prevalgono le donne coniugate (94,4%), seguono le nubili/conviventi (4,7%) e le divorziate/separate (0,9%).

Il 48,7% è costituito da primipare, il 36,5% da secondipare e il 14,8% da donne con più di due figli. I dati nazionali per il 1995 sono simili: 51,1% primipare, 36,0% secondipare e 12,9% con tre o più figli [23].

Il 18% del campione dichiara di aver già avuto uno o più aborti spontanei e il 7% una o più interruzioni volontarie di gravidanza (IVG).

Per quanto riguarda il grado di istruzione, il 10,2% delle intervistate si dichiara in possesso di licenza elementare o non possiede alcun titolo, il 42,6% ha un diploma di scuola media inferiore, il 38,6% ha un diploma di scuola media superiore e l'8,7% la laurea.

Le donne che non svolgono alcuna occupazione e le casalinghe rappresentano il 50,8% del campione, il 19,6% sono impiegate, il 13,9% operaie, il 6,8% insegnanti e il restante 8,8% sono impegnate in altre occupazioni.

Il luogo di nascita delle donne è il Sud per il 66,2%, il Centro per il 15,9% e il Nord per il 12,9%, mentre il 5,1% del campione è costituito da donne straniere.

### *Quante donne frequentano corsi di preparazione alla nascita?*

Le donne intervistate che hanno frequentato un corso di preparazione alla nascita durante l'attuale gravidanza sono risultate 2065 (23,1%), di cui 744 (36,0%) in una struttura ospedaliera, 1043 (50,5%) in consultorio familiare e 278 (13,5%) in una struttura privata.

Complessivamente il gradimento espresso dalle donne è stato molto elevato: il 52,5% del campione si dichiara molto soddisfatto, il 40,9% abbastanza soddisfatto, mentre scarsa soddisfazione è manifestata dal 6,6% delle donne. Il 96,9%, poi, consiglierebbe il corso ad un'amica.

Le due tecniche più frequentemente impiegate sono: il RAT (49,2%), di largo utilizzo presso i consultori familiari, e varie altre tecniche di training autogeno (41,8%). Seguono i corsi riferiti dalle intervistate come associazione di una parte teorico-informativa e di ginnastica (4,1%), le tecniche yoga (3,0%) e il metodo di Lamaze (1,6%).

Per quanto riguarda le ragioni della mancata partecipazione, il 26,8% delle donne riferisce di non considerare il corso un'esperienza utile, il 26,1% riporta problemi di tempo, il 18,5% la mancanza di una struttura disponibile, l'8,6% l'assenza di informazioni, il 6,0% problemi vari di salute, il 3,2% il taglio cesareo programmato, infine il 10,9% risponde di averne già frequentato uno nel corso di gravidanze precedenti. È interessante notare come la frequenza delle risposte sia diversificata nelle diverse aree geografiche del paese. Ad esempio, la percentuale di donne che riferiscono di avere avuto difficoltà a individuare strutture disponibili è pari al 14% al Nord, al 6% nel Centro e sale al 27% nel Sud. Anche per quanto riguarda la carenza di informazioni, la percentuale è molto più alta al Sud (41%), che al Centro (2%) e al Nord (3%).

Si registrano marcate differenze regionali anche nel numero di donne che frequentano i corsi. Le regioni del Nord presentano percentuali più alte, dal 40% del

Piemonte al 68% della Provincia Autonoma di Bolzano (48,5% in media); il Centro si attesta su posizioni intermedie, con una media di 39,2%; al Sud spettano le percentuali più basse, dal 6,8% della Calabria al 21% della Sardegna (13,2% in media).

Differenze territoriali si registrano, inoltre, rispetto al tipo di struttura prescelta dalle donne per frequentare il corso (Tab. 1). Le donne che scelgono una struttura pubblica (ospedale o consultorio familiare) rappresentano il 95,2% al Nord, l'86,6% al Centro e il 79,6% al Sud.

#### *Chi frequenta i corsi di preparazione alla nascita?*

La Tab. 2 riporta gli odds ratio (OR) grezzi e gli OR aggiustati in un modello di regressione logistica, con i rispettivi intervalli di confidenza al 95%, relativi alle variabili considerate: frequenza al corso (variabile dipendente), età, livello di istruzione della donna e del partner, occupazione, numero di gravidanze precedenti, regione di residenza e figura professionale che ha prevalentemente seguito la donna in gravidanza. Dal modello sono state eliminate le 654 donne che avevano frequentato un corso durante gravidanze precedenti.

Per quanto riguarda l'età, risulta che le donne di età inferiore a 25 anni e superiore a 34 anni, cioè nelle fasce

d'età più estreme e teoricamente più a rischio di esiti negativi, hanno minore probabilità di frequentare un corso di preparazione alla nascita rispetto alle donne nelle classi d'età intermedie.

L'istruzione elevata (della donna e del partner) si associa a una maggiore probabilità di partecipazione a corsi.

Anche la condizione lavorativa risulta avere un effetto: nettamente più bassa risulta la propensione delle casalinghe a frequentare i corsi rispetto a tutte le categorie di donne che lavorano al di fuori dell'ambiente domestico (in particolare rispetto a quella delle impiegate, che presenta un valore di odds ratio di circa 2).

Le primipare tendono a frequentare i corsi più delle pluripare.

Un altro aspetto considerato è quello dell'assistenza in gravidanza. E' risultato che le donne seguite da un'ostetrica o in consultorio familiare partecipano di più a questo tipo di iniziative (con valori di OR di 3,68 per l'assistenza consultoriale e di 1,90 per l'assistenza ostetrica, quest'ultimo non significativo al livello del 5%).

Infine, la variabilità regionale permette di individuare l'area omogenea delle regioni del Sud, che presentano tutte valori di OR costantemente al di sotto dell'unità: essere residente al Sud aumenta, dunque, il rischio di mancata partecipazione ai corsi.

**Tabella 1.** - Donne che hanno frequentato un corso di preparazione alla nascita, per tipologia di struttura prescelta

Regione	Totale donne che hanno frequentato un corso	In ospedale (%)	In consultorio (%)	In strutture private (%)
Piemonte	192	73,4	22,4	4,2
Valle d'Aosta	75	40,0	60,0	0,0
Lombardia	246	80,5	15,1	4,5
Bolzano	117	26,5	64,1	9,4
<b>Nord</b>	<b>630</b>	<b>63,5</b>	<b>31,7</b>	<b>4,8</b>
Toscana	228	45,6	50,0	4,4
Umbria	352	36,9	42,3	20,7
Lazio	56	16,1	80,4	3,6
<b>Centro</b>	<b>636</b>	<b>38,2</b>	<b>48,4</b>	<b>13,4</b>
Campania	39	10,3	61,5	28,2
Puglia	209	10,1	77,5	12,4
Basilicata	60	3,3	78,3	18,3
Calabria	94	23,4	51,1	25,5
Sicilia	50	52,0	20,0	28,0
Sardegna	347	7,5	70,3	22,2
<b>Sud</b>	<b>799</b>	<b>12,6</b>	<b>67,0</b>	<b>20,4</b>
<b>Totale</b>	<b>2065</b>	<b>36,0</b>	<b>50,5</b>	<b>13,5</b>

Dati mancanti: 44 (0,5%)

Tabella 2. - Variabili associate alla partecipazione ai corsi di preparazione alla nascita

Variabile	Modalità	Totale	Partecipazione ai corsi (%)	OR grezzi	OR aggiustati *
<b>Età della donna</b>	< 25	1565	15,9	1	1
	25-29	3135	25,8	1,84 (1,57-2,15)	1,49 (1,23-1,81)
	30-34	2893	26,2	1,88 (1,60-2,20)	1,65 (1,34-2,03)
	> 34	1351	18,1	1,16 (0,96-1,41)	1,16 (0,89-1,50)
<b>Titolo di studio della donna</b>	<i>nessuno/elementare</i>	905	3,5	1	1
	<i>media inferiore</i>	3814	14,9	4,78 (3,32-6,87)	2,33 (1,54-3,54)
	<i>media superiore</i>	3451	32,8	13,33 (9,30-19,1)	4,69 (3,06-7,18)
	<i>laurea</i>	777	42,3	20,03 (13,7-29,3)	7,78 (4,80-12,6)
<b>Titolo di studio del partner</b>	<i>nessuno/elementare</i>	861	4,2	1	1
	<i>media inferiore</i>	4251	17,9	5,00 (3,54-7,04)	1,97 (1,34-2,88)
	<i>media superiore</i>	2942	32,0	10,78 (7,65-15,2)	2,91 (1,97-4,30)
	<i>laurea</i>	844	36,9	13,37 (9,31-19,2)	2,86 (1,85-4,44)
<b>Occupazione</b>	<i>casalinga</i>	4530	13,9	1	1
	<i>operaia</i>	1237	18,0	1,35 (1,14-1,60)	1,26 (1,03-1,55)
	<i>impiegata</i>	1756	43,4	4,74 (4,17-5,38)	1,99 (1,69-2,36)
	<i>insegnante</i>	608	33,2	3,07 (2,55-3,71)	1,42 (1,09-1,84)
	<i>altro</i>	787	30,4	2,69 (2,27-3,21)	1,24 (0,99-1,54)
<b>Parità</b>	<i>pluripara</i>	3948	11,1	1	1
	<i>primipara</i>	4352	37,3	4,74 (4,22-5,33)	4,26 (3,68-4,93)
<b>Assistenza in gravidanza</b>	<i>ginecologo pubblico</i>	1333	17,0	1	1
	<i>ginecologo privato</i>	6685	23,4	1,49 (1,30-1,71)	1,34 (1,10-1,62)
	<i>consultorio</i>	737	32,8	2,20 (1,81-2,67)	3,68 (2,81-4,82)
	<i>ostetrica</i>	88	25,0	1,89 (1,20-2,98)	1,90 (0,99-3,69)
	<i>medico di base/nessuno</i>	103	6,8	0,32 (0,16-0,64)	0,83 (0,33-2,11)
<b>Regione di residenza</b>	<i>Piemonte</i>	484	39,7	1	1
	<i>Valle d'Aosta</i>	160	46,9	1,34 (0,94-1,92)	1,95 (1,24-3,05)
	<i>Lombardia</i>	482	51,0	1,59 (1,23-2,05)	2,32 (1,67-3,23)
	<i>Bolzano</i>	172	68,0	3,24 (2,24-4,68)	5,45 (3,42-8,70)
	<i>Toscana</i>	629	36,4	0,87 (0,68-1,11)	0,80 (0,59-1,07)
	<i>Umbria</i>	816	43,1	1,15 (0,92-1,45)	1,45 (1,09-1,92)
	<i>Lazio</i>	181	30,9	0,68 (0,47-0,98)	1,12 (0,73-1,72)
	<i>Campania</i>	328	11,9	0,21 (0,14-0,30)	0,29 (0,19-0,45)
	<i>Puglia</i>	1646	12,7	0,22 (0,18-0,28)	0,32 (0,24-0,42)
	<i>Basilicata</i>	672	8,9	0,15 (0,11-0,21)	0,17 (0,12-0,25)
	<i>Calabria</i>	1380	6,8	0,11 (0,08-0,15)	0,15 (0,11-0,21)
	<i>Sicilia</i>	332	15,1	0,27 (0,19-0,38)	0,36 (0,24-0,53)
<i>Sardegna</i>	1681	20,6	0,40 (0,32-0,49)	0,50 (0,39-0,65)	

\* odds ratios (OR) stimati in un modello di regressione logistica.

*Corsi di preparazione alla nascita  
e utilizzo di procedure in travaglio*

Delle procedure eseguite in travaglio e al parto, la tricotomia (rasatura del pube) è stata praticata all'89% delle donne (*tricotomia totale* nel 59% dei casi, *parziale* nel 31%) e il clistere al 60%.

L'episiotomia è stata effettuata nel 67% dei parti spontanei.

Le donne che hanno frequentato corsi di preparazione alla nascita presentano percentuali più basse di esecuzione della tricotomia (84,3%) e del clistere (55,4%), mentre non si evidenziano differenze significative rispetto alla pratica episiotomica.

La Tab. 3 riporta i due modelli di regressione logistica, costruiti rispetto alla mancata effettuazione di tricotomia e di clistere. Il corso di preparazione alla nascita

frequentato in consultorio o in altra struttura pubblica o in una precedente gravidanza risulta essere protettivo rispetto alla pratica della tricotomia e del clistere, mentre quello seguito presso una struttura privata non ha alcun effetto.

L'età materna non sembra avere effetto, anche se i valori di OR crescenti suggeriscono la presenza di un debole trend.

Il titolo di studio elevato della donna si associa a minor rischio di tricotomia (OR pari a 0,71 e 0,63, rispettivamente per i livelli di istruzione medio e alto) ma non di clistere.

Essere alla prima gravidanza e partorire al Sud sono condizioni di rischio rispetto ad entrambe le procedure considerate, mentre partorire in una struttura privata ha effetti opposti, di rischio per la tricotomia (OR = 1,56) e protettivo per il clistere (OR = 0,65).

**Tabella 3.** - Variabili associate all'effettuazione della tricotomia e del clistere in travaglio, modelli di regressione logistica\*

Variabile	Modalità	Tricotomia		Clistere	
		OR* *	IC 95%	OR* *	IC 95%
<b>Corso di preparazione alla nascita</b>	<i>no</i>	1		1	
	<i>sì, in consultorio</i>	0,69	0,55-0,88	0,84	0,71-0,99
	<i>sì, in altra struttura pubblica</i>	0,37	0,29-0,47	0,80	0,66-0,97
	<i>sì, in una struttura privata</i>	1,04	0,65-1,67	0,61	0,45-0,82
	<i>sì, in una precedente gravidanza</i>	0,51	0,39-0,65	0,83	0,68-1,02
<b>Età della donna</b>	<i>&lt; 25</i>	1		1	
	<i>25-34</i>	1,12	0,89-1,41	1,06	0,92-1,22
	<i>&gt; 34</i>	1,19	0,88-1,59	1,08	0,88-1,32
<b>Parità</b>	<i>pluripare</i>	1		1	
	<i>primipare</i>	1,43	1,19-1,69	1,49	1,33-1,69
<b>Istruzione della donna</b>	<i>bassa</i>	1		1	
	<i>media</i>	0,71	0,51-0,99	1,05	0,88-1,25
	<i>alta</i>	0,63	0,44-0,88	0,94	0,78-1,15
<b>Struttura dove è avvenuto il parto</b>	<i>pubblica/ accreditata</i>	1		1	
	<i>privata</i>	1,56	0,76-3,23	0,65	0,4-0,94
<b>Area geografica di residenza</b>	<i>centro-nord</i>	1		1	
	<i>sud</i>	1,92	1,61-2,27	1,64	1,47-1,85

\* sono state incluse nel modello solo le donne che hanno partorito per via vaginale; \* *odds ratio* (OR) aggiustati per le variabili elencate nel modello.

### Corsi di preparazione alla nascita e taglio cesareo

La percentuale di donne che partoriscono con taglio cesareo è risultata pari al 25,5%, con oscillazioni che vanno dal 25,2% delle strutture pubbliche e accreditate al 41,8% delle cliniche private. I dati concordano con le rilevazioni dell'ISTAT che, per il 1995, riportano il 26,1% di cesarei a livello nazionale [23].

Vi è anche estrema variabilità territoriale, con differenze tra Sud (27,8%), Centro (19,3%) e Nord (22,6%): la regione con il più elevato tasso di cesarei è risultata la Campania con il 39,6%, seguita dalla Sicilia con il 36,5% e dalla Basilicata con il 35,1%; percentuali decisamente inferiori alla media sono state registrate a Bolzano (12,2%), in Valle d'Aosta (18,1%) e in Toscana (15,1%). Questi valori sono simili a quelli riportati dall'ISTAT [23].

Tra i motivi di ricorso al cesareo, le indicazioni più frequentemente riportate dalle donne sono rappresentate dalla sofferenza fetale acuta (25,8%) e dalla malposizione del bambino (20,8%); altre cause ricorrenti sono il pregresso cesareo (18,0%), la sofferenza della madre (9,8%), la sproporzione feto-pelvica (7,2%).

Il modello di regressione logistica riportato nella Tab. 4 mostra l'effetto indipendente delle variabili che sono risultate associate al rischio di partorire con taglio cesareo. Dal modello sono state escluse le donne che avevano già avuto un taglio cesareo in passato, essendo questo, nel nostro paese, un fattore determinante di ricorso al cesareo.

Le donne che hanno partecipato a un corso di preparazione alla nascita presentano un rischio di cesareo significativamente ridotto. Tale effetto sembra essere più marcato per quelle donne che hanno frequentato i corsi in consultorio (OR = 0,60).

Sono risultate a minor rischio di cesareo anche le donne seguite in gravidanza presso un consultorio familiare o da un'ostetrica (valori di OR pari a 0,81 e 0,51 rispettivamente, entrambi ai limiti della significatività statistica al livello del 5%).

Fattori di rischio sono l'età materna, essere alla prima gravidanza e partorire in una casa di cura privata.

Inoltre il diabete, l'ipertensione, la minaccia di parto pretermine e l'insufficienza placentare, diagnosticate durante la gravidanza (indicate in tabella come "patologie insorte in gravidanza"), e la presenza di alcune condizioni morbose (infertilità, sieropositività HIV, amputazione del

**Tabella 4.** - Variabili associate al taglio cesareo, modello di regressione logistica\*

Variabile	Modalità	OR* *	IC 95%
<b>Corso di preparazione alla nascita</b>	<i>no</i>	1	
	<i>sì, in consultorio</i>	0,60	0,50-0,72
	<i>sì, in altra struttura pubblica</i>	0,78	0,64-0,96
	<i>sì, in una struttura privata</i>	0,86	0,64-1,15
	<i>sì, in una precedente gravidanza</i>	0,75	0,58-0,97
<b>Età materna</b>	<i>(incremento di rischio per anno)</i>	1,06	1,05-1,07
<b>Parità</b>	<i>pluripare</i>	1	
	<i>primipare</i>	2,42	2,13-2,75
<b>Assistenza in gravidanza</b>	<i>ginecologo</i>	1	
	<i>consultorio familiare</i>	0,81	0,65-1,01
	<i>ostetrica</i>	0,51	0,26-1,00
<b>Patologie insorte in gravidanza* * *</b>	<i>no</i>	1	
	<i>sì</i>	1,34	1,17-1,54
<b>Struttura dove è avvenuto il parto</b>	<i>pubblica/convenzionata</i>	1	
	<i>privata</i>	1,93	1,54-4,00
<b>Patologie preesistenti la gravidanza* * * *</b>	<i>no</i>	1	
	<i>sì</i>	2,48	1,21-1,82
<b>Area geografica di residenza</b>	<i>centro-nord</i>	1	
	<i>sud</i>	1,47	1,31-1,66

\* sono state escluse dal modello le donne che avevano avuto un precedente taglio cesareo; \* *odds ratio* (OR) aggiustati per le variabili elencate nel modello; \* \* \* donne con: diabete, ipertensione, minaccia di parto pretermine e insufficienza placentare (patologie che potrebbero rappresentare un'indicazione al taglio cesareo); \* \* \* \* donne con: infertilità, sieropositività HIV, amputazione del collo dell'utero, ipertensione, diabete e miopia grave.

collo dell'utero, ipertensione, diabete e miopia grave) preesistenti la gestazione tendono ad aumentare significativamente il ricorso al cesareo.

Infine, si conferma la maggiore tendenza alla suddetta pratica nelle regioni del Sud Italia (OR = 1,47).

*Corsi di preparazione alla nascita e mancato allattamento al seno durante il ricovero in ospedale*

Il 93,1% delle donne intervistate al momento del parto pensava di allattare il proprio bambino al seno e il 91,9% ha effettivamente allattato durante il ricovero.

Delle donne che hanno allattato al seno, solo il 66,6% ha potuto allattare per la prima volta entro poche ore dal parto, il 24,1% dopo un giorno e il 9,3% dopo 2 o più.

Le donne che hanno frequentato un corso di preparazione alla nascita presentano una percentuale più bassa di mancato allattamento al seno durante il ricovero in ospedale: 3,7% rispetto a 9,0%.

Il modello di regressione logistica presentato nella Tab. 5 mostra l'effetto del corso e di altre variabili potenzialmente confondenti sul rischio di non allattare al seno durante il ricovero.

La partecipazione ai corsi di preparazione alla nascita dei consultori o di strutture private risulta avere un maggiore effetto protettivo (OR = 0,45, IC 95% 0,30-0,67).

L'età materna e la parità non sembrano avere effetto mentre l'istruzione gioca un ruolo protettivo rispetto al mancato allattamento al seno.

**Tabella 5.** - Variabili associate al mancato allattamento al seno durante il ricovero in ospedale, modello di regressione logistica

Variabile	Modalità	OR*	IC 95%
<b>Corso di preparazione alla nascita</b>	<i>no</i>	1	
	<i>si, in consultorio</i>	0,45	0,30-0,67
	<i>si, in altra struttura pubblica</i>	0,83	0,56-1,23
	<i>si, in una struttura privata</i>	0,46	0,23-0,92
<b>Età della donna</b>	<i>&lt; 25</i>	1	
	<i>25-29</i>	0,96	0,75-1,22
	<i>30-34</i>	1,07	0,83-1,39
	<i>&gt; 34</i>	1,30	0,96-1,75
<b>Parità</b>	<i>pluripare</i>	1	
	<i>primipare</i>	1,10	0,91-1,33
<b>Istruzione della donna</b>	<i>bassa</i>	1	
	<i>media</i>	0,51	0,41-0,64
	<i>alta</i>	0,38	0,29-0,49
<b>Struttura dove è avvenuto il parto</b>	<i>pubblica</i>	1	
	<i>accreditata</i>	1,78	1,35-2,34
	<i>privata</i>	2,42	1,62-3,62
<b>Complicanze materne dopo il parto</b>	<i>no</i>	1	
	<i>si</i>	1,32	1,04-1,67
<b>Complicanze del bambino dopo il parto</b>	<i>no</i>	1	
	<i>si</i>	4,72	3,86-5,77
<b>Tipo di parto</b>	<i>spontaneo</i>	1	
	<i>cesareo</i>	1,92	1,62-2,28
<b>Area geografica di residenza</b>	<i>centro-nord</i>	1	
	<i>sud</i>	1,79	1,49-2,15

\*odds ratio aggiustati per le variabili elencate nel modello.

Sono fattori di rischio la presenza di complicazioni materne e neonatali al parto e nel *post partum*, il taglio cesareo, aver partorito al Sud e in strutture ospedaliere accreditate o private.

*Corsi di preparazione alla nascita e conoscenze su allattamento e contraccezione in puerperio*

Il 40,0% del campione riferisce di non aver avuto informazioni sulla contraccezione in puerperio.

L'11,4% delle intervistate non era a conoscenza del fatto che una donna possa rimanere incinta durante il periodo dell'allattamento al seno.

Rispetto al tempo in cui sarebbe opportuno iniziare l'allattamento al seno, ha risposto: alla nascita il 76,8%, dopo 24 ore il 14,0%, con la montata latte della terza giornata il 4,1% e non so il 5,1%.

Le donne che hanno frequentato il corso di preparazione alla nascita mostrano di avere un più alto livello di conoscenza. Rispetto alle informazioni sulla contraccezione in puerperio, la percentuale di risposte negative scende al 23,0%; inoltre, sulla conoscenza della possibilità di rimanere incinta durante l'allattamento, risponde negativamente il 5% delle intervistate. Infine, sui tempi d'inizio dell'allattamento al seno, oltre il 95% è per iniziare subito o al massimo dopo 24 ore.

La Tab. 6 riporta un modello di regressione logistica riguardante la conoscenza rispetto ai temi suddetti. Alle donne è stato attribuito un punteggio in base alle risposte date e successivamente si è proceduto a dicotomizzare la variabile *score*, assegnando valore 1 a coloro che non avevano risposto correttamente ad almeno 2 risposte su 3, 0 alle altre.

Risulta che le donne che hanno frequentato un corso in una struttura pubblica o in consultorio tendono ad avere un livello di conoscenza migliore (OR pari a 0,56 e 0,31 rispettivamente).

L'istruzione e l'occupazione extra-domestica migliorano il grado di conoscenza, mentre essere alla prima gravidanza e partorire a Sud lo peggiorano.

Infine, per quanto riguarda l'età materna, le fasce più estreme sembrano avere un rischio più alto di non conoscere.

*Corsi di preparazione alla nascita e soddisfazione della donna rispetto all'esperienza del parto*

Il 22,7% delle intervistate ha espresso insoddisfazione per com'è andato il parto; tra le donne che hanno partorito per via vaginale, la percentuale si attesta intorno al 15%, per quelle sottoposte al taglio cesareo sale al 42,5%.

**Tabella 6.** - Variabili associate al basso grado di conoscenza sui temi della contraccezione in puerperio e dell'allattamento al seno, modello di regressione logistica

Variabile	Modalità	OR*	IC 95%
<b>Corso di preparazione alla nascita</b>	<i>no</i>	1	
	<i>sì, in consultorio</i>	0,31	0,23-0,42
	<i>sì, in altra struttura pubblica</i>	0,56	0,41-0,76
	<i>sì, in una struttura privata</i>	0,70	0,45-1,09
	<i>sì, in una precedente gravidanza</i>	0,84	0,63-1,13
<b>Età della donna</b>	<i>&lt; 25</i>	1	
	<i>25-29</i>	0,81	0,69-0,96
	<i>30-34</i>	0,75	0,63-0,91
	<i>&gt; 34</i>	0,86	0,69-1,08
<b>Istruzione della donna</b>	<i>bassa</i>	1	
	<i>media</i>	0,50	0,43-0,60
	<i>alta</i>	0,27	0,22-0,34
<b>Parità</b>	<i>pluripare</i>	1	
	<i>primipare</i>	1,29	1,12-1,48
<b>Occupazione</b>	<i>casalinga</i>	1	
	<i>lavoratrice</i>	0,81	0,71-0,92
<b>Area geografica di residenza</b>	<i>centro-nord</i>	1	
	<i>sud</i>	1,85	1,62-2,11

\**odds ratio* aggiustati per le variabili elencate nel modello.

Il giudizio negativo espresso da chi ha frequentato un corso di preparazione alla nascita non è molto diverso da quello delle altre donne, nel caso in cui il parto sia avvenuto per via vaginale (13,0% rispetto a 15,9%); in caso di cesareo, invece, aver frequentato un corso aumenta sensibilmente il rischio di insoddisfazione (52,1% rispetto a 40,4%).

Un ulteriore dato riguarda la possibilità di utilizzare, al momento del travaglio e del parto, le tecniche apprese durante il corso di preparazione alla nascita: è risultato che il 19,6% delle donne che avevano frequentato un corso, non era poi in condizione di mettere in pratica quanto appreso precedentemente, per mancanza di disponibilità da parte del personale sanitario.

Il modello di regressione logistica presentato in Tab. 7 analizza gli effetti di alcune variabili di interesse sul giudizio di insoddisfazione. L'analisi è stata condotta su 6455 donne che hanno partorito spontaneamente.

Le donne che hanno partecipato ai corsi di preparazione alla nascita sono a minor rischio di esprimere insoddisfazione se hanno potuto utilizzare quanto

appreso (OR = 0,72) e a maggior rischio se tale possibilità è stata loro negata (OR = 1,87) rispetto alle donne che non hanno partecipato.

L'effetto dell'età è protettivo, con un decremento del rischio pari a circa l'1% per anno.

La possibilità di scegliere in quale struttura partorire e secondo quali modalità (sala parto tradizionale, parto naturale o parto in acqua), riduce il rischio di insoddisfazione, mentre la presenza di complicanze al momento del parto o del *post partum* l'aumenta.

Avere avuto una persona di fiducia accanto a sé al momento del travaglio o non averla avuta quando non la si desiderava migliora il giudizio delle donne sull'esperienza del parto.

Tra le procedure utilizzate in travaglio e al parto, l'episiotomia è l'unica che modifica significativamente in negativo il giudizio di soddisfazione (OR = 1,67).

Altre variabili considerate nel modello sono state il titolo di studio, il numero di gravidanze precedenti e l'area geografica di residenza, senza che siano state evidenziate associazioni statisticamente significative al livello del 5%.

**Tabella 7.** - Variabili associate al giudizio di insoddisfazione delle donne rispetto all'esperienza del parto, modello di regressione logistica

Variabile	Modalità	OR*	IC 95%
<b>Corso di preparazione alla nascita</b>	<i>non frequentato</i>	1	
	<i>non utilizzato</i>	1,87	1,43-2,44
	<i>utilizzato</i>	0,72	0,58-0,89
<b>Età materna</b>	<i>(incremento di rischio per anno)</i>	0,99	0,97-1,00
<b>Istruzione della donna</b>	<i>bassa</i>	1	
	<i>media</i>	0,98	0,77-1,25
	<i>alta</i>	0,86	0,65-1,12
<b>Parità</b>	<i>pluripare</i>	1	
	<i>primipare</i>	0,97	0,82-1,14
<b>Complicanze materne dopo il parto</b>	<i>no</i>	1	
	<i>sì</i>	2,52	2,07-3,07
<b>Scelta delle modalità del parto</b>	<i>non consentita</i>	1	
	<i>consentita</i>	0,65	0,54-0,79
<b>Struttura dove è avvenuto il parto</b>	<i>desiderata</i>	1	
	<i>non desiderata</i>	1,44	1,17-1,78
<b>Presenza di una persona di fiducia durante il travaglio</b>	<i>come desiderava</i>	1	
	<i>non come desiderava</i>	1,39	1,18-1,62
<b>Episiotomia</b>	<i>no</i>	1	
	<i>sì</i>	1,67	1,41-1,99
<b>Area geografica di residenza</b>	<i>centro-nord</i>	1	
	<i>sud</i>	1,06	0,91-1,24

\*odds ratio aggiustati per le variabili elencate nel modello.

## Discussione

La domanda se il corso di preparazione alla nascita sia uno *strumento* efficace di prevenzione degli esiti negativi per la salute della donna e del feto non trova risposte esaurienti in letteratura. Abbiamo già avuto modo di sottolineare come la questione sia dibattuta e di non facile soluzione per la difficoltà di progettare studi *ad hoc* e, soprattutto, per la natura intrinsecamente complessa degli esiti.

Il presente lavoro intende offrire un contributo al dibattito in corso.

Dai risultati fin qui presentati sembra emergere con forza un effetto positivo del corso di preparazione alla nascita rispetto ai diversi esiti di salute considerati.

Ci sembra doveroso, in apertura di discussione, evidenziare i limiti del nostro studio. In particolare, siamo consapevoli del fatto che, nel nostro paese, le donne che decidono di seguire i corsi di preparazione alla nascita rappresentano una categoria di partorienti fortemente selezionata e già orientata in partenza verso la demedicalizzazione della gravidanza, il parto naturale e l'allattamento al seno. In tal caso, alcuni esiti considerati potrebbero essere stati condizionati più da pratiche e atteggiamenti consolidati *a priori*, che da comportamenti indotti dal corso. Inoltre, la scelta delle donne è condizionata dal tipo e dalla qualità dei servizi che si offrono sul territorio. Il ricorso così frequente a strutture private, che si registra nel Meridione (ad esempio, in Sicilia e in Campania quasi il 30%), appare come dato sospetto, che potrebbe rilevare condizioni di inadempienza del servizio pubblico e/o problemi generici di accessibilità. Da ciò potrebbe dipendere anche la bassa percentuale di donne che frequentano corsi di preparazione al parto nel Sud.

Questo possibile bias ci suggerisce cautela nell'interpretazione dei risultati in senso causale.

Certo la realizzazione di trial randomizzati eviterebbe i problemi di selezione ma creerebbe comunque non poche difficoltà in termini di generalizzazione dei risultati: a partire dall'efficacia provata di un solo metodo non è possibile concludere sull'efficacia dei corsi di preparazione alla nascita in generale. Peraltro, uno studio come il nostro ha il vantaggio di essere più vicino alla situazione reale rispetto ai trials condotti secondo criteri rigorosamente scientifici e può essere di qualche utilità dal punto di vista delle valutazioni di "efficacia pratica".

Una prima considerazione sui risultati riguarda le conoscenze e i comportamenti delle donne sui temi dell'allattamento e della contraccezione in puerperio.

Secondo i dati dell'ISTAT del 1994, in Italia il 70,3% delle donne con bambini con meno di 5 anni aveva allattato il proprio figlio al seno, di cui il 29,4% per più di 6 mesi [24].

A conferma della buona attitudine delle donne, risulta dalla nostra indagine che al momento del parto il 93%

del campione pensava di allattare il proprio bambino esclusivamente al seno e il 92% ha effettivamente allattato durante il ricovero. Inoltre, il 77% delle intervistate ritiene che l'allattamento dovrebbe essere iniziato alla nascita.

A fronte di un atteggiamento così fortemente positivo da parte delle donne, si registra frequentemente un inizio tardivo dell'allattamento, probabilmente per problemi di organizzazione e impedimenti logistici a carico delle strutture sanitarie. Delle donne che hanno allattato al seno, solo il 66% ha potuto allattare per la prima volta entro poche ore dal parto, mentre il restante 34% dopo un giorno o più. Questo accade nonostante l'inizio precoce sia considerato un fattore protettivo per la riuscita dell'allattamento materno prolungato [25].

Partecipare ai corsi di preparazione alla nascita risulta un fattore favorente l'allattamento al seno. Oltretutto, le donne che partecipano ai corsi dimostrano di avere migliore cognizione anche sui tempi di inizio dell'allattamento, visto che oltre il 95% è per cominciare precocemente (subito o al massimo dopo 24 ore).

Il buon livello di conoscenze dimostrato dalle donne che frequentano corsi di preparazione alla nascita, evidenziato anche rispetto ai temi della contraccezione in puerperio, si rileva in modo sintetico attraverso l'analisi dei punteggi presentata nella Tab. 6.

Una seconda considerazione riguarda il ruolo del corso come fattore protettivo rispetto alla crescente medicalizzazione dell'esperienza della gravidanza e del parto.

L'idea sottostante è che le donne che dispongono di migliori informazioni sulla fisiologia della gravidanza e del parto e che hanno sviluppato maggiore consapevolezza rispetto alla propria esperienza di maternità sono anche in grado di negoziare un ruolo attivo rispetto ai processi decisionali del medico e di riappropriarsi della propria *competenza* biologica [26].

Ad esempio, rispetto alla pratica del taglio cesareo e di procedure quali il clistere e la tricotomia, la cui esecuzione di routine viene definita come *ingiustificata* dalle raccomandazioni della World Health Organization [27, 28], sembra che il corso di preparazione alla nascita, a parità di altre condizioni determinanti, abbia un effetto protettivo.

A proposito del taglio cesareo, si osserva come il ricorso a tale pratica sia in consistente aumento nel nostro paese: si è passati dall'11,2% del 1980 al 26,1% del 1995 [23, 29].

La frequenza attuale di cesarei, che ha portato l'Italia ad occupare il primo posto tra i paesi europei [30], supera abbondantemente quella soglia del 10-15% che, sempre secondo le raccomandazioni della WHO, garantisce il massimo beneficio complessivo per la madre e per il feto [27].

Benché di rilevanza certamente minore rispetto al problema dei cesarei, anche la questione del clistere e della tricotomia, ancora oggi largamente utilizzati nel

nostro paese, costituisce un'ulteriore conferma di come nell'assistenza ostetrica permangano pratiche e comportamenti diagnostico-terapeutici fondati su insegnamenti tradizionali o su ipotesi non convalidate più che sulle evidenze scientifiche.

Il problema dei cesarei, in particolare, ripropone in termini più pressanti la questione della maternità medicalizzata [31]. Le donne si sottopongono a un'assistenza medica *ipertecnologica*, in nome di una presunta eliminazione del rischio. Ma il ricorso eccessivo alla pratica medica rischia di assumere il significato deteriore di delega totale al medico di ogni capacità di decisione e di controllo [26].

Oltretutto, l'esclusione delle donne dai processi decisionali può essere all'origine di quel pericoloso circolo vizioso per cui la spinta alla medicalizzazione trova sostegno e giustificazione nelle ragioni di tutela medico-legale. Accade che le donne non adeguatamente informate e al di fuori di una relazione interattiva con il medico siano meno disposte ad accettare un fallimento e, qualora l'esito non corrisponda alle aspettative, ricorrano con sempre maggiore frequenza al magistrato. L'ostetricia assume, allora, le caratteristiche di una pratica difensiva: per esempio, l'aumento degli episodi di "malpratica medica" è stato indicato come la ragione principale dell'incremento di tagli cesarei negli USA, in questi ultimi anni [30].

La maggiore consapevolezza della donna e il recupero del suo ruolo di soggetto attivo nella gestione delle fasi salienti dell'assistenza alla gravidanza e al parto sono condizioni essenziali per una pratica ostetrica meno invasiva e più attenta alle reali esigenze di salute della donna e del bambino.

Una terza considerazione riguarda la soddisfazione espressa dalle donne rispetto all'esperienza del parto. L'accento viene posto soprattutto sulla possibilità che viene data alle donne di utilizzare proficuamente le tecniche apprese durante i corsi di preparazione alla nascita. In particolare, un aspetto ci sembra interessante sottolineare: quello riguardante l'insoddisfazione espressa dalle donne che, a causa dell'indisponibilità degli operatori, non avevano potuto avvalersi di quanto precedentemente appreso. Questo dato si presta a una duplice interpretazione: da una parte, emerge un possibile *effetto collaterale* del corso, che crea grandi aspettative e finisce così per esporre le donne a disillusioni altrettanto grandi [21]; d'altra parte, questo dato ci sembra possa essere letto come una conferma dell'effetto dei corsi in termini di "empowerment" delle donne, di accrescimento della loro consapevolezza e della loro capacità di reazione, anche di fronte a situazioni di malpratica medica e di cattiva assistenza.

A tale riguardo è interessante osservare che la partecipazione ai corsi di preparazione alla nascita organizzati dai consultori familiari pubblici sia associata significativamente a migliori risultati, tenendo conto che

è ragionevole pensare che, viste le difficoltà di collegamento tra servizi territoriali e centri nascita, bias di selezione siano maggiormente presenti per le frequentanti i corsi privati o quelli organizzati presso gli ospedali. Ciò potrebbe stare a significare una maggiore capacità dei consultori familiari di svolgere attività più efficaci in una visione olistica e non medicalizzata della salute.

## Conclusioni

In Italia, sono state condotte fino ad oggi poche indagini volte a valutare il tipo di assistenza alle donne in gravidanza e al parto, sia in termini quantitativi che qualitativi. Le uniche informazioni disponibili a livello nazionale riguardano alcuni aspetti demografici ed epidemiologici, desumibili dalle statistiche correnti e dai pochi studi effettuati.

Tra gli aspetti maggiormente caratteristici della realtà italiana, vi sono il forte ricorso all'assistenza privata (legato all'inadeguatezza delle strutture pubbliche, in modo particolare al Sud), l'elevato numero di tagli cesarei, la progressiva medicalizzazione dell'evento nascita, l'estrema parcellizzazione dei punti nascita [22, 32-34].

All'interno di questo quadro si collocano i corsi di preparazione alla nascita, come straordinaria opportunità o scommessa mancata. In particolare, la questione aperta sulle evidenze di efficacia rischia di aprire un falso dibattito, perché le questioni rilevanti in realtà sono altre.

La gravidanza e il parto sono, nella stragrande maggioranza dei casi, eventi fisiologici: perciò, interventi semplici, di educazione alla salute e di supporto medico-assistenziale, sono generalmente sufficienti a garantire un efficace controllo dello stato di salute della donna e del feto.

La realtà è però diversa, nel senso che nella pratica clinica e assistenziale, non solo in Italia ma anche in molti altri paesi a economia sviluppata, si registra un progressivo aumento della frequenza di procedure diagnostiche e terapeutiche complesse e/o invasive la cui efficacia non è basata su evidenze scientifiche, e che spesso non trovano giustificazione in termini di indicazioni mediche [7, 27, 31, 35-38].

Dai risultati di questo studio sembra che i corsi di preparazione alla nascita, determinando un maggiore *empowerment* delle donne, possano costituire un argine a questo processo di medicalizzazione dell'esperienza della maternità. Infatti, una donna informata, capace di scegliere, potenziata dalla consapevolezza delle sue competenze è una donna che incorre meno in interventi ostetrici, ha meno bisogno di assistenza sanitaria, costa meno allo Stato e alla comunità, ma, soprattutto, è una donna più soddisfatta della sua esperienza di maternità.

Sarebbe, pertanto, necessario organizzare l'offerta attiva di corsi di preparazione alla nascita a tutte le donne partorienti, operando eventualmente una selezione secondo criteri di rischio (in particolare le condizioni socio-economiche), e valutare gli effetti osservando l'evoluzione degli indicatori di salute a breve, medio e lungo termine.

Tale proposta, peraltro, è in linea con quanto riportato nel Progetto obiettivo materno-infantile previsto dal Piano sanitario nazionale per il triennio 1998-2000. Nel documento, infatti, si fa espresso riferimento alla necessità di offrire attivamente corsi di preparazione al parto e alla nascita, con particolare riferimento alla promozione dell'allattamento al seno e agli obiettivi di umanizzazione dell'intero percorso nascita; e si individua nei consultori familiari il luogo, per così dire, naturale in cui collocare i programmi e gli interventi di tutela e di promozione della salute globalmente intesa.

#### Ringraziamenti

Si ringrazia Sandra Salinetti per la cura redazionale del manoscritto.

Ricevuto l'8 agosto 2000.

Accettato il 20 novembre 2000.

#### BIBLIOGRAFIA

1. READ, G.D. 1933. *Natural Childbirth*. W. Heinemann, London.
2. BRADLEY, R. 1965. *Husband-coached childbirth*. Harper & Row, New York.
3. GAMPER, M. 1971. *Preparation for the heir-minded*. Sheffield Press, Hammond, (Indiana).
4. VELVOVSKY, I., PLATNOV, K., PLOTICHER, V. & SHUGOM, E. 1960. *Painless childbirth through psychoprophylaxis*. Foreign Languages Publishing House, Moscow.
5. LAMAZE, F. 1984. *Painless childbirth: the Lamaze method*. Contemporary Books, Chicago. (ristampa dell'edizione del 1958).
6. SCHULTZ, J.H. & LUTHE, W. 1959. *Autogenic training*. Grune & Stratton, New York.
7. CHARLES, A.G., NORR, K.L., BLOCK, C.R., MEYERING, S. & MEYERS, E. 1978. Obstetric and psychological effects of psychoprophylactic preparation for childbirth. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **131**(1): 44-52.
8. COPSTICK, S., HAYES, R.W., TAYLOR, K.E. & MORRIS, N.F. 1985. A test of a common assumption regarding the use of antenatal training during labour. *J. Psychosom. Res.* **29**(2): 215-218.
9. BRANT, H.A. 1962. Childbirth with preparation and support in labour: an assessment. *N. Z. Med. J.* **61**(356):211-219.
10. HENNEBORN, W.J. & COGAN, R. 1975. The effect of husband participation on reported pain and probability of medication during labour and birth. *J. Psychosom. Res.* **19**: 215-222.
11. THOMS, H. & KARLOVSKY, E. 1954. Two thousand deliveries under a training for childbirth programme. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **68**: 279-284.
12. MILLER, H.L. 1961. Education for childbirth. *Obstet. Gynecol.* **17**: 120-123.
13. YAHIA, C. & ULIN, P.R. 1965. Preliminary experience with a psychophysical program for childbirth. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **93**: 942-949.
14. ENKIN, M.W., SMITH, S.L., DERMER, S.W. & EMMETT, J.O. 1972. An adequately controlled study of the effectiveness of PPM training. In: *Psychosomatic medicine in obstetrics and gynecology*. N. Morris (Ed.). Karger, Basel.
15. HUGHEY, M.J., McELIN, T.W. & YOUNG, T. 1978. Maternal and fetal outcome of Lamaze-prepared patients. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **51**(6): 643-647.
16. RINGROSE, C.A.D. 1976. Lamaze preparation for childbirth. *N. Engl. J. Med.* **295**: 453.
17. PATTON, L.L., ENGLISH, E.C. & HAMBLETON, J.D. 1985. Childbirth preparation and outcomes of labour and delivery in primiparous women. *J. Family Practice* **20**(4): 375-378.
18. SCOTT, J.R. & ROSE, N.B. 1976. Effects of psychoprophylaxis (Lamaze preparation) on labor and delivery in primiparas. *N. Engl. J. Med.* **294**(22): 1205-1207.
19. NORR, K.L., BLOCK, C.R., CHARLES, A., MEYERING, S. & MEYERS, E. 1977. Explaining pain and enjoyment in childbirth. *J. Health Soc. Behav.* **18**(3): 260-275.
20. KONDAS, O. & SCETNICKA, B. 1972. Systematic desensitization as a method of preparation for childbirth. *J. Behav. Ther. Exp. Psychiatry* **3**(1):51-54.
21. SANDELOWSKI, M. 1984. Expectations for childbirth versus actual experiences: the gap widens. *Matern. Child Nurs. J.* **9**: 237-239.
22. DONATI, S., SPINELLI, A., GRANDOLFO, M.E., BAGLIO, G., ANDREOZZI, S., PEDICONI, M. & SALINETTI, S. 1999. L'assistenza in gravidanza, al parto e durante il puerperio in Italia. *Ann. Ist. Super. Sanità* **35**(2): 289-296.
23. ISTITUTO NAZIONALE DI STATISTICA. 1998. *Nascita. Caratteristiche demografiche e sociali. Anno 1995. Annuario 4*. ISTAT, Roma.
24. ISTITUTO NAZIONALE DI STATISTICA. 1996. *Stili di vita e condizioni di salute. Indagini multiscopo sulle famiglie. Anni 1993-1994. Argomenti 2*. ISTAT, Roma.
25. CHALMERS, I., ENKIN, M. & KEIRSE, M.J.N.C. 1989. *Effective care in pregnancy and childbirth*. Oxford University Press, Oxford.
26. DUBINI, V., FATTORINI, G. & GORI, G. 1996. L'assistenza alla gravidanza: protocolli ed orientamenti in Italia. *Epidemiol. Prev.* **20**: 63-65.
27. WORLD HEALTH ORGANIZATION. 1985. Appropriate technology for birth. *Lancet* **2**: 436-437.
28. WORLD HEALTH ORGANIZATION. 1999. *Care in normal birth: a practical guide*. Report of a technical working group. WHO, Geneva. (WHO/FRH/MSM/96.24).
29. ISTITUTO NAZIONALE DI STATISTICA. 1980. *Annuario di statistiche demografiche*. ISTAT, Roma.

30. SIGNORELLI, C. 1996. L'incremento dei tagli cesarei in Italia: un problema ostetrico e di sanità pubblica. *Agenzia Sanitaria Italiana* **30**: 10-11.
31. LIVI, C., DUBINI, V. & TORRICELLI, F. 1993. Maternità medicalizzata. In: *La salute degli italiani 1993*. La Nuova Italia Scientifica, Roma. p. 51-74.
32. GORI, G., STABILE, T., SCANDELLARI *et al.* 1991. Confronto fra due indagini condotte negli ospedali italiani nel 1987 e nel 1990 riguardo ai livelli di applicazione delle raccomandazioni OMS sulla nascita. In: *Per una ecologia della nascita. Atti del Convegno*. Pordenone, 1991. S. Biscontin & A. Rigetti (Eds). p. 77-104.
33. DILALLO, D. 1996. L'assistenza alla gravidanza: una valutazione epidemiologica. *Epidemiol. Prev.* **20**: 60-62.
34. DI RENZO, G., MANDOLESI, F., MINELLI, L. & CLERICI, G. 1996. Nascere in Italia. *Epidemiol. Prev.* **20**: 94-95.
35. TERZIAN, E. & REGALIA, A. 1992. Né arte né scienza: stereotipi ed ambiguità dei modelli di assistenza ostetrica. In: *Come sapere il parto*. M. Sbisà (Ed.). Rosenberg & Sellier, Torino. p. 81-116.
36. GRIMES, D.A. 1993. Technology follies. The uncritical acceptance of medical innovation. *JAMA* **269**: 3030-3032.
37. DILALLO, D. & BERTOLINI, R. 1994. L'efficacia in ostetricia. *Epidemiol. Prev.* **18**: 86-93.
38. BASEVI, V., CERRONE, L. & GORI, G. 1994. Resistenze al cambiamento delle procedure mediche in ostetricia. Ruolo dei media e medicina di comunità. *Epidemiol. Prev.* **18**: 194-199.

## Immigration and health: the Italian National Focal Point experience

*Italian National Focal Point (NFP)  
of the AIDS & Mobility Project<sup>(\*)</sup>*

**Summary.** - This report is a description of the situation of migrant populations in Italy. It was written by a committed team of experts from public institutions, non-governmental organisations (NGO) and volunteer associations that for three years have been part of the Italian National Focal Point (NFP) within the European Project "AIDS & Mobility", which is being co-ordinated by the Netherlands Institute for Health Promotion and Disease Prevention (the Netherlands) and financed by the European Commission DG/V. This year the Italian National Focal Point, co-ordinated by the Telefono Verde AIDS of the Istituto Superiore di Sanità, has produced a second report (the first one was published in 1998) on health issues related to migrant populations. Besides providing an updated picture on the presence of foreigners in Italy, such report illustrates the present legislative situation within the sanitary area and some interventions regarding prevention, treatment and rehabilitation provided by each structure in the Italian NFP to foreign citizens. The initiatives carried out during the year 1999 by public institutions, NGO and volunteer associations are also reported in order to detect the psycho-social-sanitary needs of immigrants and target prevention programmes to their particular and specific needs.

*Key words:* prevention strategies, immigration, legislation, sanitary policies, AIDS, sexually transmitted diseases.

**Riassunto** (*Immigrazione e salute: l'esperienza del National Focal Point italiano*). - Questo lavoro è il risultato della collaborazione di una équipe di esperti d'istituzioni pubbliche, di organizzazioni non governative (ONG) e di associazioni di volontariato che da tre anni costituiscono il National Focal Point (NFP) italiano, nell'ambito del progetto europeo AIDS & Mobility, organizzato dal Netherlands for Health Promotion and Disease Prevention (Paesi Bassi) e finanziato dalla Commissione Europea DG/V. Il NFP italiano, coordinato dal Telefono Verde AIDS dell'Istituto Superiore di Sanità ha prodotto quest'anno un secondo rapporto (il primo è stato pubblicato nel 1998) sulle tematiche sanitarie riguardanti le popolazioni migranti. Questo, oltre a fornire un quadro aggiornato della presenza degli stranieri in Italia, presenta un panorama dell'attuale situazione legislativa in ambito sanitario riguardante i cittadini stranieri e alcuni interventi di prevenzione, di cura e di riabilitazione, erogate dalle singole strutture, i cui rappresentanti compongono il NFP italiano. Vengono, infine, riportate iniziative prese da istituzioni pubbliche, ONG e associazioni di volontariato, nel corso del 1999, per individuare i "reali" bisogni psico-socio-sanitari degli immigrati al fine di avviare programmi di prevenzione più mirati alle loro necessità.

*Parole chiave:* strategie di prevenzione, immigrazione, legislazione, politiche sanitarie, AIDS, malattie sessualmente trasmesse.

### Introduction

Nowadays immigration represents one of the most complex contemporary phenomena faced by industrialised countries.

During the past few years Italy as well had to face some of the difficult aspects related to immigration. From an emigration country it has slowly transformed into an immigration country since the 1980's both in terms of being a "permanent" and a "temporary" goal of migrants. On 31 December 1999 the number of foreigners in Italy was 1 490 000 which is equal to 2.2% of the resident population [1].

From several data that have been collected, we can state that the immigrant is someone generally young, strong, male, cultured, and in good health conditions, who risks getting ill either because of the dramatic travelling conditions or just after his arrival in Italy due to infectious diseases present in the host country, psychological uneasiness, social degradation, nutritional problems, etc. [2].

The new panorama originating from this great mobility of people raises the need to consider, on a public health level, increasingly complex issues, such as epidemiology, prevention, diagnosis, therapy and organisation.

A response to these needs is provided by the Italian NFP, constituted in 1997 within the project AIDS & Mobility, co-ordinated by the Telefono Verde AIDS

---

<sup>(\*)</sup> The authors are listed before the references of this article.

(TVA) of the AIDS Operative Centre (COA) of the Istituto Superiore di Sanità. Members of this group are public institutions (IRCCS Maria and S. Gallicano, IRCCS Spallanzani, the Unità Operativa AIDS of the Local Health Unit RM/E, Department of Social Affairs for the Presidenza del Consiglio, "La Sapienza" University of Rome and the Ministry of Health), non-governmental organisations (NGO) (Committee for the Civil Rights of the Sex Workers, Pordenone, Italian League for the Fight against AIDS, Milan) and volunteer associations (Caritas Diocesana, Rome).

Such institutions and organisations have not only welcomed the proposal of the TVA to become members of the NFP and to meet the goals of the A & M project, but they are also the most representative ones in taking care of the phenomenon of migration and of the sanitary needs connected to it.

The present report is the synthesis of the activities of research, prevention and treatment carried out by the organisations belonging to the NFP involved with migrant populations (immigrants, refugees, asylum-seekers, etc.) in the year 1999.

### **Some experiences regarding migrant population**

In spite of the sensitivity of the legislation that safeguards the health of foreign citizens (Annex A) and the effort of all those who are engaged in this area (institutions, NGO, voluntary associations), also through their participation to research projects aimed at prevention (Annex B), it seems that, in our country, for mobile populations the access to health care is particularly difficult. All this is due to the lack of information from official sources; for example, until today it has been impossible to detect what percentage of foreign citizens are necessarily registered in the National Health Service. It can be added the difficulty that public services have in reaching certain sections of the population such as immigrants, whose number remains unknown, since many of them are undocumented and clandestine and, consequently, it is not likely that they will visit health services if they have a problem [3, 4].

On the other hand, the public and voluntary services are aware that certain territories are provided with greater opportunities of access to preventive aid, assistance and treatment, but in other area the bare minimum is hardly reached. This stresses the need to achieve a better balance among the various regions in Italy in order to offer the same kind of assistance to the foreign citizens' requests [4].

Concerning this, the organisations belonging to the NFP have long since been involved with the psycho-social and health needs of foreign citizens, as shown in the following section.

### *Telefono Verde AIDS (800.861061)*

The Telefono Verde AIDS (TVA) is a service that since 1987 carries out primary and secondary prevention on HIV infection and AIDS addressing the general population, through a scientific and "personalised" information provided with the method of telephone counselling [5, 6]. The TVA team, consisting of a coordinator (a psychologist), six operators (psychologists and infectious diseases physicians) and a secretary, carries out:

- phone counselling on the infection from HIV/AIDS;
- research at both national and international level;
- health education addressed to young people;
- theoretical and practical training for psycho-social and health care workers.

From January 1st, 1996 to July 31st, 2000 the TVA received a total of 1,268 calls from foreign users:

- 374 (29.5%) from Africa;
- 316 (24.9%) from South America and 66 (5.2%) from North America;
- 203 (16.0%) from the European Union (EU);
- 179 (14.1%) from European citizens not belonging to the EU;
- 125 (9.9%) from Asia;
- 5 (0.4%) from Oceania.

The most represented countries of the users not belonging to the EU are: Egypt (5.8%), Perù (5.7%), Morocco (5.4%), Albania (2.6%), (due to the historical events in the Balkans during these last years).

Among the countries of the users belonging to the EU, instead, the most represented one is France (4.0%).

Sixty percent (761 users) of the phone calls were from male callers and 40.0% (507 users) from female callers. The average age is 30.8 with a standard deviation of 6.6. The most represented age classes are: 30-34 years old (29.9%) and 25-29 years old (27.5%).

Regarding the Italian geographic distribution of calls, 51.0% were from northern Italy, 33.8% from central Italy, 7.1% from southern Italy, 1.8% from the Islands; this information was not available for 1.3%.

The most represented cities receiving calls are: Rome (34.6%), Milan (17.2%), Turin (5.2%), Florence (3.2%) and Naples (2.9%); this is probably due to the fact that being metropolitan areas there is a higher concentration of foreign citizens.

The most represented groups are heterosexual contacts (61.7%), no risk factors (NRF) - friend, teacher, student, relative/parent, reporter, worried-well - (20.9%), HIV-infected and AIDS patients (9.7%), homo-bisexual men (6.6%).

A total of 3489 questions were asked and they concerned information on HIV testing (37.0%), transmission modalities (24.4%), psychological/social aspects of HIV/AIDS (14.8%), misinformation (7.5%), prevention (10.9%) and other.

The most frequently asked questions concern information on HIV testing: (they want to know how long after the risky behaviour can the test be taken 13.3% and to what diagnostic centre they can go 11.2%).

The most frequently asked questions originate from the fear and uneasy situation linked to the pathological state and from the typical difficulties in the condition of the migrants (linguistic, cultural, social differences and in some cases the difficulty to contact the social and health services on the territory).

In fact, 30.9% of the questions mainly reflects the need to have someone listening and a psychological support.

Twelve percent of the questions concerns information on treatment and where to obtain it and on the eventual developments of scientific research.

The information collected during telephone counselling were useful to assess the information needs of the foreign users and this has allowed us to propose to the Ministry of Health the processing of these data within the VI AIDS Information Campaign giving out information material targeted to mobile populations in more than one language.

Moreover, in 1999 with the collaboration of the Centro Informazione ed Educazione allo Sviluppo (CIES), the TVA has carried out training courses on face to face and telephone counselling, addressed to foreign citizens who were to become cultural mediators, within a wider training process (Integrated programme to integrate refugees in the host country and Inter-regional project for socially useful works - social interpreters through the cultural and linguistic mediators involved in Italian Police Headquarters).

Eventually, in 1999, as co-ordinator of the Italian NFP, the TVA has presented a project for the "Creation of a network among the NFP of the countries of the Mediterranean area", approved by the DG/V of the European Commission. Such a project is part of the AIDS & Mobility programme for the year 2000/2001.

#### *Caritas Sanitary Area in Rome*

The outpatient assistance and the services of the Caritas Sanitary Area carry out a *direct assistance activity* towards foreign patients. During 1999 there were 4,264 new patients from 91 nations (Table 1) - of which 60% were males - and 22,303 services provided (Table 2). Moreover, Caritas carries out "health orientation"; there were more than 10 000 contacts for information and "guided" forwarding to public structures on the territory.

The Sanitary Area has committed itself in the *local and national programming area* with its own experts in all institutional works where it is necessary that the norms issued and the modifications to be introduced become effective [4].

In the *training area*, Caritas has organised training and updating courses in various parts of Italy. About a

year ago the Veneto Region has formally undertaken an agreement of stable collaboration for the training and updating of its own social and health care workers and a Master degree of two years has been set up for operators coming from the various regions.

The Caritas Sanitary Area also participates to specific research programmes with the universities, some research institutes and the Istituto Superiore di Sanità.

#### *Preventive Medicine Service for Migrations, Tourism and Tropical Dermatology of the IRCCS Santa Maria and San Gallicano*

Since January 1985 to July 2000, at the IRCCS Santa Maria and San Gallicano 40,824 undocumented migrant patients have had their first visit: 15,454 females (37.9%) and 25,370 males (62.1%). Much rarer in the past, children are now more and more frequent. Currently: 26.3% migrants are from Africa (in 1985-91 they were 73% and in 1992-94: 48%), 14.4% are from Central and Southern America (in 1985-91 they were 7% and in 1992-94:22%), 20.9% are from Asia (in 1985-91 they were 12% and in 1992-94: 21%), 38.4% are from eastern Europe (in 1985-91 they were 8% and in 1992-94: 19%); 10% are between 0-12 years and 69.0% between 13-40 years.

*Sexually transmitted diseases (STD)*. - At Istituto San Gallicano in Rome, STD (Table 3) approximately represent a 13% of the total of the diagnoses performed by the Department of Tropical Dermatology and Preventive Medicine for Migration & Tourism, with an increasing trend regarding in particular the early eighties [7].

The IRCCS San Gallicano has also presented a research project with the co-operation of the Caritas Sanitary Area of Rome and the Laboratory of Epidemiology and Biostatistics of the Istituto Superiore di Sanità titled: "Clinical and epidemiological survey on the health of migrant population and mobiler groups in Italy with particular reference to women and the risk of STD, re-emerging and imported infections". Such a project has been approved as from 04/15/1999 to 04/14/2001 and is presently carrying out its first phase.

Within the above-mentioned project some initiatives have been taken to evaluate and clear away the obstacles encountered by the migrant population when trying to have access to our social and health services:

- a first intercultural information campaign for the promotion of health through multilingual printed publications in English, French, Spanish, Arabian, Serbo-Croatian and Albanian on the prevention of risk spreading of STD and AIDS among groups of SFD migrants;

- a specialised training for cultural and linguistic mediators - social interpreters to be used to welcome

**Table 1.** - Distribution of the population who had access to the outpatients for the first time in 1999

Nations	All	(%)	Rank	Males	(%)	Rank	Females	(%)	Rank	(%) m/f
Bangladesh	605	17,61	1	600	29,37	1	5	0,36	18	99
Rumania	522	15,20	2	320	15,66	2	202	14,51	3	61
Moldavia	436	2,69	3	165	8,08	3	271	19,47	2	38
Uk raine	322	9,37	4	46	2,25	8	276	19,83	1	14
Ecuador	301	8,76	5	102	4,99	4	199	14,30	4	34
Perù	138	4,02	6	45	2,20	9	93	6,68	5	33
Albania	107	3,11	7	84	4,11	6	23	1,65	8	79
Ethiopia	94	2,74	8	25	1,22	15	69	4,96	6	27
India	93	2,71	9	92	4,50	5	1	0,07	43	99
Pak istan	79	2,30	10	79	3,87	7	0	0,00	69	100
Italy	62	1,80	11	43	2,10	10	19	1,36	9	69
Poland	57	1,66	12	16	0,78	19	41	2,95	7	28
Iran	46	1,34	13	43	2,10	10	3	0,22	25	93
Senegal	45	1,31	14	43	2,10	10	2	0,14	35	96
<b>Total pop. registered</b>	<b>3435</b>	<b>100,00</b>	<b>91</b>	<b>2043</b>	<b>100,00</b>	<b>77</b>	<b>1392</b>	<b>100,00</b>	<b>69</b>	<b>59</b>

Source: Caritas Sanitary Area Rome, 2000.

migrants from various ethnic communities - and a window “dedicated” to patients illegally resident in the country and with no fixed abode who apply to the services;

- a medical-anthropologic outpatients service consisting of a team of dermatologists, tropical medicine physicians, infectious diseases physicians, gynaecologists and psychologists engaging in activities regarding prevention, diagnosis and treatment of the main infectious diseases and imported diseases of a target population.

Moreover, in July 1999 the Municipality of Rome - Assessorato alla Promozione della Salute - and the IRCCS Santa Maria and San Gallicano have formally written down an operative protocol to develop the social services area addressed to individuals with no fixed abode among migrant population and mobile groups living in Rome.

The main points of the protocol are:

- the realisation of an Observatory of the population with no fixed abode for the census of such population in the territory of the Municipality of Rome;

- the realisation of specific analysis in order to identify the social and health care needs of some groups of

individuals with no fixed abode and with specific characteristics such as drug addiction, alcoholism, prostitution, minors at risk of alienation and/or exploitation, etc.;

- the realisation of training courses addressed to social and health workers (working at municipal services and at the head of centres for the welcome of foreigners, etc.)

#### *Institute for research and care “L. Spallanzani”*

The National Institute for Research on Infectious Diseases IRCCS “L. Spallanzani” in Rome is a very modern hospital for infectious diseases. Since the early 1980’s, “L. Spallanzani” has been a principal centre of clinical care and research on HIV infection and AIDS. Clinical, epidemiological and basic research are performed at the Institute, where clinical facilities include 160 acute care beds in four adult infectious diseases wards, one pediatric infectious diseases ward and one respiratory diseases ward. Moreover, a counselling centre for people asking information on HIV testing is located in the Day Hospital.

An International Centre for AIDS and Emerging &

**Table 2.** - Diagnosis according to groups of most frequent diseases in different years (study carried out on an overall of about 22 000 patients coming from 155 nations)

Disease	Period of research					
	1983-84	1986-88 ICD 9 (%)	1991 ICD 9 (%)	1993 ICD 9 (%)	1995 ICD 9 (%)	1999 ICD 9 (%)
Respiratory	21.5	6.1	14.6	11.3	18.2	18.3
Digestive	16.0	8.7	13.0	11.6	12.8	13.5
Orthopaedic	9.6	5.3	10.4	10.3	10.2	11.1
Dermatologic	5.0	5.4	7.6	6.1	7.2	9.4
Infective	13.0	11.6	7.2	7.8	8.7	7.9
Obstetric-gynaec.	6.4	6.2	7.4	9.1	2.6	3.5
Genital-urinary	33.6	2.9	6.6	6.5	6.3	4.7
Psycho-psychiatric	-	1.1	1.4	1.9	3.7	3.2
Other	24.9	52.7	31.8	35.4	30.3	28.4

Source: Caritas Sanitary Area Rome, 2000.

Re-emerging Infections has been inaugurated in 1998 at the Institute. This centre originates from the agreement between “L. Spallanzani” Institute, UNESCO, and World Foundation for AIDS Research and Prevention. The main objective of this international centre is the development of scientific research and communication in the fields of AIDS and other emerging and re-emerging infections.

Moreover, the Italian branch of the International Centre of Health and Migration is located at the “L. Spallanzani” Institute. Experts of the Institute have recently been involved with AIDS prevention campaign and with the treatment of pathologies associated with HIV in Bosnia Erzegovina and Croatia.

On an overall of 48 629 days, 4556 admissions (9.4%) at the Day Hospital involved foreign people, mostly immigrants from South America and Africa. The most frequent diseases were HIV infection, hepatitis and tuberculosis.

In the period 1999-August 2000, in the HIV counselling centre, the medical team counselled 259 foreign persons (11% on an overall of 2,338 people visiting the centre), of which 48 (18.6%) from South America, 77 (29.7%) from Africa, 62 (23.9%) from Eastern Europe, 19 (7.3%) from Asia and 53 (3.7%) from US, Australia and other Western European countries.

#### *AIDS Operative Unit of the Local Health Unit RM E*

This Unit has been one of the reference points in Rome for about ten years for immigrants in Italy. Most of them were irregular and had health problems connected to the

infection of HIV. The availability to deal with medical, psychological and social aspects of such a particular part of the population has led to the collection of data regarding the serological screening and information related to the risk behaviour of a considerable number of them since 1990 till today[8].

Among these patients, it emerges that most of them are engaged in prostitution (especially transsexual males).

From the experience of the AIDS Operative Unit it was possible to observe a high percentage in the repetition of medical examinations and serological controls. Follow-up studies have shown a statistically significant increase in the use of condoms as a possible effect of systematic pre and post-test counselling.

The offer of an assistance that goes beyond the infection of HIV has shown there exist health and psychological needs, generally never expressed, and has revealed pathologies long neglected. Law no. 40 (6 March 1998) and decree no. 5122 by the Regione Lazio show that the situation has been fully understood finally consenting an organic intervention not only on evident pathologies, but, and above all, allowing the realisation of preventive programmes to give space to interventions on health education to target the real needs.

In February 1998 the Local Health Unit RM E has set up a Service of International Medicine and has chosen the AIDS Operative Unit as one of the two authorised centres for the release of health assistance cards to foreigners temporarily present in Italy and to give them psychological and basic medical assistance.

**Table 3.** - Main STD observed among the foreign population. In IRCCS, Santa Maria and San Gallicano, Rome (1985-July 2000)

Disease	no.	(%)
Lue 1-2	337	8.2
Lue positive HIV	61	1.5
Gonococcal urethritis	151	3.7
Non gonococcal urethritis	609	14.8
<i>Phthirus Pubis</i>	227	5.5
Donovanosis	9	0.2
<i>Chlamydia trachomatis</i>	72	1.8
Trichomoniasis	95	2.3
Scabies	956	23.3
<i>Condylomata acuminata</i>	198	4.8
Cervical vaginitis	411	10.0
<i>Herpes genitalis</i>	263	6.4
<i>Lymphogranuloma venereum</i>	4	0.1
Venereal warts	7	0.2
HIV infection	118	2.9
Viral hepatitis	585	14.3
<b>Total</b>	<b>4103</b>	<b>100,0</b>

STD: sexually transmitted disease.

Each new patient follows a routine programme that comprehends:

- an interview during which he is shown what the service offers and his needs are explored;
- the release, when the necessary requisites are met, of the sanitary assistance card;
- a medical examination;
- the taking of a blood sample;
- pre and post-test counselling;
- distribution of condoms;
- psychological support or psychotherapy to patients who request it;
- basic medical assistance, therapy for their pathologies;
- forwarding to other specialised health structures.

In particular, patients who are seropositive are sent to reference centres and women to the Local Health Unit for a gynaecological examination and diagnosis of any pathology within the feminine sphere. For treatments related to drug addiction they are addressed to the Drug Addiction Service of the Local Health Unit.

During the first nine months of the year 1999, 570 foreigners applied to the centre: 68% were from South America, 17% from Eastern Europe, 6% from North Africa and 4% from Central Africa.

Fifty percent was represented by women, 22% by men and 28% by males transsexuals. Almost all the transsexuals and 20% of the women were engaged in prostitution. For 67% of the patients it was the first time they had applied. In 1999, 12 seropositives were recorded: 10 among individuals engaged in prostitution (1 woman and 9 transsexuals), 1 following homosexual contacts and 1 following heterosexual contacts.

#### *Italian League for the Fight against AIDS (LILA)*

LILA is a non-profit association created in 1987 that operates throughout Italy and has many branches. It consists of a federation of associations and voluntary groups made up by seropositives and non-seropositives, volunteers and professionals.

A study centre in the organisation is involved with research and interventions at an international level as well. It also co-operates with other Italian non-governmental associations and with the main national institutions.

This association was involved in the ALFA project (promoted by the French Association AIDES) financed by the European Commission DG V. The main goal of this project is to define a specific training in order to endow cultural mediators, already working in the social and health care in Italy, of the necessary skills and tools related to HIV/AIDS.

To collect useful information to define the contents to be inserted in the training courses, the project is carrying out a research (with the collaboration of the Caritas in Rome, the Local Health Unit RM/E in Rome, NAGA in Milano, LILA in Catania and Padova), with the aim of going into the information and health needs related to the issue of HIV/AIDS among migrant populations. 550 questionnaires have been given to immigrants from the following geographic areas: East Europe, Asia, South America, Africa. The processing of this information will provide further knowledge to find out the kind of perception that migrants have of the social and health care services for the prevention and treatment of HIV/AIDS and STD.

The Italian NFP has supported and has actively co-operated with this research during its preparatory phase and the operative phase (giving out of questionnaires). In particular, many questionnaires were given out by Caritas in Rome and the Local Health Unit RM/E in Rome.

#### *Committee for the rights of sex workers*

This Committee is a non-profit association created in 1982 whose members (prostitutes and non-prostitutes) are involved in cultural activities in order to provide a social and political orientation and aimed at:

- the improvement of the condition of prostitutes;
- the awakening of public opinion to respect the dignity and rights of sex workers;
- the empowerment of prostitutes;
- the improvement of their quality of life.

During these last years the Committee has been a spokesman for those political forces that want a change in the law on prostitution. From 1994 this Committee is involved with the TAMPEP project, information and

prevention addressed to migrant prostitutes and the welcoming of those who want to quit prostitution.

Some interventions, aimed at migrants and in particular at prostitutes, have been realised within public and voluntary public health service facilities. These facilities are often the points of reference for the mobile street-intervention units and, in addition to HIV/AIDS services, they offer general medicine and maternity assistance. Thousands of women have used these services or have been contacted in the street by the StreetUnits. We list the best-structured of these facilities here below:

- ISI, ASL 1 Turin: window for undocumented migrants, medical and legal assistance;
- Amedeo di Savoia Hospital, outpatients STD, Turin;
- C Group of Sert of Verona and network available in other cities as well;
- Sert of Villafranca, Verona;
- CESAIM service for migrants, Verona;
- Serming Centre: asylum and medical assistance;
- NAGA, outpatients for migrants, Milan;
- CRI, Genoa;
- Medici contro, Udine;
- ASL (Local Health Unit) Rome B outpatients Tiburtino.

*Ongoing projects for HIV and STD prevention among foreign prostitutes.* - TAMPEP (Trans-national AIDS/STD Prevention among Migrant Prostitutes in Europe/Project is financed by the DGV of the European Commission and part of the Europap/TAMPEP network and co-ordinated by the Committee for the Civil Rights of Prostitutes. TAMPEP unfolds multicultural and interdisciplinary activities with foreign prostitutes. Its methodology utilises peer educators and cultural mediators. Seated at Turin, Novara and Trieste, TAMPEP also participates in projects in other cities in partnership with institutions and associations that have developed mobile street intervention activities or similar projects, which are:

- "Città e prostituzione" project, Mestre, promoted by the Municipality of Venice;
- "Prostituzione" project, Modena, promoted by the Foreigners Office - Modena;
- "Make it better" project, Friuli-Venezia Giulia, European Project Umbrella Network, promoted by SERT of Gorizia.

In Milan and in the Regione Lombardia the street units working are:

- "Unità di strada" projects, promoted by associations such as LILA, Priscilla;
- "INFO Prostitution" Programme, Milano e Brescia;
- Ala Association;
- "Lule" project, Abiategrasso, promoted by Caritas - "Porta aperta" project, Mantova

In Tuscany: "Street Light" project, promoted by the Coop CAT of Florence.

In Emilia Romagna: the Regione Emilia-Romagna has started and financed some social and health care projects. The mobile street intervention units in this region work in health prevention.

In Lazio: the Municipality of Rome has financed and entrusted three mobile street intervention units to LILA, Parsec and Magliana 80.

In Marche and Abruzzo: in the area between the borders of the regions Marche and Abruzzo there is the "On the Road" project under the association of the same name.

The plan for the 6th National AIDS Campaign calls for the distribution of reading materials for prostitutes, which has been entrusted to the Committee for the Civil Rights of Prostitutes. Given that 90% of female prostitutes are foreigners, the reading materials have been prepared in eight languages. In large part the distribution will be done in central and northern Italy, whereas the South and the Islands have been excluded for lack of funds. Call girls were also included in the distribution and intervention on the premises of night clubs, where many of these girls worked.

"Clinical and epidemiological survey on the health of migrant and mobile population in Italy with particular reference to women and the risk of STD, of re-emerging and imported infections", Rome, promoted by the Service of Preventive Medicine for Migrations, Tourism and Tropical Medicine of the Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico Santa Maria e San Gallicano with the co-operation of the Sanitary Area of the Caritas of Rome and the Laboratory of Epidemiology and Biostatistics of the Istituto Superiore di Sanità (15/04/99-14/04/2001).

## Conclusions

The extreme vulnerability of migrant populations, caused by the up-rooting from their country of origin, poverty, risky jobs, unemployment that sometimes leads to prostitution or illegal activities and the difficulty to approach services make information and prevention regarding HIV and STD of great importance. Such panorama is even complicated by the great differences among migrants such as the country of origin, the religious faith and the social and cultural level, besides the different "migratory plan" determined by multiple motivations (job, studies, family re-union, political asylum) [9, 10]. For such reasons it is necessary to carry out interventions towards providing an information to the citizens belonging to groups of the mobile population

that risk getting infected and, in particular, on the ways of transmission and prevention of the infection from HIV and other STD.

The need for migrants to have a right to safeguard their health with a full citizenship and the effort of those who, during these years, engaged themselves to guarantee them a full health care, requires a careful exchange of experiences, resources and skills so that these services can become actually enjoyable.

The Italian NFP is pushing towards this direction, favouring a greater knowledge of the migratory phenomenon to better aim at prevention, treatment and epidemiological control of the STD and, on the other hand, promoting an exchange of the different experiences thanks to the multiple disciplines and the different areas of interest carried out by the members of the group [11].

## ANNEX A National policies

### *Legislative policies related to migration*

Although the Italian Constitution, in its fundamental principles, clearly expresses the recognition and guarantee of the inviolable rights of every human being, it has taken several decades for the legislation to extend these principles to migrant populations in Italy with the specific purpose of enforcing order on their integration.

At present, the intention is to follow a "mild model" of integration whose main aim is:

- a concrete interest towards the application of the laws in favour of migrants;
- to gather observations coming from operative associations involved in the assistance and integration of migrants;
- to solve the various problems arising from the conditions of the migrants.

Moreover, the legislative decree no. 286 (July 25, 1998) ensures that provisions be taken against discrimination on the basis of race, ethnic, national and religious origin. These provisions seek to attain better living conditions in a multicultural society and the prevention of discriminatory, xenophobic or racist behaviours.

In order to have a synthetic view of the regulations related to this issue, the most important current legislative provisions ratified by the Italian Parliament and the Italian Government are noted below:

- Law no. 833 (23 December 1978) on the institution of the National Health Service (NHS). In particular, article no. 63 ensures that foreigners without an insurance can register at the NHS.

- Law no. 33 (29 February 1980) by decree no. 663 (December 30, 1979). The legislative provision states that to determine the measures and ways of the user's

participation to the medical expenses falls under the competence of the Ministry of Health through its own decrees.

- Law no. 158 (10 April 1981) includes the ratification and execution of the conventions of the International Labour Organisation (ILO), no. 92, 133 and 143. This concerns illegal immigration and the promotion of equal opportunity and treatment of migrant workers besides the prohibition of illegal work intermediaries and the safeguard of the civil, social, economic and cultural rights of migrant workers and their families. As for the distribution of information, Convention no. 143 ensures: the census of work offers and the consequent integration of the workers from outside the European Union in the new social reality; the assistance for accommodation needs; the right to association and the right to language and culture as well as the rights related to occupational safety; social and public health assistance, at a specified Service that deals with problems of migrant workers and their families.

- Law no. 943 (30 December 1986) concerns the employment and treatment of workers of non-Italian origin legally residing in Italy and sanctions on illegal migrations. It is meant to guarantee legal equality to these individuals and their families. This law also guarantees equality in terms of treatment, rights, and use of social and health services, as well as the right to cultural identity, education and equal opportunity in housing.

- Law no. 39 (28 February 1990) by decree no. 416 - 30 December 1989 (Law Martelli). This law delineates emergency regulations for political asylum and for the entry and residence of foreign citizens in Italy, as well as regulations for granting legal status to foreign citizens and displaced persons already residing in Italy. This law focuses on providing asylum and legal status to regular foreigners or clandestines from outside the European Union.

- Decree no. 502 (24 December 1992) of the President of the Republic on the reorganisation of the health discipline according to article no. 1 of law no. 421 (23 October 1992). It establishes that the financial charges for urgent health care and hospital services to foreigners who are not insured with the NHS must be determined by the regional authorities.

- Law no. 388 (30 September 1993) includes the ratification and execution of the protocol of support of the Government of the Republic of Italy to the Schengen Agreement of 14 June 1985.

- Law no. 649 (23 December 1996) by decree no. 542 (23 October 1996) includes a deferment of the terms specified by legislative provisions on economic and social interventions. This law reiterates the decrees from October 1993 (decree no. 437 - 8 November 1993). Since the intervention of the Constitutional Court with decree no. 542/96, 18 decrees have been issued by the Government the reiteration of these for three years. The

law no. 542/96 has been modified with decree no. 669 (31 December) which was put then into law no. 3 (28 February 1997).

- Law no. 617 (9 December 1996) it is meant to safeguard the effects produced by Decree no. 489 (18 November 1995) and the following decrees issued to enforce the regulations regarding the entry and residence of non- EU citizens in Italy.

- Law no. 40 (6 March 1998): “Regulations on immigration and the conditions of the residence of the foreigners”. This law abrogates the Martelli law no. 39/90 with the exception of article 1 that deals with the recognition of the status of the refugee. It can be defined a good law that deals with several aspects of the phenomenon of migration.

- Legislative Decree no. 286 (25 July 1998): Unique Text (UT) on the regulations concerning the discipline of immigration and the norms on the condition of the residence of foreigners. This decree also concerns general principles on immigration; regulations on the entry, residence and exit from Italy; the regulation of work; the right to have a family union to safeguard the minors; regulations regarding health issues, education, accommodation, participation in public life and social integration.

- Decree of the President of the Republic 5 August 1998: approves of the Programmatic Document concerning policies on immigration and foreigners in Italy, according to article no. 3 in law no. 40 (6 March 1998). Decree no. 380 (19 October 1998) includes corrections to the UT (Unique Text) referring to Legislative decree no. 286/98. Article 11 of this decree has been modified.

- Decree 9 February 1999 includes corrections to the UT referring to decree no. 286/98. Articles 12, 13, 33, 42, 46 and 49 of the UT 286/98 (TU) have been modified.

- Directive of the President of the Council of Ministers 4 August 1999 concerning the planning of the entrance flows, during the year 1999, for non-EU foreign citizens looking for work. We are still waiting for the regulations drawn up in Legislative decree no. 286/98 which are now at the Auditor’s Office for the examination of aspects to be defined.

*Specific health policies for migrants and ethnic minority groups in Italy: priority of health problems*

With the recent set of rules on immigration, Italy has adopted advanced tools within the context of western countries to guarantee a real protection of the health of migrant populations.

The year 1998 was specifically characterised by such a process through the new Law on Immigration no. 40 that introduced innovations which unmistakably ratify (at least on paper) “the full parity of treatment and the

full equality of rights and duties for foreign citizens resident in Italy as for the Italian citizens with regard to the contributory burden and the assistance provided by the NHS and its temporal validity”.

This certainly is an innovative and modern law both in its methodology and content. The methodology is considered innovative because the legislation only specifies a series of fundamental principles and important procedures, whereas the actual execution is covered by a separate document (*Regolamento d’attuazione*). This document has recently been approved though within two years modifications can still be made to ensure a better realisation. The content is considered innovative because the phenomenon of migration is identified with a structural value that is not temporary or tied to emergency situations: a wide plan, the certainty of some paths related to a social protection and a real citizenship, the identification of potentially efficient tools to regulate the entrance for dependent, autonomous work or study. “To overcome the logic linked to emergency situations and to stopgap measure provisions, to confirm Italy’s engagement in Europe and the respect of agreements and conventions, to guarantee a clear path towards citizenship to legal immigrants, to oppose illegal immigration and the criminal exploitation of migratory flows, to regulate the entrance flows” (from the press release of 14 February 1997 from the Press Office of the Presidency of the Council of Ministers).

It is from this point of view that the subsequent legislative measures must be considered and, in particular, the Legislative Decree 286 (25 July 1998) that in its Unique Text gathers the norms contained in Law 40/98 and those still in force thanks to previous laws on immigration and the Decree of the President of the Republic (5 August 1998) that approves the Programmatic Document related to policy on immigration and on the foreigners in Italy.

Finally we must consider, within the area of health, the National Health Plan (NHP) for the triennium 1998-2000 (Decree of the President of the Republic 23.7.1998) that dedicates a particular attention to the safeguard of the foreign immigrants.

The NHP 1998-2000 proposes a pact of solidarity for health among the citizens, the health operators, the public institutions, voluntary work and the European and international communities. Among the strongest ideas of the NHP we can underline:

- the need to diminish inequalities with regard to health;
- the urgent need to promote the appropriate use of sanitary services;
- the possibility to follow routes toward integration of migrants into social and health services;
- the importance of investing in human resources and in the quality of the system.

Among the goals related to health foreseen by the NHP, at point four, the urgency to strengthen the safeguard of weaker subjects is reaffirmed. Among these, immigrants, nomads and individuals with no fixed abode (people that belong to the three categories) need particular attention.

The essential levels of assistance that shall be provided are:

- *necessary* to respond to the fundamental needs of promotion, maintenance and recovery of health conditions;

- *appropriate* with regard to the specific need for health and the ways of providing the services so that they may guarantee the safeguard of health throughout Italy, without excluding any group.

A fundamental goal of the NHP is to introduce a condition of greater parity in the health care system with regard to the distribution of the services to different groups within the needy population.

In pursuance of the NHP, among the goals of research of the Ministry of Health (Directive given to the IRCCS from the Ministry of Health with note no. 1374 of 8 July 1998 and subsequent modifications) the following have been inserted:

- Point 2.3 - Infectious diseases, a specific indication on “Epidemiology and diagnostics of imported pathologies and rising pathogenic”;

- Point 4.2 - Foreign immigrants, two indications on “Associated or conditioned pathologies” and “Development of operational programmes for the safeguard and assistance of immigrants”.

Among the targeted research goals of the Sanità (Directive given to the IRCCS with note n. 7730 of 19 June 1998) the following have been inserted:

- Point 2.3.5 - Imported pathologies, with particular reference to malaria and viral hemorrhagic fevers;

- Point 4.1.2 - Epidemiological observatory for pathologies in foreign immigrants;

- Point 6.7.1 - Verification of the goals of parity as for the access and treatment (geographic, economic barriers, etc.):

- Point 6.7.2 - Indicators of health and quality of the services according to the division of the population into socio-economic classes.

On the way towards a progressive and full citizenship, article 2 of the Unique Text underlines that apart from the foreigner’s juridical condition, “the fundamental rights of an individual are acknowledged” to the foreigner (paragraph 1), and that the same civil rights given to the Italian citizen (paragraph 2) are acknowledged to those who are illegally in the country. Consistently with these statements a whole part related to integration policies (work, education, under age, accommodation and health) and to the measures against any discrimination is developed: particular significance have the norms and the indications regarding the safeguard of health.

This issue is specifically dealt in 2 articles, no. 34 and no. 35 of the UT art. 34 entitled “Assistance to foreigners registered in the National Sanitary Service” contains the norms for immigrants with a “legal residence” in Italy that is with a legality witnessed by a regular permit or residence card; art. 35 entitled “Assistance to foreigners not registered in the NHS” faces the issue of health protection “to safeguard the individual and the collectivity’s health” and it is referred to those who are “not up-to-date with the norms regarding entrance and residence”, the so-called undocumented or clandestines.

Within the path towards integration and citizenship these new norms want to encourage all foreigners with a legal residence permit, and their families as well, to register to the NHS. This is to accomplish the equality of rights and duties as regards Italian citizens and according to ways that may guarantee a parity of treatment. In order to support a stability of the right to assistance, modifications such as the validity of the registration to the NHS during the period when procedures for a renewal of the permit of stay are taken have been added. The law (art. 34, paragraph 1, letter a) also disciplines the issue regarding the possibility and the conditions for foreign unemployed workers (paragraph 2) and their families to register to the NHS, ratifying the whole parity of treatment and the full equality of rights and duties as for Italian citizens.

The requisite of residence has been substituted by the requisite of real residence in order to register to the NHS. This abolishment wants to encourage registration for all those who are forced to a continuous mobility on the territory due to accommodation and economic precariousness. Moreover art. 34 (paragraph 3) of the UT resumes the provisions of the Legislative Decree 489/95, art. 13 and subsequent explanatory telexes, taking into account the need to ensure “to foreign citizens on the national territory, not updated with the norms regarding entrance and residence, the outpatient and hospital treatment or essential treatment, even if continuous, for disease or accident” and to extend “preventive medicine programmes to safeguard the health of the individual and of the collectivity” as well. In particular “the social safeguard of pregnancy and maternity, with an equal treatment as for Italian citizens...” (letter a), “the safeguard of the health of minors” (letter b), “vaccinations according to the set of rules and within the area of interventions of preventive campaigns for the general population authorised by the Regions” (letter c), “interventions on international prophylaxis” (letter d), “prophylaxis, diagnosis and treatment of infectious diseases and the extirpation of centres of infection” are guaranteed. Since often the irregular condition - that the law intends to avoid and fight - of the foreigner is connected to a heavy condition of economic precariousness, paragraph 4 of art. 35 states

that the above mentioned services be provided “without a burden on those who lack sufficient economic resources, apart from contribution to expenses as the Italian citizens”. No service needs to be reported to the judicial authorities, except in cases when a report is foreseen. To provide health services without reporting to judicial authorities wants to avoid a “health clandestinity” of the foreign immigrant who is generally afraid of the health official’s notification of his condition of illegality that may lead to a consequent expulsion from the country.

All things considered, as it is specified in the National Health Plan 1998-2000 “A pact of solidarity for health”, we can identify as primary goals the access to sanitary assistance, according to current norms, that must be guaranteed to immigrants in all the territory and vaccination given to the Italian population that must be extended to immigrants.

The actions that will be carried out are the following:

- development of systematic tools to recognise, monitor and evaluate the immigrants’ need for health, bringing out the most qualified action of volunteer work;
- training of health workers targeted to intercultural approaches in the safeguarding of health;
- organisation of the assistance offer in order to favour timeliness in getting the services and compatibility with the cultural identity of the immigrants.

This last point is reiterated in part III of the Presidential Decree of Approval of the Programmatic Document regarding the policies on immigration and foreigners in the territory of the State, according to art. 3 of law no. 40 (6 March 1998), where the difficulty to use the health service, a problem that many immigrants share with Italian citizens, is stressed. In this area the goal of an integrative policy is to give foreigners the necessary information on the functioning of the National Health Service, on the ways to access this service and on the services it provides.

There are however two very particular aspects that we must take into account if we want to guarantee an efficient health assistance: first, the cultural connotation of the disease, its treatment, the rapport with one’s own body and the declaration of the disease to others; and second, the illegal condition of many foreigners in Italy to whom we must ensure one of the fundamental rights such as health. This second aspect is already resolved with the current law; but the law should be more detailed in order to meet the needs that have been expressed in the first point, since these needs suggest, in the area of public health services, a way of providing these services respecting the needs of people belonging to other cultures (e.g. women doctors for certain qualifications, cultural and linguistic mediators).

Certainly the “solution” to many of these health problems experienced by foreigners in our country (in particular bureaucratic and organisational issues) will

depend on the fairness and the practical aspects of the application of the law. This is linked to the “simplification” of procedures to improve the access for regular residents, on the one hand; the recognition of rights “emerging” for irregular residents or clandestines on the other hand, as already stated in the previous acts and regulated in the Latium Region by a regional resolution (5.122/97) that is already showing both how necessary it was and how many obstacles in its application there are.

To underline the political eagerness to face the issue of the right to health not as an occasional fact, but with the clear intention of a real management of the problems connected to it, the Minister of Health, with Decree 2.XI.1998, has set up a Commission that, not only controls the putting into effect of the law, but also proposes a National Objective Project to implement the promotion of health among immigrants with particular reference to the weakest minorities.

## ANNEX B

### Care and support projects of NGO and CBO

At present these are the projects addressed to migrant populations, proposed by public services, research institutes and NGO, financed by the Istituto Superiore di Sanità:

*Within the area of prevention:*

- NAGA Volunteer Association Social and Health Sanitary Assistance. Aimed at foreigners and nomads.
- Cabiria Project. It is meant to give training on HIV prevention and it is addressed to migrants coming from African countries (experimentation on the training of “workerrelais”).
- Istituto di Igiene e Medicina Preventiva. Assessment of the information on HIV infection and implementation of health education interventions with migrant populations.
- IFO Istituti Fisioterapici Italiani, San Gallicano. Pilot study on the perception of risk and on the prevalence of HIV infection from a sample of the migrant population in Rome and province.
- Comune di Roma. Prevention of the sexual transmission of HIV and culture of the body: a special intervention addressed to migrant women from three communities with similar religions (Somali, Machrerebine and Pakistani/Bangladesh).
- Azienda Regionale USL no. 3, Torino. Sexually transmitted diseases/infection from HIV among migrants: therapy, prevention and health education.
- Local Health Unit RM E. Behavioural studies and protocols for intervention among migrants engaged in drug use and prostitution.
- LILA (Italian League for the Fight against AIDS) PREMURA multi-ethnic AIDS prevention and research.

Pilot study for the experimentation of a transferable model of integrated communication on AIDS prevention towards migrants.

*Within the area of interventions and their evaluation:*

- Associazione "PARSEC". Experimentation and assessment of preventive interventions on infection from HIV addressed to young migrants and informal Italian young groups.

- LILA - Italian League for the Fight against AIDS - Milano ALFA Project - European Commission DG V Luxembourg.

The authors of this article, members of the Italian National Focal Point (NFP) team are listed below in alphabetical order:

*Laura Camoni*, ricercatore Telefono Verde AIDS, Istituto Superiore di Sanità, Roma;  
*Anna Colucci*, ricercatore Telefono Verde AIDS, Istituto Superiore di Sanità, Roma;  
*Pia Covre*, responsabile Comitato per i Diritti delle Prostitute, Azzano, Pordenone;  
*Anna D'Agostini*, segreteria Telefono Verde AIDS, Istituto Superiore di Sanità, Roma;  
*Anna Rosa Frati*, funzionario del Centro Operativo AIDS - Dipartimento per la Prevenzione, Ministero della Sanità, Roma;  
*Pietro Gallo*, ricercatore Telefono Verde AIDS, Istituto Superiore di Sanità, Roma;  
*Salvatore Geraci*, responsabile Area Sanitaria, Caritas di Roma, Presidente nazionale Società Italiana Medicina delle Migrazione, Roma;  
*Ottavio Latini*, collaboratore Serv. Med. Prev. delle Migrazioni del Turismo e Dermat. Tropicale, IRCCS S. Gallicano, Roma;  
*Anna Maria Luzi*, coordinatrice Telefono Verde AIDS, Istituto Superiore di Sanità, Roma e Coordinatrice del NFP italiano "Progetto AIDS & Mobility";  
*Rodolfo Mayer*, presidente del Comitato sull'Immigrazione DM 244/90, Dipartimento Affari Sociali, Presidenza Consiglio dei Ministri, Roma e collaboratore Facoltà di Economia, Università degli Studi "La Sapienza" di Roma;  
*Aldo Morrone*, direttore Serv. Med. Prev. delle Migrazioni del Turismo e Dermat. Tropicale, IRCCS S. Gallicano, Roma;  
*Nicola Petrosillo*, dirigente responsabile di II livello, Istituto Nazionale per le Malattie Infettive, IRCCS L. Spallanzani, Roma;  
*Daniela Pino*, traduttore Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica, Istituto Superiore di Sanità, Roma;  
*Giovanni Rezza*, direttore del Reparto AIDS e Malattie Sessualmente Trasmesse, Istituto Superiore di Sanità, Roma;  
*Enrica Rosa*, ricercatore del Centro Operativo AIDS, Dipartimento per la Prevenzione, Ministero della Sanità, Roma;  
*Laura Spizzichino*, psicologa Unità Operativa AIDS, ASL RME, Roma;  
*Stefano Volpicelli*, ricercatore LILA Centro Studi, Milano.

#### Acknowledgements

We wish to thank, with particular gratitude, the following individuals (in alphabetical order): *Francesca Meduri*, segreteria del Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica, Istituto Superiore di

Sanità, Roma; *Nicola Schinaia*, ricercatore del Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica, Istituto Superiore di Sanità, Roma; *team of the "Telefono Verde AIDS"*, Istituto Superiore di Sanità, Roma.

The situation of immigration and health in the various European countries was recently published in a book which contains the country reports written by the National Focal Points which participate in the AIDS & Mobility Project: *HIV/AIDS care and support for migrant and ethnic minorities communities in Europe*. AIDS & Mobility, February 2000. Georg Bröring and Kris Clarke (Eds.), Woerden: NIGZ Netherlands Institute for Health Promotion and Disease Prevention.

This project was partially financed by the AIDS & Mobility Project. Project n. SOC. 9820034905F02 (98CVVF2 - 011 - 0).

Received on 12 June 2000.

Accepted on 6 December 2000.

#### REFERENCES

1. *Immigrazione. Dossier statistico '99*. 1999. Caritas Diocesana di Roma (Ed.) con il contributo del Dipartimento Affari Sociali della Presidenza del Consiglio dei Ministri. Anterem, Roma.
2. MARCECA, M. & GERACI, S. 1997. Immigrazione e salute. In: *La salute in Italia. Rapporto 1997*. M. Geddes & G. Berlinguer (Eds). EDIESSE, Roma. p. 169-199.
3. MORRONE, A. 1995. *Salute e società multiculturale*. Cortina, Milano.
4. GERACI, S. 1997. Assistenza sanitaria agli immigrati: è la Legge che vogliamo? *Agenzia Sanitaria Italiana (ASI)* 8: 35-39.
5. DI PIETRO, R., DEL ROMERO MORTE, M., LUZI, A.M., DI PIETRO, C., TCHANGMENA, O.B., TOMA, L. & REZZA, G. 1997. Le popolazioni migranti e il counselling: un approccio transculturale. In: *Il counselling nell'infezione da HIV e nell'AIDS*. G.G. Bellotti & M.L. Bellani (Eds). McGraw-Hill, Milano.
6. LUZI, A.M., DI PIETRO, R., GALLO, P., SANTORO, A. & REZZA, G. 1997. Il counselling telefonico. In: *Il counselling nell'infezione da HIV e nell'AIDS*. G.G. Bellotti & M.L. Bellani (Eds). McGraw-Hill, Milano.
7. MORRONE, A., BIANCHINI, C., MARANGI, M. & MELENDRI, G. 2000. *Medicina internazionale*. SEU Editore, Roma.
8. SPIZZICHINO, L., GATTARI, P., ZACCARELLI, M., VENEZIA, S. & REZZA, G. 1998. HIV infection among immigrants in Rome: analysis of cross-sectional and follow-up data. The possible role of counselling in reducing risk behaviour. *AIDS Care* 10: 473-480.
9. *Relazione sullo stato sanitario del paese 1999*. 2000. Ministero della Sanità, Roma.
10. MORRONE, A. 1999. *L'altra faccia di Gaia*. Armando Editore, Roma.
11. ITALIAN NATIONAL FOCAL POINT. 1998. Immigration and health: the Italian situation. *Ann. Ist. Super. Sanità* 34 (4): 473-487.

## Patologie animali associate all'esposizione a campi elettrici e magnetici a 50/60 Hz: descrizione di un caso

Paola DE NARDO (a), Maria Cristina ISAIA (b), Riccardo ORUSA (c)  
e Susanna CERRUTI SOLA (b)

(a) Laboratorio di Igiene Ambientale, Istituto Superiore di Sanità, Roma

(b) Dipartimento Produzioni Animali, Facoltà di Medicina Veterinaria,  
Università degli Studi, Torino

(c) Istituto Zooprofilattico Sperimentale del Piemonte, Liguria e Valle d'Aosta, Aosta

**Riassunto.** - Vengono descritte le manifestazioni cliniche e i casi di mortalità osservati in animali allevati in una struttura in prossimità di due linee ad alta tensione in provincia di Aosta. Preliminarmente all'esame in dettaglio del caso riportato vengono esaminate le conoscenze derivanti dalla letteratura scientifica internazionale. Obiettivo del presente contributo è considerare in che misura l'evidenza di patologie spontanee negli animali può costituire una fonte di informazione utilizzabile per la valutazione del rischio associato ai campi magnetici a 50 Hz.

*Parole chiave:* patologie animali, campi elettrici e magnetici a 50/60 Hz, esposizione.

**Summary** (*Animal diseases associated with 50/60 Hz electric and magnetic fields: case reports*). - Symptoms of diseases and mortality observed in animals bred near two high-voltage electric transmission lines in the district of Aosta are described. Preliminarily the international scientific literature on this subject is considered. The goal of the present paper is to determine the value of the animals with spontaneously occurring diseases as comparative model for risk assessment associated with 50 Hz magnetic fields.

*Key words:* animal diseases, 50/60 Hz electric and magnetic fields, exposure.

### Introduzione

Nell'ambito della valutazione dei possibili rischi a lungo termine associati all'esposizione a campi elettrici e magnetici a 50/60 Hz, l'esame dei dati forniti dagli animali riveste un duplice interesse, sperimentale ed epidemiologico.

Sul piano sperimentale, gli studi *in vivo* su animali da laboratorio forniscono un sistema integrato nel quale possono essere controllate le variabili sperimentali, possono essere esplorate specifiche ipotesi e si può precisamente stimare l'esposizione. Tale approccio sperimentale è risultato tuttavia inefficace nell'identificazione di alcuni agenti che si sono manifestati in seguito cancerogeni per l'uomo.

La materia è stata recentemente passata in rassegna dal gruppo di esperti del National Institute for Environmental Health Sciences (NIEHS) [1], che ha prodotto un rapporto dal quale risulta che l'evidenza di cancerogenicità da esposizione a campi elettrici e magnetici a 50/60 Hz appartenenti all'intervallo delle frequenze estremamente basse (ELF) è debole ed "inadeguata" per gli animali da laboratorio mentre nel complesso sostiene per l'uomo l'ipotesi della rilevanza eziologica di tali esposizioni, pur senza giungere alla possibilità di formulare una valutazione di nesso causale certo.

Sugli animali da laboratorio sono stati investigati anche gli effetti non cancerogeni dei campi elettrici e magnetici ed elettromagnetici su diversi sistemi e tessuti di alcune specie da laboratorio: sistema immunitario, nervoso, endocrino, riproduttivo, sangue e tessuto osseo. Viene in particolare evidenziata una alterazione dei livelli di melatonina nei roditori esposti ai campi elettrici e magnetici ed una forte interazione per quanto concerne gli effetti di tali campi sulla osteogenesi. Il gruppo di lavoro del NIEHS non può tuttavia concludere che tali campi possano influire sul tessuto nervoso e sui sistemi riparativi del tessuto connettivale dei vertebrati.

In generale i modelli sperimentali usati per studiare le interazioni con i campi elettromagnetici sono stati per lo più guidati da metodologie e *end-points* sviluppati per stimare gli effetti di farmaci, di sostanze chimiche e di radiazioni ionizzanti ed è auspicata l'utilizzazione di altri approcci oltre a quelli usati sinora.

Sul piano epidemiologico in risposta alle pressanti preoccupazioni degli allevatori soprattutto di bovini, negli ultimi 20 anni sono stati effettuati alcuni studi epidemiologici volti a verificare i possibili effetti avversi dovuti al voltaggio indesiderato (*stray voltage*) all'interno di allevamenti intensivi tecnologicamente avanzati e a campi elettrici e magnetici presenti in misura diversa in prossimità di linee di trasmissione di corrente

ad alto voltaggio continua o alternata che costituiscono il tema di questo articolo; per una recente rassegna di questi studi si rinvia ad Anderson [2].

Ai risultati ottenuti da questi studi epidemiologici condotti sul campo si può riconoscere unicamente un valore indicativo sebbene non trascurabile. Va ricordato che la caratteristica comune a tutti i migliori studi americani e svedesi che hanno esaminato il potenziale impatto delle linee a corrente continua o alternata su popolazioni animali è quella di aver utilizzato essenzialmente informazioni fornite dagli allevatori o provenienti da banche dati ed aver valutato dei parametri che spesso offrono una alta sensibilità ma una debole specificità come la produzione di latte o gli indicatori di fertilità. Questo deriva dal fatto che il quesito posto dagli allevatori è in prima istanza un quesito di ordine economico più che sanitario, l'interesse è rivolto essenzialmente a vagliare se l'esposizione possa alterare le produzioni degli animali più che causare effetti sanitari avversi negli stessi. Gli studi che utilizzano una raccolta dati dei parametri produttivi e riproduttivi sono più economici e di più facile esecuzione degli studi volti ad indagare in modo più specifico le alterazioni di comportamento, lo stress, lo stato immunitario, il quadro endocrino e/o le patologie a questi connesse che necessitano di protocolli di indagine più sofisticati ed articolati. Un tentativo in tal senso si ravvede nel recente studio di Zeni *et al.* [3] volto a utilizzare l'alta sensibilità genotossica dei linfociti bovini rispetto a quelli umani, per valutare, attraverso il test dei micronuclei, i possibili effetti genotossici in soggetti esposti.

### Descrizione del caso

Le ricerche sulla valutazione degli effetti dei campi elettrici e magnetici a frequenze estremamente basse (ELF) su allevamenti di animali da cortile come polli conigli o porcellini d'India (cavie peruviane) non sono note e non esiste pertanto una letteratura di riferimento.

#### Storia

Dal dicembre 1998 i proprietari di un piccolo allevamento ad uso familiare di polli, conigli e cavie evidenziano alterazioni nel comportamento, nella crescita e nelle capacità riproduttive fra alcuni animali di loro proprietà.

Gli animali presenti nell'area oggetto del caso, in quel periodo erano approssimativamente:

- 27 galline ovaiole (incroci *Rhode island*) di età compresa tra gli 8-24 mesi;
- 60 polli da carne (incroci *Plymouth rock*) presi ad 1 giorno d'età ad ottobre 1998;
- 20 conigli (1 maschio e 3 femmine con 16 nati nel periodo di gennaio).
- 2 cani meticcii rispettivamente di circa 9 anni e 1 anno di età.

L'allevamento ad uso familiare si trova presso un'abitazione sita in località Priod, comune di Hone, provincia di Aosta. Si tratta di una costruzione ubicata sul versante della montagna, realizzata in gran parte in pietra locale con due locali al piano terra adibiti a stalla dove trovano ricovero i polli all'ingrasso, i conigli e le cavie. Più in alto c'è un pollaio costruito sempre in pietra dove sono allevate le galline ovaiole. La casa ed il pollaio si vengono a trovare, da novembre 1998, all'interno di un angolo formato dai tralicci di due linee ad alta tensione, una appartenente all'elettrodotto Covalou-Monestrutto (132 kV) e l'altra, preesistente alla costruzione dell'abitazione, appartenente all'elettrodotto Valpeline-Leni (220 kV).

L'Agenzia Regionale per la Protezione Ambientale (ARPA) di Aosta il 26 gennaio 1999 effettua le misure di campo magnetico ed elettrico in alcuni punti all'esterno ed all'interno della casa, per stimare i livelli di esposizione della famiglia che vi risiede. Tali misure, che non corrispondono quindi necessariamente ai siti frequentati dagli animali, sono comprese fra 0,39  $\mu\text{T}$  nell'area in prossimità del barbecue (più lontana dalla casa) e 0,58  $\mu\text{T}$  della camera da letto sita approssimativamente sopra la stalla. Sul balcone della camera da letto (punto più vicino ai conduttori in cui si rilevano i valori massimi) il livello dell'induzione magnetica è di 0,9  $\mu\text{T}$ . Sulla base della segnalazione iniziale dei proprietari e considerando che i livelli di induzione magnetica rilevati, pur essendo inferiori ai livelli di riferimento raccomandati per la popolazione dagli organismi internazionali di radioprotezione per la prevenzione degli effetti acuti, corrispondenti a 100  $\mu\text{T}$  (International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection, 1998) [4] sono degli stessi ordini di grandezza di quelli che la ricerca epidemiologica ha messo in relazione con l'insorgenza di possibili effetti a lungo termine [1], la Regione Valle d'Aosta in data 27/5/1999 ha inoltrato una richiesta di parere all'Istituto Superiore di Sanità. A seguito di tale richiesta è stata avviata un'indagine *ad hoc* nell'ambito della linea di ricerca "Patologie spontanee degli animali domestici: un modello in epidemiologia ambientale veterinaria", svolta in collaborazione dall'Istituto Zooprofilattico Sperimentale del Piemonte Liguria e Valle d'Aosta, Dipartimento di Aosta, dal Dipartimento Produzioni Animali della Facoltà di Medicina Veterinaria dell'Università di Torino e dall'Istituto Superiore di Sanità. I dati raccolti in questa ricerca possono essere riassunti come segue.

#### Rilievi clinici

I proprietari riferiscono di aver notato una mancata crescita dei polli all'ingrasso e dei conigli pur rimanendo invariata la qualità e quantità del cibo assunto. Questo dato non ha interrotto tuttavia l'utilizzazione per uso

alimentare dei soggetti abbattuti fino a quando alcuni polli (5-6) e conigli (3-4) sono venuti a morte spontaneamente. All'esame autoptico, eseguito dai proprietari, come è abitudine per chi alleva animali da cortile per uso proprio, il cuore di questi soggetti appariva più grande del solito ed i testicoli apparivano estremamente sviluppati od al contrario ipotrofici, mentre nei conigli il fegato, in particolare, appariva più grande e di colorito più scuro. Il rinvenire questi quadri ha insospettito i proprietari, che avevano sottovalutato in precedenza il fatto che i polli e i conigli non crescessero come nel passato o che manifestassero un comportamento insolito, tanto da iniziare a riferire le "anomalie" riscontrate alle strutture di competenza. I polli apparivano disorientati all'uscita dal ricovero ed alcuni presentavano torsione transitoria del collo. I conigli stabulati nella stessa stalla al piano terra dell'abitazione sembravano storditi quando posti a terra, ed avevano la tendenza a raggrupparsi nell'angolo est-sud della stalla invece che fuggire e nascondersi come l'esperienza aveva in precedenza fatto notare.

Tali manifestazioni non vengono riscontrate nelle ovaiole che sono stabulate in un altro ricovero che ha la stessa esposizione ma è sito più in alto e risulta più distante dalla casa.

Contemporaneamente a queste manifestazioni i proprietari stessi cominciano ad accusare dei disturbi e decidono di conseguenza di lasciare la casa (febbraio '99), in attesa di definire se l'attivazione della nuova linea a 132 kV possa costituire la causa dei loro disturbi. Gli animali rimangono presso l'abitazione e vengono accuditi due volte al giorno, non si inseriscono per il momento nuovi animali ed i soggetti che vengono a morte sono inviati all'Istituto Zooprofilattico Sperimentale ed all'Università di Torino per gli accertamenti diagnostici.

Ad aprile '99 vengono inserite tre cavie, una femmina, un maschio ed una femmina gravida da cui nascerà un solo soggetto con una malformazione a carico dell'apparato urogenitale. Imputando l'infertilità ai soggetti presenti vengono introdotti un nuovo maschio e due femmine. In autunno c'è qualche parto ma tutti i cuccioli muoiono dopo 3-4 ore dalla nascita tranne uno, ancora in vita, che appare più piccolo del normale. Ad agosto vengono acquistati 10 polli di un mese di età ed immessi nella stalla per verificare se la moria si ripete. Nove soggetti muoiono presentando, oltre ai quadri clinici precedentemente segnalati, delle tumefazioni a carico delle articolazioni del tarso e nella zona del petto a livello sternale. Nel cortile della casa vivono anche due cani uno di circa nove anni di età e l'altro di un anno. Avendo notato che il cane giovane presentava un sensorio depresso, scarso appetito e segni di congiuntivite i proprietari decidono di portarlo nella nuova abitazione, e riferiscono che lontano dalla casa il cane riprende la sua normale vitalità ma che i sintomi si

ripresentano dopo circa 3-4 ore di permanenza nella casa che i proprietari continuano a frequentare per accudire gli animali o svolgere attività agricole.

Fra le altre evidenze riferite i proprietari segnalano la sparizione dei topi che infestavano in gran numero la cantina ed il magazzino del mangime e la forte riduzione degli uccelli, soprattutto merli e gazze, presenti in abbondanza negli anni passati.

#### *Rilievi anatomo-istopatologici*

Gli esami autoptici effettuati presso l'Università di Torino sugli animali nell'arco di un anno (aprile 1999-aprile 2000) sono stati in totale 25, e hanno rilevato quadri polimorfi a carico di vari organi. Non è stato possibile utilizzare tutti i primi campioni, che erano rappresentati da organi fissati in formalina (fegato, cuore, milza), preparati dal proprietario, in quanto buona parte di essi era in cattivo stato di fissazione. I campioni successivi erano invece rappresentati da animali (polli, conigli, cavie), morti spontaneamente. I soggetti esaminati non si presentavano molto omogenei, pur provenendo dallo stesso allevamento; taluni erano in condizioni molto scadenti al limite della cachessia, altri invece si presentavano in buono stato di nutrizione. L'età variava da 30 giorni a 6-7 mesi per i polli mentre la cavia poteva avere circa 30 giorni.

A livello oculare non si apprezzavano lesioni particolari, né tanto meno si evidenziavano gonfiore o segni di lacrimazione lamentati dal proprietario. Nell'anamnesi riportata dal proprietario venivano segnalati anche fenomeni di gonfiore alle articolazioni tarsali, tale gonfiore è stato riscontrato solo in un soggetto di quelli esaminati, l'esame batteriologico dell'essudato non ha evidenziato alcun agente eziologico. Un soggetto presentava una tumefazione a livello sternale, che ha rivelato una degenerazione del muscolo pettorale profondo, associata a fibrosi linfo-istiocitaria. In un altro soggetto si evidenziavano invece lesioni cutanee a livello degli arti posteriori, che all'esame istologico si rivelavano noduli costituiti da essudato a componente eteroflica, circondati da una reazione fibrosa periferica. L'esame autoptico ha messo in luce quadri polimorfi, non ascrivibili ad una eziologia specifica. Dato da sottolineare però era la presenza nella quasi totalità dei polli esaminati, di epatomegalia di entità variabile, accompagnata da splenomegalia. Alcuni animali presentavano inoltre massicce infestazioni parassitarie, responsabili di grave enterite. I parassiti in causa, Nematodi (*Ascaridia galli* ed *Heterakis gallinae*), Cestodi (*Railletina* spp.) e Protozoi (*Eimeria* spp.), avevano determinato infestazioni di entità variabile; alcuni animali presentavano infestazioni miste, mentre altri erano colpiti da un solo tipo di parassita. Anche in un coniglio si è riscontrata un'infestazione parassitaria da *Cisticercus pisiformis*.

A carico dell'apparato respiratorio sono stati riscontrati fenomeni di aerosacculite fibrinosa accompagnata in un soggetto da endocardite ulcero-poliposa, in altri due da pericardite fibrinosa e, in un terzo da tracheite catarral-emorragica con congestione polmonare.

Due cavie presentavano entrambe idropericardio, in una di esse questo era associato a idrotorace e congestione meningea, mentre nell'altra si aveva ipertrofia concentrica del cuore sinistro.

In due polli, un maschio e una femmina, era evidente una marcata ipertrofia a carico dell'apparato riproduttore (Fig. 1 e 2). Nel maschio i testicoli erano enormemente aumentati di volume, mentre nella femmina si aveva degenerazione con ipertrofia dei follicoli ovarici, taluni con contenuto emorragico, altri ripieni di liquido citrino. Altre due femmine avevano un adenocarcinoma ovarico e liquido ascitico in cavità celomatica. Una cavia presentava invece un quadro di ermafroditismo completo.

Anche a livello istologico i quadri rilevati avevano un aspetto polimorfo, non imputabile ad un unico agente causale. In un soggetto adulto era presente un'epatopatia cronica con fenomeni fibrotici e a livello splenico una deplezione linfoide. In altri campioni si osservava steatosi epatica mentre in altri ancora era più marcata l'iperplasia associata anche a epatite a focolai. In un altro animale si rilevava iperplasia associata però a flogosi perivasale e focolai necrotici a livello splenico. Nel soggetto con endocardite ulcero-poliposa, la milza mostrava fenomeni necrotico-infartuali.

Tre campioni (cuore, arti posteriori e muscolo pettorale) di polli sono stati esaminati dall'Istituto Zooprofilattico di Torino. Dall'esame istologico, effettuato sul cuore, sulla cute degli arti e sul tessuto muscolare, si evidenzia rispettivamente: una miocardite a componente istiocitaria associata a degenerazione del miocardio; noduli costituiti da essudato a componente eterofilica con reazione fibrosa periferica; degenerazione del muscolo pettorale profondo associata a flogosi linfocitaria.



**Fig. 1.** - Anomalo aumento di volume dei testicoli in un pollo maschio.



**Fig. 2.** - Ovaio cistico e molto aumentato di volume in una gallina.

### Considerazioni conclusive

Alla luce di quanto esposto si possono formulare alcune considerazioni conclusive.

Sebbene il quadro nel suo polimorfismo non offra elementi atti a stabilire un nesso causale con l'esposizione a fonti di campo magnetico di valori corrispondenti a quelli misurati in prossimità dell'abitazione oggetto di questo contributo alcuni elementi risultano degni di nota.

In assenza di criteri e test diagnostici appropriati in questo campo di indagine i quadri evidenziati hanno un valore speculativo per formulare ipotesi di indagini future.

I livelli del campo magnetico ed elettrico mostrano quei valori che sono di poco superiori a quelli presenti in una tipica abitazione di una città industrializzata e confrontabili a quelli per i quali sono stati segnalati nell'uomo possibili effetti avversi, e sono quindi oggetto d'interesse della comunità scientifica.

L'insieme dei quadri manifestati quali: infertilità nelle cavie, la remissione della sintomatologia nel cane all'allontanamento dall'abitazione, la presenza di cuori

ipertrofici e infartuati ha un carattere di interesse anche se non può essere supportato da precisi riferimenti a sintomatologie e quadri anatomico-istopatologici sovrapponibili in letteratura.

Degno di nota appare anche l'allontanamento degli uccelli e dei topi anche se al momento tale rilievo può avere solo un valore descrittivo.

Un'ultima osservazione critica riguarda il ruolo dei proprietari dell'allevamento nell'evidenziazione dell'episodio qui descritto. Ad una prima lettura potrebbe infatti sembrare che il proprietario abbia esternato in modo eccessivo le proprie convinzioni sulla relazione causa-effetto fra esposizione a campi magnetici ed insorgenza di patologie animali, riferendo ai ricercatori le proprie osservazioni con parzialità. Questa eventualità può tuttavia venire ragionevolmente esclusa sulla base di tre principali considerazioni. In primo luogo è opinione condivisa che negli studi di epidemiologia ambientale (umana ma anche veterinaria) il ricercatore debba acquisire gli input che gli arrivano dalla comunità interessata, salvo poi valutarli con indipendenza [5]. Inoltre si riconosce in modo crescente che possano giungere al ricercatore utili spunti sia dalle esperienze che la popolazione gli trasferisce, sia da nuove informazioni portate alla luce dai non addetti ai lavori [6]. Infine, con riferimento alla problematica specifica degli effetti neurocomportamentali dei campi a 50-60 Hz, una recente indagine svolta in Nuova Zelanda ha mostrato che le opinioni preesistenti di soggetti in studio non contribuiscono significativamente alla loro percezione di eventuali disturbi soggettivi [7]. L'esigenza di disporre di informazioni più precise giustifica quanto mai la raccomandazione di realizzare uno studio volto a verificare la riproducibilità degli eventi osservati e riferiti secondo un protocollo *ad hoc* da definire che comprenda anche la valutazione di altre cause eziologiche note. Si auspica inoltre di identificare nella zona una serie di altri siti caratterizzati dalla presenza di fonti di campi magnetici a basse frequenze, che abbiano insediamenti di animali, per procedere ad una valutazione più consistente di eventuali effetti avversi. Un'analisi approfondita del territorio limitrofo, particolare per la presenza di magnetite (ossido di ferro naturalmente magnetico), permetterebbe inoltre di valutare un'even-

tuale modificazione del campo magnetico statico ed approfondire le conoscenze sui possibili effetti sugli organismi animali in seguito all'esposizione combinata a campi a 50 Hz e campi statici.

#### Ringraziamenti

Si ringraziano per il prezioso contributo alla stesura del lavoro e alla discussione dei temi trattati Pietro Comba, Direttore del Reparto di Epidemiologia Ambientale dell'Istituto Superiore di Sanità, Giovanni Agnesod Responsabile dell'ARPA di Aosta, Alessandro Polichetti del Laboratorio di Fisica dell'Istituto Superiore di Sanità e Fabriziomaria Gobba dell'Università di Modena.

Ricevuto il 10 luglio 2000.

Accettato il 31 ottobre 2000.

#### BIBLIOGRAFIA

1. NATIONAL INSTITUTE FOR ENVIRONMENTAL HEALTH SCIENCES. 1998. *Report on health effects from exposure to power-line frequency electric and magnetic fields*. National Institute of Health, Bethesda. (NIH Publication, 98-3981).
2. ANDERSON, L.E. 2000. EMF responses in farm animals. In: *Proceedings of an international seminar on effects of electromagnetic fields on the living environment*. Ismaning, Germany, October 4-5 1999. R. Matthes, J.H. Bernhardt & M.H. Repacholi (Eds). International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection, Germany. (ICNIRP 10/2000). p. 51-56.
3. ZENI, O., BISCEGLIA, B., LIOI, M.B., BARBIERI, R., SANTORO, A. & SCARFI, M.R. 2000. Evaluation of biological effects induced in cattle living near electromagnetic sources. In: *Abstract book of 22. annual meeting of bioelectromagnetics society*. Monaco di Baviera, 11-16 giugno 2000. p. 287-288.
4. INTERNATIONAL COMMISSION ON NON-IONIZING RADIATION PROTECTION (ICNIRP). 1998. Guidelines for limiting exposure to time-varying electric, magnetic and electromagnetic fields. *Health Physics* **74**(4): 494-520.
5. SOSKOLNE, C.L. & LIGHT, A. 1996. Towards ethics guidelines for environmental epidemiologists. *Sci. Total Environ.* **184**: 137-147.
6. TURNEY, J. 1996. Public understanding of science. *Lancet* **347**: 1087-1090.
7. BEALE, I.L., PEARCE, N.E., CONROY, D.M., HENNING, M.A. & MURRELL, K.A. 1997. Psychological effects of chronic exposure to 50 Hz magnetic fields in human living near extra-high-voltage transmission lines. *Bioelectromagnetics* **18**: 584-594.

## Stress ossidativo nell'insufficienza renale: uno studio sperimentale

Loretta DIANA (a), Rita Di GIOVANNANDREA (a), Mauro VALERI (b),  
Valentina MAZZARELLA (c), Antonino BELLA (d) e Giancarlo SEVERINI (a)

(a) Laboratorio di Biochimica Clinica, (b) Servizio Qualità e Sicurezza Sperimentazione Animale,  
Istituto Superiore di Sanità, Roma

(c) Consiglio Nazionale delle Ricerche, L'Aquila

(d) Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica, Istituto Superiore di Sanità, Roma

**Riassunto.** - Numerosi studi indicano come la iperproduzione radicalica sia la causa di molte malattie. È stato studiato lo stato di salute di ratti con danno renale indotto chirurgicamente e sottoposti a dieta ricca di sostanze antiossidanti. Sono stati studiati tre gruppi di 25 ratti Wistar: uno di controllo alimentato con dieta standard, due alimentati con dieta potenziata somministrata prima e dopo l'intervento chirurgico. La risposta allo stress ossidativo è stata valutata attraverso la determinazione delle attività della superossido dismutasi (SOD), della glutatione-perossidasi (GPX) e della glutatione-s-transferasi (GST). Lo stato di salute dei ratti è stato controllato, inoltre, tramite monitoraggio di alcuni parametri chimico-clinici più in uso. I risultati del presente studio mostrano differenze significative tra i gruppi pre e post-alimentati verso i controlli per tre parametri: azoto uremico, colesterolo e proteine. Inoltre si evidenzia una differenza significativa anche tra i gruppi pre e post-alimentati. Per quanto riguarda gli enzimi si osserva un più rapido ritorno a valori di normalità della GPX nei ratti pre e post-alimentati. Questo enzima mostra una significatività già a partire dal tempo T0 dei pre-alimentati verso i controlli.

*Parole chiave:* malattie renali, stress ossidativo, enzimi.

**Summary** (*Oxidative stress in renal failure: an experimental study*). - We studied the activity of some enzymes directly involved in the endogenous antioxidative defense system: glutathione-peroxidase (GPX), glutathione s-transferase (GST) and superoxide dismutase (SOD). We have investigated the effects of selenium and vitamin E diet supplementation, in form of selenium-vitamin E enriched yeast, in Wistar rats that were undergone to surgical right nephrectomy and 30 minutes of hypoxia. Blood samples were tested for several parameters as glucose, cholesterol, etc. to assess the general health conditions. The protocol consisted of 3 groups of 25 Wistar rats: a control group, a pre-fed group and a post-fed group. The results showed a significant difference in the behaviour of azotemia, proteins and cholesterol. In the control group the activity rapidly increased, then the values decreased slowly and differently for each substance. The pre and post-fed group showed a pronounced increase after 48 h but the normal values are reached more rapidly. We observed an increase in the activity of the GPX and GST after surgical operation and ischemia, but the GPX in pre-fed group reached the normal value before the other groups.

*Key words:* renal diseases, oxidative stress, enzymes

### Introduzione

I radicali liberi (RL) sono atomi o molecole provvisti di un elettrone spaiato nell'orbitale periferico e pertanto caratterizzati da una spiccata reattività. Questi complessi di valenza anormale hanno generalmente vita breve per la loro tendenza a completare il proprio insieme elettronico o per dimerizzazione o captando un atomo d'idrogeno che può fornire l'elettrone mancante.

La formazione di RL può avvenire nelle cellule e nei tessuti sia in condizioni fisiologiche che patologiche. In particolare vengono generati dai macrofagi e dai polinucleociti nel momento in cui si verifica la fagocitosi, nonché durante il metabolismo di farmaci e tossici nel corso di processi infiammatori.

I danni maggiormente riscontrabili da iperproduzione di RL si verificano a discapito delle membrane cellulari, le quali per la presenza di acidi grassi polinsaturi, vanno incontro a processi di perossidazione. Si verificano quindi effetti che culminano nella produzione di sostanze quali aldeidi, gas idrocarburi nonché residui chimici come la malondialdeide. Tutto ciò comporta una perdita di fluidità della membrana, un danneggiamento dei gradienti ionici transmembrana, edemi cellulari e tutta una sequenza di alterazioni metaboliche che portano alla morte cellulare. Quest'ultima deve essere intesa pertanto non come causa diretta, bensì come conseguenza di un attacco multifattoriale a differenti strutture o macromolecole vitali.

Due categorie di composti, diversi tra loro per struttura e composizione, svolgono nell'insieme una sinergica azione di difesa cellulare e tissutale dai RL: i sistemi antiossidanti enzimatici e quelli non enzimatici.

Tra i primi sono da segnalare la superossido dismutasi (SOD), la glutazione perossidasi (GPX) e la glutazione transferasi (GST). Questi tre enzimi svolgono una importante funzione nei processi di detossificazione, intercettando un gran numero di composti elettrofilici altamente reattivi prima che questi si leghino covalentemente ai componenti nucleofili dei tessuti, avviando così un'azione di eliminazione delle sostanze estranee.

Tra i sistemi non enzimatici sono da ricordare la vitamina E, la vitamina C e il selenio. Anch'essi bloccano le reazioni dei RL donando elettroni. I RL hanno un ruolo importante nella patogenesi di molte malattie [1, 2] ed è stato suggerito un loro ruolo anche in alcune patologie renali [3].

Al fine di valutare lo stress ossidativo nel danno renale e le possibilità di una sua prevenzione, abbiamo ritenuto opportuno studiare il comportamento dei più comuni parametri chimico-clinici e di alcuni sistemi antiossidanti enzimatici (SOD, GPX, GST) nella risposta al danno renale prodotto nei ratti da ischemia indotta chirurgicamente e di valutare se una dieta potenziata nella concentrazione di sostanze con attività antiossidante come il selenio e la vitamina E facilitasse la capacità di recupero del rene.

### Materiali e metodi

Sono stati esaminati 75 ratti Wistar del peso di circa 300 g forniti dalla Charles River Animal, Calco (Lecce), Italia. Gli animali sono stati mantenuti in un ciclo costante luce-buio di 12 h (7.00-19.00) ad una temperatura controllata di  $22 \pm 2$  °C negli stabulari del Servizio Qualità e Salute per la Sperimentazione Animale dell'Istituto Superiore di Sanità. Prima dell'esperimento gli animali avevano libero accesso alla dieta e all'acqua.

Durante il periodo di studio, gli animali sono stati tenuti in accordo con le linee guida fornite dalla commissione per la cura degli animali in sperimentazione secondo la legislazione italiana (D. lgs. n.116,2; 27 gennaio 1992).

I ratti sono stati divisi in tre gruppi:

1) gruppo di controllo: sottoposti ad una dieta standard per tutto il tempo della sperimentazione;

2) gruppo pre-alimentati: sottoposti ad una dieta standard per una settimana dall'arrivo negli stabulari, sono stati alimentati due settimane prima dell'intervento con una dieta arricchita di vitamina E e selenio (100 mg/kg, 500 µg/kg);

3) gruppo post-alimentati: ratti sottoposti ad una dieta standard fino al giorno dell'intervento, successivamente alimentati con una dieta arricchita di vitamina E (100 mg/kg) e selenio (500 µg/kg) fino alla fine dell'esperimento.

Dopo 16 h di digiuno, tutti i ratti venivano sottoposti ad anestesia generale con una iniezione intraperitoneale di medetomidina cloridrato 0,03 g/kg (Dormitor, Vetem srl, Italia da Orion Corporation Espoo, Finlandia) più 0,03 g/kg di ketamina cloridrato al 10% (Ketavet 100, Farmaceutici Gelloni SpA Aprilia (Lt), Italia). Durante l'anestesia i ratti sono stati posti su di una piastra scaldante a 40 °C.

Dopo un'incisione addominale lungo la linea mediana, l'arteria renale sinistra era occlusa con una clamp vascolare per 30 minuti.

Quindi la clamp era rimossa permettendo la riperfusione del rene. Il rene destro era rimosso. Prima dell'ischemia e della nefrectomia chirurgica sono stati prelevati 2 ml di sangue in provette addizionate con EDTA. Ulteriori campioni di sangue sono stati prelevati dopo 2, 8, 15 e 30 giorni dall'intervento. Anche questi prelievi sono stati eseguiti sotto anestesia generale.

Dopo l'intervento i ratti sono stati risvegliati con una iniezione intraperitoneale di Antisedam Antipamezolo 0,03 mg/kg (Vetem, Italia da Orion Corporation Espoo, Finlandia). I campioni di sangue erano quindi centrifugati a 420 g per 10 min. Il plasma così ottenuto veniva immediatamente analizzato. La determinazione della creatinina, del glucosio, dell'azoto uremico, del colesterolo e delle proteine totali è stata effettuata mediante un analizzatore automatico Technicon-RA 1000 usando reagenti della ditta Bayer (MI, Italia).

La determinazione dell'attività della SOD è stata effettuata mediante spettrofotometro Beckman DU-640 (Beckman Instruments, Fullerton, CA, USA) secondo il metodo di Nebot e Moutet [4], usando reagenti della ditta Oxis (Prodotti Gianni, Milano, Italia).

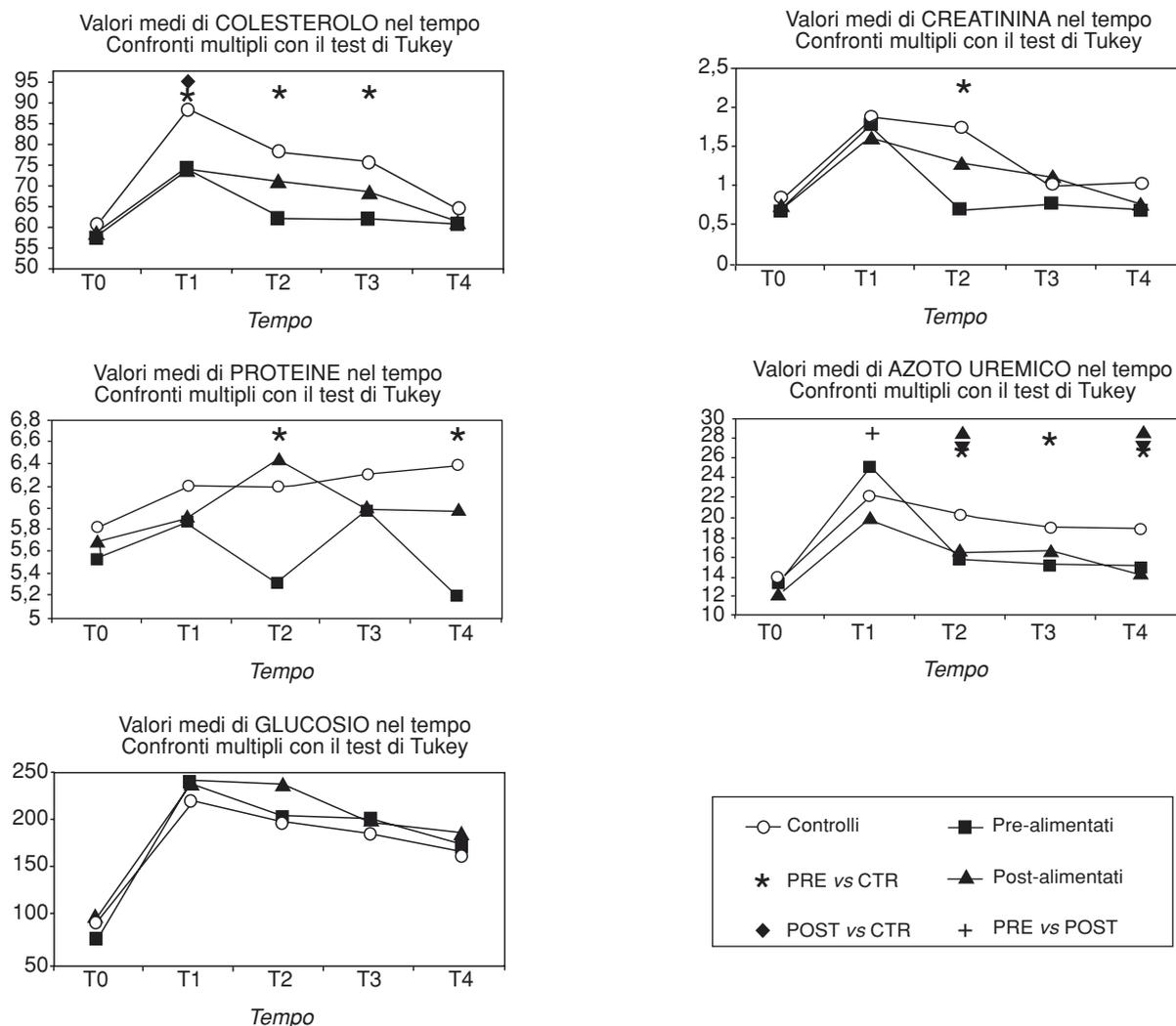
Le determinazioni delle attività della GPX e della GST sono state effettuate sempre con uno spettrofotometro Beckman DU-640, usando reagenti forniti dalla ditta FAR (Settimo di Pescantina, VE, Italia), rispettivamente secondo il metodo di Paglia e Valentine [5], e secondo il metodo di Habig [6].

Al fine di valutare la significatività tra i tre gruppi di ratti in trattamento è stata condotta un'analisi della varianza (ANOVA) per misure ripetute con fattore raggruppante il trattamento (gruppo di controllo, gruppo pre-alimentato e gruppo post-alimentato) e misure ripetute delle rilevazioni effettuate ai tempi T0, T1, T2, T3, T4.

Per valutare la significatività delle differenze osservate tra gruppi di trattamento, in ciascun tempo, sono stati condotti confronti multipli con il test di Tukey. In tutte le analisi condotte il livello di significatività fissato è  $\alpha = 0,05$ .

### Risultati

In Fig. 1 e 2 è riportato l'andamento dei valori medi nel tempo di tutti i parametri ematochimici e enzimatici esaminati nei gruppi di ratti di controllo, pre-alimentati e post-alimentati. L'esame dei dati mostra un significa-



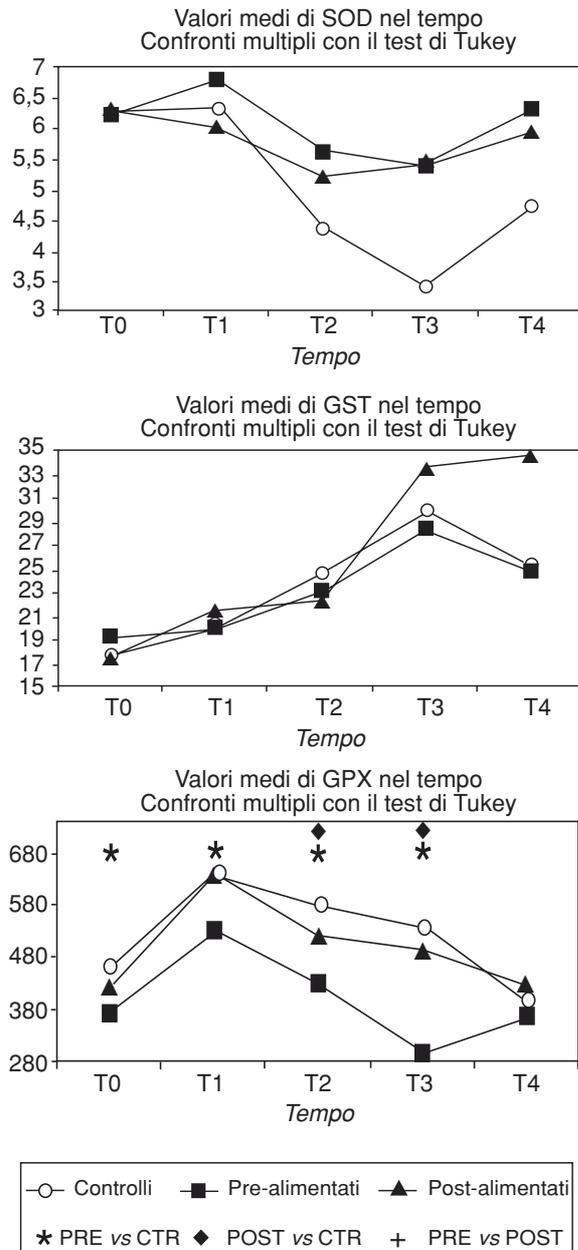
**Fig. 1.** - Andamento dei valori medi dei parametri ematochimici nel tempo; significatività del test di Tukey.

tivo aumento, a 48 h (T1) dall'intervento, di quasi tutti i parametri ematochimici analizzati. L'andamento dopo 8 giorni (T2) mostra, nei controlli, una diminuzione dei valori rispetto a quelli delle 48 h (T1), ma ancora sensibilmente più elevati rispetto a quelli basali (T0). Il ritorno ai valori normali si rileva dopo 30 giorni (T4). Nei gruppi pre-alimentati si può osservare un differente comportamento: dopo 8 giorni (T2) si ha generalmente un ritorno a valori molto vicini a quelli basali (T0), che vengono raggiunti dopo 15 giorni (T3). I post-alimentati pur evidenziando una diminuzione rispetto ai controlli mantengono valori superiori ai livelli basali (T0) e si approssimano ai normali solo dopo 30 giorni (T4).

I risultati dell'analisi della varianza per prove ripetute mostrano per quasi la totalità dei parametri ematochimici presi in considerazione un'interazione altamente significativa tra trattamento (dieta) e tempo (ripetuta) evidenziando differenze tra i tre gruppi di trattamento di entità diverse nei diversi tempi. La Tab. 1 mostra i risultati dell'ANOVA.

Sono stati inoltre condotti i confronti multipli con il test di Tukey al fine di confrontare i tre gruppi in trattamento in ogni tempo di osservazione (T0, T1, T2, T3, T4). In Fig. 1 e 2 vengono riportati i valori medi dei parametri ematochimici ed enzimatici nei diversi tempi e le significatività relative ai confronti multipli effettuati con il test di Tukey.

I risultati più interessanti sono stati ottenuti sui parametri: azoto uremico, colesterolo, proteine. Infatti per tali parametri il test di Tukey ha dato numerose significatività. In particolare per quanto riguarda l'azoto uremico risulta molto evidente (Fig. 1) che entrambi i trattamenti rispetto al controllo risultano essere significativi a partire dal tempo T2. Per questo parametro risulta una differenza significativa al tempo T1 tra i trattamenti pre e post-alimentati. Discorso analogo può essere fatto per il colesterolo in cui però la significatività nei tempi T1, T2 e T3 risulta essere tra i pre-alimentati verso i controlli. Questo a conferma che, seppure entrambe le diete sono più efficaci rispetto alla dieta



**Fig. 2.** - Andamento dei valori medi dei parametri enzimatici nel tempo; significatività del test di Tukey. SOD: superossido dismutasi; GST: glutatione-s-transferasi; GPX: glutatione perossidasi.

standard (controllo) la significatività statistica si ha solo per il gruppo dei pre-alimentati nei confronti dei controlli.

Per quanto riguarda i parametri enzimatici si può osservare, nei controlli, una diminuzione dell'attività della SOD che permane anche dopo 30 giorni dall'intervento, diminuzione che non si riscontra nei gruppi pre e post-alimentati (Fig. 2). L'attività della GST aumenta costantemente ai vari tempi di prelievo, sia nei controlli che nei pre e post-alimentati, mantenendo valori più elevati di quelli basali anche dopo 30 giorni.

La GPX mostra una significatività secondo il test di Tukey (Fig. 2) tra i pre-alimentati verso i controlli già a partire dal tempo T0.

## Discussione

Normalmente l'ubiquità e la reattività dei sistemi in grado di produrre specie chimiche ossidanti nei vari tessuti è controbalanciata dalla presenza di un complesso sistema di meccanismi protettivi che prevengono o quanto meno limitano il danno ossidativo.

Se la velocità di produzione delle specie ossidanti supera la capacità dei meccanismi antiossidanti endogeni può innescarsi un danno irreversibile.

Come già detto precedentemente alcuni studi sperimentali hanno suggerito come questo meccanismo sia responsabile dell'insorgenza di alcune patologie renali.

I nostri risultati confermano indirettamente l'ipotesi di cui sopra, mostrando un coinvolgimento dei sistemi antiossidanti enzimatici nel potenziamento dei meccanismi di difesa nei ratti sottoposti a danno renale; danno che viene recuperato più o meno rapidamente con una dieta ricca di sostanze antiossidanti. Analizzando il comportamento dei singoli enzimi, coinvolti nei meccanismi di difesa endogena ai RL, si può osservare come l'attività della SOD subisca nei controlli una diminuzione più marcata rispetto ai gruppi sottoposti sia prima che dopo l'intervento a dieta arricchita. Inoltre, anche dopo 30 giorni non si ha ritorno ai valori iniziali. Questo risultato potrebbe trovare spiegazione oltre che nel trauma dell'intervento chirurgico anche in una riduzione dei livelli di  $\text{Cu}^{+2}$  e  $\text{Zn}^{+2}$ , entrambi costituenti del gruppo prostetico dell'enzima; non si può escludere, d'altra parte, né la possibilità di una inattivazione diretta dell'enzima da parte di metaboliti tossici, né l'influenza di una modificazione dei livelli degli elettroliti e del contenuto di  $\text{H}_2\text{O}$ . Il ritorno più rapido a valori di normalità della GPX nei ratti pre- e post-alimentati rispetto ai controlli è probabilmente da correlare alla migliore risposta al danno renale dei ratti pre- e post-alimentati. In particolare la dieta dei pre-alimentati sembrerebbe un trattamento preventivo per il danno renale, essendoci una significatività tra i pre-alimentati verso i controlli già a partire dal tempo T0.

L'aumento dell'attività della GST può essere attribuito ad un meccanismo di difesa che la cellula attua quando sono presenti in circolo componenti tossiche, derivate dal danno renale, con proprietà elettrofili stimolanti una superproduzione dell'enzima, indipendentemente dalla dieta.

In conclusione, dai dati presentati risulta, a nostro giudizio, l'effetto positivo di una dieta ricca di sostanze antiossidanti come stimolo dei meccanismi di difesa

Tabella 1. - Risultati ANOVA per prove ripetute

Parametri	Gruppo	Ripetuta	Interazione gruppo/ripetuta
<b>Creatinina</b>	P = 0,0057	P < 0,0001	P = 0,0052
<b>Azoto uremico</b>	P = 0,0132	P < 0,0001	P = 0,0005
<b>Colesterolo</b>	P = 0,0515	P < 0,0001	P = 0,0039
<b>Glucosio</b>	P = 0,1950	P < 0,0001	P = 0,2674
<b>Proteine totali</b>	P = 0,1098	P = 0,0954	P = 0,0424
<b>SOD</b>	P = 0,0017	P < 0,0001	P = 0,0020
<b>GST</b>	P = 0,0002	P < 0,0001	P < 0,0001
<b>GPX</b>	P < 0,0001	P < 0,0001	P < 0,0001

SOD: superossido dismutasi; GST: glutatione-s-transferasi; GPX: glutatione perossidasi.

naturali rispetto alla sovrapproduzione di sostanze tossiche. Inoltre dai risultati ottenuti si rileva che, seppure la dieta preventiva rispetto alla posticipata favorisca il ritorno ai valori normali più efficacemente per alcuni parametri (creatinina, colesterolo, proteine, GPX), tra le due non c'è una differenza tale da poter essere ritenuta significativa.

Ricevuto il 3 aprile 2000.

Accettato il 20 novembre 2000.

#### BIBLIOGRAFIA

1. COLLINS, A.R. 1999. Oxidative DNA damage, antioxidants and cancer. (Review). *Bioessays* **21**(3): 238-246.
2. LEINONEN, J. & LEHTIMAKI, T. 1997. New biomarker evidence of oxidative DNA damage in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *FEBS Lett.* **417**(1): 150-152.
3. SHURTZ-SWIRSKI, R. & MASHIACH, E. 1995. Antioxidant enzymes activity in polymorphonuclear leukocytes in chronic renal failure. *Nephron.* **71**: 176-179.
4. NEBOT, C. & MOUTET, M. 1993. Spectrophotometric assay of superoxide dismutase activity based on the activated autoxidation of a tetracyclic catechol. *Analytical Bioc.* **214**: 442-451.
5. PAGLIA, D.E. & VALENTINE, W.N. 1967. Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. **70**: 158-169.
6. HABIG, W.H. 1974. Glutathione-S-transferases. The first enzymatic step in mercapturic acid formation. *J. Biol. Chem.* **49**: 7130-7139.

## Nel ricordo di Gaudenzio (“Enzo”) Pierdominici

a cura di Sergio BETTINI

già Direttore, Laboratorio di Parassitologia,  
Istituto Superiore di Sanità, Roma

Gaudenzio Pierdominici (28/1/1933-16/2/1998) entrò molto giovane, nel 1951, nell’Istituto Superiore di Sanità quando Direttore del Laboratorio di Parassitologia era il Professor Alberto Missiroli. Dopo un primo periodo di lavoro con il Professor Giuseppe Saccà, fu assegnato come tecnico al Professor Sergio Bettini e con lui continuò il lavoro su vari argomenti di parassitologia ed entomologia medica fino al 1981 anno in cui il Professor Bettini lasciò l’ISS per limiti di età. Passò allora a lavorare con il Dottor Giancarlo Majori, attuale Direttore del Laboratorio, in Italia e all’estero (9 missioni dal 1984 al 1989 nel Burkina Faso e 3 missioni dal 1989 al 1991 nel Madagascar).

Importante è stata la sua partecipazione attiva alla realizzazione ed alle ricerche di laboratorio e di campo del Laboratorio Entomologico (1967-1975) poi Laboratorio di Zoologia Medica (1975-1984) di Grosseto. L’attività di “Enzo” in Toscana è documentata dai numerosi lavori a cui ha collaborato.

La dote principale nell’ambito delle diverse attività svolte a fianco dei vari ricercatori è sempre stata quella della massima dedizione al lavoro ed affidabilità. Le sue capacità tecniche, sia in laboratorio che sul terreno, lo hanno sempre reso persona indispensabile per la ricerca e per il lavoro di campo. In questo emergeva la sua abilità nel risolvere problemi pratici nella logistica di qualsiasi tipo di indagine o di controllo di organismi patogeni. Per i ricercatori Enzo era un’istituzione cui rivolgersi quando si presentavano problemi pratici da risolvere. I risultati ottenuti non sarebbero stati tali senza il suo intervento intelligente e puntuale e senza le sue doti che lo rendevano un prezioso ed insostituibile collaboratore. Per gli operai disinfestatori rappresentava una figura particolare che univa l’autorità all’amicizia. Con questo atteggiamento egli riusciva sempre ad ottenere il massimo rendimento da tutti.

La sua scomparsa ha lasciato un vuoto incalcolabile nel Laboratorio di Parassitologia ed ha significato per noi la perdita di un carissimo amico.

Nel ricordo di Enzo è sembrato doveroso riportare in una breve nota le origini, lo sviluppo e le trasformazioni del Laboratorio Entomologico di Grosseto alla cui nascita e gestione Enzo ha dedicato tutta la sua innata passione.

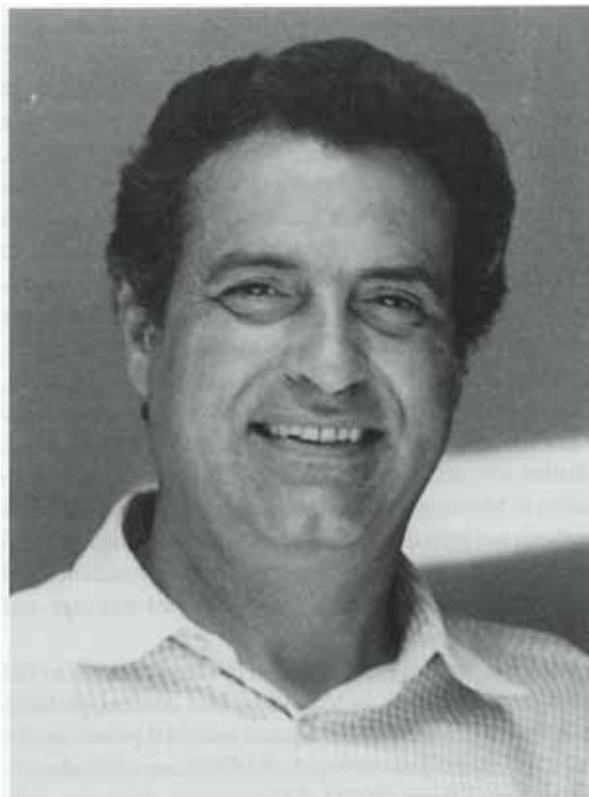
## Il Laboratorio Entomologico di Grosseto

*Origine, sviluppo e trasformazione.* - Nel 1967, in seguito all’inondazione del territorio grossetano dovuta in gran parte alla rottura degli argini del fiume Ombrone, il Ministero della Sanità inviò a Grosseto il Prof. S. Bettini dell’Istituto Superiore di Sanità ed i tecnici P. Cuzzo e G. Pierdominici per verificare se le acque ristagnanti in una vasta area della Provincia avessero creato nuovi, estesi focolai anofelici. Il suddetto personale prese immediatamente contatto con il Medico provinciale Dott. E. Finizio, membro del Comitato antimalarico locale, che si mostrò molto preoccupato per la situazione venutasi a creare in seguito all’inondazione. Il Prof. Bettini, che nel 1947 aveva diretto la campagna antimalarica in Maremma, grazie alla quale la trasmissione della malaria nel giro di un anno era stata interrotta, nel 1966 era stato incaricato di seguire, come consulente del medico provinciale, la campagna anti-zanzare del comune di Orbetello.

Il Prof. Bettini fu all’inizio ospitato nell’Ufficio del Medico provinciale in Via Adda, che costituì pertanto con l’aiuto di alcuni collaboratori esterni il primo nucleo del Laboratorio Entomologico del Comitato antimalarico. Alcuni anni dopo (1971) il Laboratorio locò una sede stabile in Via Tevere. In seguito all’aumento delle attività di ricerca e controllo il Laboratorio venne ampliato nel 1975 prendendo il nome di Laboratorio di Zoologia Medica (LZM). Sotto questa denominazione il Laboratorio fu trasferito in Via Fiume nel 1979. Successivamente (1984), il LZM fu incorporato nella USL N. 9 (attualmente Azienda USL 28) con la denominazione attuale di Sezione di Zoologia Ambientale.

*Personale e collaboratori.* - Inizialmente, il personale era costituito da squadre di disinfestatori alle dipendenze del Comitato antimalarico locale. Successivamente il Laboratorio si avvale dell’opera di personale di ruolo e collaboratori. I primi a collaborare con il Laboratorio furono il Dott. G. Majori nel 1967 e il Dott. M. Maroli nel 1970. Per l’attività amministrativa venne chiamato a prestare una collaborazione “part time” V. Fiorentini, di ruolo presso la Provincia di Grosseto; successivamente prestò servizio a tempo pieno E. Baffigo, comandato dalla stessa amministrazione. Per le attività di segreteria collaborò A.M. Lopomo. In seguito, altri ricercatori iniziarono la collaborazione con il Laboratorio: L. Gradoni nel 1975, E. Pozio nel 1977, e M. Gramiccia, L. Bonarelli e N. Squitieri nel 1978.

Nel frattempo (1976) M. Cocchi aveva iniziato a frequentare il LZM per preparare la sua tesi sperimentale in biologia, che fu discussa presso l’Università di Pisa nel luglio 1977, relatore Prof. Bettini. Un anno dopo A. Tamburro, biologo, venne trasferito dall’amministrazione provinciale nel LZM.



Entrambi, Tamburro e Cocchi, rispettivamente nel 1979 e 1980 venivano assunti nei ruoli direttivi del LZM, e da allora hanno collaborato alle ricerche ed al lavoro di campo, assumendo negli anni a seguire la guida del Laboratorio stesso.

*Risorse per la gestione del Laboratorio.* - Le risorse per la gestione generale del Laboratorio, per l'acquisto di materiale e dei mezzi di trasporto e di corsi di perfezionamento sono state fornite inizialmente dalla Provincia e dal CNR e, a partire dal 1972, anche dal Ministero della Sanità con convenzioni annuali. Questi ultimi fondi, a decorrere dal 1977, furono assegnati principalmente per lo studio delle leishmaniosi, un importante capitolo di parassitologia della Toscana che sarebbe stato sviluppato sotto vari aspetti: medico, zoologico, veterinario, entomologico ed immunologico.

*Collaborazione con l'ISS.* - L'appartenenza di alcuni collaboratori del LZM all'ISS ha fatto sì che la collaborazione fra i due enti sia stata sempre molto stretta. Inoltre, varie apparecchiature scientifiche, animali da esperimento e materiale di consumo per le ricerche di laboratorio e di campo furono a carico dell'Istituto Superiore di Sanità (Laboratorio di Parassitologia) con il quale il LZM collaborava sui vari temi di ricerca.

*Attività di ricerca e controllo.* - Inizialmente, in seguito all'ispezione del territorio costiero corrispondente all'area di Principina (Rapporto del 21/3/1967),

fu concluso che due erano i problemi entomologici sui quali era necessario indirizzare l'attenzione, i culicidi, la cui abbondanza aveva creato un serio problema per la popolazione locale, ed i ceratopogonidi, minuti ditteri ematofagi che causano nell'uomo irritazioni dermiche non indifferenti. In seguito, con la crescente richiesta di altri interventi nel settore della sanità pubblica, furono ampliati i settori di ricerca con particolare riguardo alle leishmaniosi.

La preminente attività di ricerca che ha caratterizzato il Laboratorio in un arco di tempo di circa 15 anni, è testimoniata dalle numerose pubblicazioni scientifiche prodotte, 44, delle quali 16 apparse su riviste internazionali (vedi Bibliografia).

D'accordo con il Medico provinciale fu deciso che la lotta antilarvale, fino allora indirizzata solo verso gli anofeli, dovesse da quell'anno essere anche rivolta ai culicini molesti (*Culex* spp. ed *Aedes* spp.). Nel 1970 fu condotta un'ampia indagine sull'anofelismo residuo nel grossetano che mostrò una bassissima densità nei focolai tipici delle specie anofeliche [1]. Dopo tale indagine l'attenzione fu rivolta alla biologia ed ecologia di specie moleste di zanzare presenti nella Provincia [2], nonché allo studio sull'azione di sostanze antilarvali, come l'Altosid [3, 4].

Nell'estate del 1977 fu messa in evidenza un'altissima densità di *Anopheles labranchiae* nel territorio di S. Donato (Orbetello). Fu rilevato che l'infestazione proveniva dai focolai larvali presenti nelle vaste risaie della zona da poco ampliate. Pertanto fu deciso, per evitare una diffusione del vettore alle aree circostanti, di trattare con DDT le pareti interne dei ricoveri prossimi alle risaie. Tale operazione fu oggetto di una pubblicazione dell'OMS [5].

Approfonditi studi furono svolti sulla sistematica, biologia ed ecologia di specie del genere *Leptoconops* [6-13]. Tali studi hanno portato alla identificazione delle specie presenti nell'area ed ai loro focolai larvali.

La diffusione delle leishmaniosi nella popolazione umana fu determinata attraverso l'uso della leishmanina intradermica [14-20].

Ricerche sulla leishmaniosi canina, serbatoio principale dei parassiti, mostrarono la vasta diffusione della malattia [21-24].

Di notevole interesse è stata la ricerca di serbatoi selvatici di *Leishmania* con il reperimento, in due zone della Provincia, di parassiti nel ratto nero e nella volpe [25-33].

Un altro capitolo di grande importanza ha riguardato i vettori di leishmaniosi, i flebotomi, che sono stati oggetto di particolari ricerche [34-38].

E' stato condotto l'isolamento di ceppi di *Leishmania* per la loro tipizzazione biochimica ed è stata creata una criobanca per comparare i ceppi locali con quelli di altri focolai di leishmaniosi in Italia ed all'estero [39-42].

Inoltre, sono state oggetto di ricerche la dirofilariosi della volpe, che ha mostrato un'ampia diffusione nella provincia di Grosseto [21], e la toxoplasmosi, risultata presente tra carnivori e roditori di questa area [43].

Considerato il ruolo della volpe quale serbatoio di queste importanti zoonosi, è stato condotto uno studio di tipo etologico sulle abitudini alimentari dell'animale [44].

#### Ringraziamenti

Si ringrazia M. Maroli per la collaborazione alla pubblicazione di questa nota in ricordo di Enzo Pierdominici.

#### BIBLIOGRAFIA

- MAJORI, G., MAROLI, M., BETTINI, S. & PIERDOMINICI, G. 1970. Osservazioni sull'anofelismo residuo nel Grossetano. *Riv. Parassitol.* **31**: 147-154.
- MAROLI, M., MAJORI, G., TURILLAZZI, P., BETTINI, S. & PIERDOMINICI, G. 1973. Osservazioni sulla biologia di *Aedes detritus* in alcuni focolai larvali della maremma toscana. *Riv. Parassitol.* **34**: 219-232.
- GRADONI, L., BETTINI, S. & MAJORI, G. 1976. Toxicity of Altosid to the Crustacean, *Gammarus aequicauda*. *Mosquito News* **36**: 294-297.
- MAJORI, G., BETTINI, S. & PIERDOMINICI, G. 1977. Methoprene or Altosid for the control of *Aedes detritus* and its effects on some non-targets. *Mosquito News* **37**: 57-62.
- BETTINI, S., GRADONI, L., COCCHI, M. & TAMBURRO, A. 1978. Rice culture and *Anopheles labranchiae* in Central Italy. World Health Organization, Geneva (WHO/MAL 78.897 - WHO/VBC 78.686).
- BETTINI, S. & FINIZIO, E. 1968. *Leptoconops irritans* Noé, 1907 nel Grossetano: problemi di lotta. *Riv. Parassitol.* **39**: 33.
- BETTINI, S., MAJORI, G., FINIZIO, E. & PIERDOMINICI, G. 1969. Ricerche sui Ceratopogonidi nel Grossetano. Nota I. Identificazione dei focolai di *Leptoconops irritans* Noé, 1907. *Riv. Parassitol.* **30**: 227-238.
- BETTINI, S., MAJORI, G., FINIZIO, E. & PIERDOMINICI, G. 1969. Ricerche sui Ceratopogonidi nel Grossetano. Nota II. Identificazione dei focolai di *Leptoconops bezzi* Noé, 1907. *Riv. Parassitol.* **30**: 239-242.
- BETTINI, S., MAJORI, G., FINIZIO, E., & PIERDOMINICI, G. 1969. Ricerche sui Ceratopogonidi nel Grossetano. Nota III. Osservazioni sulla biologia delle alate di *Leptoconops irritans* e *Leptoconops (Holoconops) kerteszi*. *Riv. Parassitol.* **30**: 311-318.
- MAJORI, G. & BETTINI, S. 1969. Descrizione del maschio di *Leptoconops irritans* Noé, 1907. *Riv. Parassitol.* **30**: 129-132.
- MAJORI, G., BETTINI, S., FINIZIO, E. & PIERDOMINICI, G. 1970. Ricerche sui Ceratopogonidi nel Grossetano. Nota IV. Identificazione dei focolai di *Leptoconops (Holoconops) kerteszi* Kieffer 1908. *Riv. Parassitol.* **31**: 279-284.
- MAJORI, G. & BETTINI, S. 1971. Osservazioni sulla biologia dei Ceratopogonidi (*Leptoconops* spp.) nel Grossetano. In: Atti VI Congresso Società Italiana di Parassitologia. Perugia, 25-27 maggio 1970. *Parassitologia* **13**: 207-208.
- MAJORI, G., BERNARDINI, F., BETTINI, S., FINIZIO, E. & PIERDOMINICI, G. 1971. Ricerche sui Ceratopogonidi nel Grossetano. Nota V. Caratteristiche geologiche dei focolai di *Leptoconops* spp. *Riv. Parassitol.* **32**: 277-291.
- BETTINI, S., PAMPIGLIONE, S. & MAROLI, M. 1977. Studies on Mediterranean leishmaniasis: V. A preliminary epidemiological survey of human leishmaniasis in Tuscany. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg.* **71**: 737-749.
- BETTINI, S., MENECHINI, G., RUBERTO, G., CARTOLANO, F. & UNGARI, S. 1978. Leishmaniosi viscerale. Descrizione di un caso resistente alla terapia. *Aggiorn. Mal. Inf. Immun.* **24**: 1-7.
- BETTINI, S. 1979-80. Leishmaniasis in Tuscany. *Rend. Accad. Naz. Sci. Fis. Nat.* **4**: 211-218.
- BETTINI, S., MAROLI, M., GRADONI, L., POZIO, E. & GRAMICCIA, M. 1980. Studi sulla epidemiologia della leishmaniosi umana in Toscana. In: Atti X Congresso Società Italiana di Parassitologia, Alghero 20-23 maggio 1980. *Parassitologia* **22**: 283-286.
- BETTINI, S., MAROLI, M. & GRADONI, L. 1981. Leishmaniasis in Tuscany (Italy). IV. An analysis of all recorded human cases. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **75**: 338-344.
- BETTINI, S., GRAMICCIA, M., POZIO, E. & GRADONI, L. 1981. Risposta alla leishmanina intradermica di una popolazione umana in un focolaio di leishmaniosi viscerale (M. Argentario, Grosseto). In: Atti XI Congresso Società Italiana di Parassitologia, Camerino. 8-12 settembre 1981. *Parassitologia* **23**: 120-122.
- BETTINI, S., GRAMICCIA, M., GRADONI, L., POZIO, E., MUGNAI, S. & MAROLI, M. 1983. Leishmaniasis in Tuscany (Italy). VIII. Human population response to leishmanin in the focus of Monte Argentario (Grosseto) and epidemiological evaluation. *Ann. Parasitol. Hum. Comp.* **58**: 539-547.
- GRADONI, L., POZIO, E. & MAROLI, M. 1980. Indagine sulla filariosi della volpe in provincia di Grosseto. *Ann. Ist. Super. Sanità* **16**: 251-256.
- GRADONI, L., POZIO, E., BETTINI, S. & GRAMICCIA, M. 1980. Leishmaniasis in Tuscany (Italy). III. The prevalence of canine leishmaniasis in two foci of Grosseto province. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **74**: 421-422.
- POZIO, E., GRADONI, L., BETTINI, S. & GRAMICCIA, M. 1981. Leishmaniasis in Tuscany (Italy). VI. Canine leishmaniasis in the focus of Monte Argentario (Grosseto). *Acta Trop.* **38**: 383-393.
- GRADONI, L., GRAMICCIA, M., POZIO, E., MAROLI, M. & BETTINI, S. 1980. Leishmaniosi canina in due focolai della provincia di Grosseto. In: Atti X Congresso Società Italiana di Parassitologia. Alghero 20-23 maggio 1980. *Parassitologia* **22**: 316-318.
- BETTINI, S., GRADONI, L. & POZIO, E. 1978. Isolation of *Leishmania* strains from *Rattus rattus* in Italy. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **72**: 441-442.
- GRADONI, L., POZIO, E., BETTINI, S. & GRAMICCIA, M. 1978. Ricerca di leishmanie in carnivori selvatici della provincia di Grosseto. *Ig. Sanità Pubblica* **34**: 257-268.
- BETTINI, S., POZIO, E. & GRADONI, L. 1980. Leishmaniasis in Tuscany (Italy). (11) *Leishmania* from wild Rodentia and Carnivora in a human and canine leishmaniasis focus. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **74**: 77-83.
- POZIO, E., GRADONI, L., GRAMICCIA, M., BETTINI, S. & MAROLI, M. 1980. Ruolo dei selvatici come serbatoio di *Leishmania* in provincia di Grosseto. In: Atti X Congresso Società Italiana di Parassitologia. Alghero 20-23 maggio 1980. *Parassitologia* **22**: 342-344.

29. GRADONI, L., POZIO, E., GRAMICCIA, M., BETTINI, S. & MAROLI, M. 1981. Osservazioni nell'infezione sperimentale del ratto nero (*Rattus rattus*) con *Leishmania infantum*. In: Atti XI Congresso Società Italiana di Parassitologia. Camerino 8-12 settembre 1981. *Parassitologia* **23**:186-189.
30. POZIO, E., GRADONI, L., BETTINI, S. & GRAMICCIA, M. 1981. Leishmaniasis in Tuscany (Italy). V. Further isolation of *Leishmania* from *Rattus rattus* in the province of Grosseto. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* **75**: 393-395.
31. GRADONI, L., POZIO, E., GRAMICCIA, M., MAROLI, M. & BETTINI, S. 1983. Leishmaniasis in Tuscany (Italy). VII. Studies on the role of the black rat, *Rattus rattus* in the epidemiology of visceral leishmaniasis. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **77**: 427-431.
32. POZIO E., MAROLI M., GRADONI L. & GRAMICCIA M. 1983. Trasmissione sperimentale di *Leishmania infantum* con *Phlebotomus perniciosus* al ratto nero (*Rattus rattus*). In: Atti XII Congresso Società Italiana di Parassitologia. Como, 28-30 giugno 1983. *Parassitologia* **25**: 327-329.
33. POZIO, E., MAROLI, M., GRADONI, L. & GRAMICCIA, M. 1985. Laboratory transmission of *Leishmania infantum* to *Rattus rattus* by the bite of experimentally infected *Phlebotomus perniciosus*. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **79**: 524-526.
34. MAROLI, M. & BETTINI, S. 1977. Leishmaniasis in Tuscany (Italy). I. An investigation on phlebotomine sandflies in Grosseto province. *Trans. R. Soc. Trop. Med. & Hyg.* **71**: 315-321.
35. MAROLI, M., BETTINI, S., GRADONI, L., GRAMICCIA, M. & POZIO, E. 1980. Osservazioni sui vettori della leishmaniosi. In: Atti XII Congresso Nazionale di Entomologia. Roma, 5-9 novembre 1980. Vol. 2. p. 411-412.
36. MAROLI, M., POZIO, E., GRADONI, L., GRAMICCIA, M. & BETTINI, S. 1980. Osservazioni sui vettori della leishmaniosi in provincia di Grosseto. In: Atti X Congresso Società Italiana di Parassitologia. Alghero, 20-23 maggio 1980. *Parassitologia* **22**: 331-332.
37. POZIO, E., GRADONI, L., BONARELLI, R., SQUITIERI, N., BETTINI, S., MAROLI, M. & COCCHI, M. 1980. Indagine sui focolai larvali dei flebotomi in provincia di Grosseto. In: Atti XII Congresso Nazionale di Entomologia. Roma, 5-9 novembre 1980. Vol. 2. p. 395-400.
38. MAROLI, M., GRADONI, L., GRAMICCIA, M. & POZIO, E. 1984. Man-bait catch of *Phlebotomus perniciosus* (Diptera, Psychodidae) in a human and canine leishmaniasis focus in Central Italy. *Parassitologia* **26**: 269-272.
39. GRAMICCIA M., POZIO E., GRADONI L. & BETTINI S. 1979. Osservazioni sulla crescita *in vivo* e *in vitro* di vari isolati di *Leishmania*. *Ig. Sanità Pubblica* **35**: 129-135.
40. GRAMICCIA, M., GRADONI, L., POZIO, E. & BETTINI, S. 1980. Isolamento per la tipizzazione biochimica di *Leishmania*. In: Atti X Congresso Società Italiana di Parassitologia. Alghero, 20-23 maggio 1980. *Parassitologia* **22**: 319-320.
41. GRAMICCIA, M., GRADONI, L., POZIO, E. & BETTINI, S. 1980. Isolati di *Leishmania*. Ulteriori osservazioni. *Ig. Sanità Pubblica* **36**: 310-315.
42. GRAMICCIA, M., MAAZOUN, R., LANOTTE, G., RIOUX, J.A., LE BIANCQ, S., EVANS, D.A., PETER, W., BETTINI, S., GRADONI, L. & POZIO, E. 1982. Typage enzymatique de onze souches de *Leishmania* isolées, en Italie Continentale, à partir de formes viscérales murines, canines et vulpines. Mise en évidence d'un variant enzymatique chez le renard (*Vulpes vulpes*) et le chien. *Ann. Parasitol. Hum. Comp.* **57**: 527-531.
43. ZARDI, O., ADORISIO, E., GRADONI, L., POZIO, E. & BETTINI, S. 1980. *Toxoplasma gondii* in wild mammals of a Mediterranean biotope of Tuscany, Italy. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **74**: 409-410.
44. POZIO, E. & GRADONI, L. 1981. Spettro trofico della volpe (*Vulpes vulpes* L.) e della faina (*Martes foina* Erxleben) in provincia di Grosseto. *Natura* **72**: 185-196.

## recensioni, commenti e segnalazioni

A cura di  
Federica Napolitani Cheyne



### EXOCYCLIC DNA ADDUCTS IN MUTAGENESIS AND CARCINOGENESIS.

B. Singer e H. Bartsch  
(Eds).

Lyon: International  
Agency for Research on  
Cancer, 1999. 361 p.  
(IARC Scientific  
Publications, 150).  
ISBN 92 832 2150 8.

Quattordici anni fa un volume della serie *Scientific publications* della International Agency for Research on Cancer (IARC) [1] è stato dedicato al nuovo campo degli addotti esociclici del DNA formato dai numerosi cancerogeni esogeni capaci di formare *in vivo* sul DNA addotti di questo tipo, stimolando un gran numero di ricerche su questi nuovi composti genotossici. Negli anni successivi si è dimostrato che molti addotti esociclici si formano anche da prodotti di perossidazione lipidica e che quindi originano nelle cellule stesse per ossidazione di alcuni lipidi insaturi, componenti normali delle membrane biologiche. Questi addotti possono essere quindi considerati di origine endogena, anche se questa definizione non ha quella rigidità che molti le attribuiscono, data la grande influenza sulla loro formazione dell'apporto alimentare di alcuni acidi grassi insaturi. Negli stessi anni veniva messo in evidenza e vivacemente discusso il ruolo svolto nei processi mutageni e cancerogeni dei danni ossidativi al DNA indotti dalla generazione, specialmente endocellulare, di specie reattive all'ossigeno (ROS) nel corso dei normali processi ossidativi metabolici. I danni diretti al DNA indotti dai ROS (rottture del DNA, formazione di 8-idrossiguanina, ecc.) sono stati considerati i più probabili e rilevanti agenti causali di quella cancerogenesi "endogena" o "di fondo" nell'uomo, ipotesi che ha stimolato le numerose ricerche sulla chemioprevenzione della cancerogenesi basate sulla assunzione prolungata di sostanze riducenti, specie vitaminiche.

Nello studio degli effetti cellulari dei ROS si è visto che questi ossidano o perossidano anche lipidi formando una serie di dialdeidi e di idrossialchenali che reagiscono anche con il DNA e i cui addotti possono ciclizzare dando numerosi addotti esociclici. Le ricerche su questi ultimi hanno conosciuto così una enorme espansione che ha prodotto nuove sensibili tecniche analitiche e nuove ipotesi sui meccanismi della cancerogenesi.

Con il tempismo che ha sempre distinto tutte le *Scientific publications* della IARC, un nuovo volume (*Exocyclic DNA adducts in mutagenesis and carcinogenesis*) è stato dedicato all'argomento. Il volume, che dà un quadro praticamente completo dei nuovi dati, espone gli ancora numerosi problemi irrisolti o insufficientemente chiariti e, soprattutto, indica la via per nuove ricerche.

I contributi sono stati raccolti in capitoli omogenei: i primi tre sulla formazione, chimica e soprattutto sulla distinzione fra precursori endogeni ed esogeni, quando da essi si formano addotti esociclici identici da intermedi reattivi molto diversi. Il problema della distinzione quantitativa esogeno/endogeno è difficile per la bassa concentrazione di questi addotti sul DNA, che spesso è di 1-2 addotti per  $10^8$  nucleotidi. Il problema analitico è stato brillantemente risolto con la spettrometria di massa, usando precursori esogeni marcati con  $^{13}\text{C}$  che permette di determinare con alta precisione e sensibilità gli addotti esociclici esogeni ed endogeni (J. Swenberg *et al.* p. 29-43). Nei tessuti umani gli addotti esociclici sono presenti in tutti gli individui, ma con grandi variazioni fra organi, individui e tipo di addotti esociclici.

I precursori endogeni, o modulati dall'alimentazione sono numerosi e sono praticamente tutti derivati di ossidazione degli acidi grassi con funzioni aldeidiche. Una sorprendente varietà di addotti si forma sulle nucleobasi con grandi differenze di formazione, stabilità, riparazione e potenza mutagena. Altrettanto numerosa è la schiera dei precursori esogeni, dai semplici epossidi (J.J. Solomon *et al.* p. 123-136), ai composti vinilici, a prodotti di clorazione delle acque (L. Kronberg *et al.* p. 115-122), nitrosammine e gliossale.

I possibili e non ancora chiariti meccanismi della cancerogenesi da benzene sono esposti criticamente (B.T. Golding *et al.* p. 75-88), dimostrando la verità del detto che più è semplice la struttura di uno xenobiotico più è complicato il suo metabolismo.

Il capitolo IV è stato dedicato allo studio delle modificazioni strutturali che questi addotti provocano nel DNA, sia come destabilizzanti della doppia elica, che come distorsioni locali. Gli etenoaddotti nel DNA ne modificano la conformazione B, stabilizzandola mediante la formazione di legami idrogeno. Di una precisione visiva straordinaria è l'appendice iconografica a questi studi (Appendice p. 351-355), in cui chiarissime immagini a colori esemplificano i diversi effetti sulla doppia elica della presenza di un addotto del p-benzochinone sulla citosina, adenina e guanina. La nostra pigritia ci ha appiattito sulle sequenze nucleotidiche, trascurando la natura tridimensionale del DNA: queste immagini sono un forte stimolo a non trascurare la strutturistica spaziale delle macromolecole.

Nel capitolo V i progressi della ricerca permettono di proporre gli addotti esociclici come marcatori di esposizione, e si giunge a tentare la stima quantitativa del rischio cancerogeno determinato da due aldeidi endogene (E. Eder *et al.* p. 291-232).

Nel capitolo VI gli studi sulla riparazione di queste lesioni ed i loro effetti sulla replicazione mostrano i progressi compiuti, ma anche il molto che resta da fare. Gli enzimi più efficienti nella riparazione degli etenoaddotti sono le DNA-glicosilasi, la cui famiglia enzimatica è in continuo ampliamento, che agiscono mediante l'escissione della base modificata. In questo modo si dispone nell'urina di biomarcatori specifici, misurabili mediante un sensibilissimo e specifico metodo basato sulla immunoaffinità (J. Nair p. 55-61).

Nel capitolo VII si definiscono le attività mutagene e cancerogene dei diversi addotti esociclici. Per la dibattuta questione del ruolo dei danni ossidativi nella cancerogenesi, si utilizzano efficacemente le ricerche che negli ultimi dieci anni hanno dimostrato il ruolo dell'ossido nitrico e della famiglia delle NO-sintetasi, con le loro variazioni in diverse condizioni patologiche, anche infettive (S. Ambs *et al.* p. 295-302). Gli studi sul ruolo degli etenoaddotti nella cancerogenesi da cloruro di vinile mostra una relazione lineare fra l'indice di legame covalente (CBI) e la potenza cancerogena per gli etenoaddotti epatici (A. Barbin p. 303-313). Lo studio seguente (M.J. Marion *et al.* p. 315-324), analizza le mutazioni puntiformi da cloruro di vinile, identificando come specifiche le transizioni GC-AT al codone 13 del gene Ki-ras negli angiosarcomi umani, e le trasversioni AT-TA del gene p53 negli angiosarcomi sia umani che dei ratti. Di particolare interesse la dimostrazione che lo spettro di mutazione del Ki-ras umano è diverso fra gli angiosarcomi da cloruro di vinile e quelli da Thorotrast o sporadici, il che induce a considerare la mutazione al codone 13 del Ki-ras specifica del cloruro di vinile.

Va inoltre ricordato che le mutazioni AT-TA rappresentano solo il 2,6% delle mutazioni p53 fino ad oggi descritte e sono attese in base agli studi condotti sulla mutagenicità di uno degli addotti da cloruro di vinile, la -adenina.

La mutagenicità degli etenoaddotti -C a -A, debole nel *E. coli* è considerevole nelle cellule renali di scimmia, suggerendo cautela nello studio della mutagenicità degli etenoaddotti con sistemi batterici (A.K. Basu *et al.* p. 325-333). L'ultimo studio (M.J.M. Nivard *et al.* p. 335-349), utilizza il ben noto strumento dell'indagine genetica, la *Drosophila*, per lo studio degli effetti mutageni di precursori vinilici degli etenoaddotti. Oltre le mutazioni puntiformi e le delezioni, si osservano aberrazioni cromosomiche strutturali. Tutti i derivati vinilici sono risultati anche efficaci clastogeni e induttori di micronuclei. Un dato interessante è rappresentato da sostituzioni di basi nel gene "vermilion" della *Drosophila*, (G<A, A<G, G<T, A<T) che sono dello stesso tipo di quelle osservate negli oncogeni dei tumori da cloruro di vinile nei roditori in 22 casi su 23.

Ben pochi appunti si possono muovere a questa eccellente raccolta di studi. In J. Swenberg *et al.*, la Fig. 8 a pag. 39 riguarda la correlazione fra etenoG e angiosarcomi, e la promette sia per i ratti che per i topi, ma la riporta solo per i primi. Nell'articolo di W.P. Watson *et al.* (p. 63-73), sembra eccessivo definire debole mutageneo un composto con CBI di 525, perché basso di fronte al valore di 17 000 per l'aflatossina. Basta ricordare che le ammine aromatiche cancerogene hanno CBI compresi fra 200 e 300, e gli idrocarburi policiclici cancerogeni fra 25 e 100, per rendersi conto che è imprudente definire "debole mutageneo" un composto con CBI intorno a 500.

I nuovi metodi analitici ultrasensibili e i numerosi dati raccolti non permettono ancora di accertare quantitativamente il peso causale degli addotti esociclici endogeni, ma la raccolta di moltissimi nuovi dati non solo negli elementi figurati del sangue, ma anche degli etenoaddotti nelle urine potrà chiarire in pochi anni questo problema fondamentale. Un recente lavoro ha segnalato l'assenza di mutazioni in un gene specifico in ratti trattati con il 4-idrossinonenale, precursore degli etenoaddotti endogeni fino a dosi tossiche [2]. Troppo diverse sono le condizioni sperimentali adottate, rispetto alla formazione endocellulare dai precursori lipidici degli addotti esociclici, ma i risultati non sembrano indicare un grande ruolo degli etenoaddotti endogeni nella cancerogenesi.

Nel volume si è accennato alla stabilità degli addotti esociclici *in vivo* (A.K. Basu *et al.* p. 325-333). Recentemente si è dimostrata la parziale apertura dell'anello esociclici della etenoadenina, con aumento di 20 volte della potenza mutagena, in parallelo con una discreta depurinazione [3].

Anni addietro è stato dimostrato per un classico cancerogeno, il benzo(a)pirene, una ineguale distribuzione dei suoi addotti sul DNA nucleare: il 75% sul DNA linker ed il 25% sul nucleosomico [4]. Nella formazione degli addotti esociclici le grandi differenze molecolari fra precursori endogeni ed esogeni giocano un simile ruolo? Le lunghe molecole idrofobiche, relativamente poco polari, degli alchenali da lipidi,

## recensioni, commenti e segnalazioni

si distribuiscono sul DNA allo stesso modo della piccola e polare molecola del cloruro di vinile? Non solo quindi il lavoro non manca, ma si è certi che in questo campo sarà molto fruttuoso ed utile.

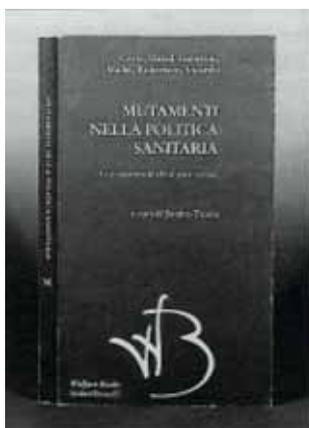
La spina dorsale di questo libro è la chimica, strutturistica, analitica, preparativa, che domina quasi ogni capitolo. Del resto si può considerare la cancerogenesi il prodotto di un incontro sfortunato della biologia molecolare con la chimica, e per studiarla è necessario conoscere entrambi i protagonisti. Appare ormai indispensabile una profonda conoscenza della chimica organica e della chimico-fisica per affrontare il complesso di fenomeni della cancerogenesi, per comprendere pienamente gli splendidi risultati delle ricerche espone in questo libro, e soprattutto per partecipare attivamente ai loro futuri sviluppi.

### BIBLIOGRAFIA

1. INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. 1986. *The role of cyclic nucleic acid adducts in carcinogenesis and mutagenesis*. B. Singer & H. Bartsch (Eds). IARC, Lyon (IARC Sci. Pub., 70).
2. NISHIKAWA, A., FURUKAWA, F., KASAHARA, K. *et al.* 2000. Trans-4-hydroxy-2-nonenal, an aldehydic lipid peroxidation product, lacks genotoxicity in lacI transgenic mice. *Cancer Lett.* **148**(1): 81-86.
3. SPEINA, E. *et al.* 2000. 30. *Annual Meeting EEMS*. Budapest 22-26 August 2000, P/102. p. 129.
4. JACK, P.L. & BROOKES, P. 1981. The distribution of benzo(a)pyrene DNA adducts in mammalian chromatin. *Nucleic Acids Res.* **9**(21): 5533-5552.

Romano Zito

Istituto per lo Studio e la Cura dei Tumori "Regina Elena", Roma



### MUTAMENTI NELLA POLITICA SANITARIA.

**Le prospettive in alcuni paesi europei.** Sandro Turcio (Ed.). Roma: Iridiss/Donzelli, 2000. (Welfare books). 191 p. ISBN 88 7989 5508. Lit 40 000.

Tutti i sistemi sanitari sono stati investiti nell'ultimo ventennio da processi di riforma, non di rado succedutisi nello stesso paese a relativamente breve distanza di tempo. I sistemi

sanitari, e l'esperienza italiana ne rappresenta un'ulteriore conferma, hanno ormai assunto l'aspetto di un cantiere con perenni lavori in corso. Questa "irrequietezza" dei sistemi sanitari evidenzia probabilmente due aspetti:

- i modelli di organizzazione e di finanziamento fino ad ora adottati nel mondo sanitario hanno per lo più evidenziato sostanziali manchevolezze, piuttosto che persistenti pregi;

- per i volumi di risorse che impiega e per gli interessi singoli e collettivi che coinvolge, il settore sanitario costituisce un terreno prioritario di intervento dell'azione politica.

Risulta, pertanto, altamente istruttivo sia per i decisori, sia per gli operatori sanitari che vogliono comprendere le ragioni delle scelte già compiute, nonché quali possibili alternative siano disponibili, conoscere in modo comparativo i diversi processi di riforma già attuati nei diversi contesti sanitari. Questa esigenza, di conoscenza e di confronto dei diversi modelli di sistema sanitario, è così avvertita che sono ormai numerosi gli studi o gli atti di convegni pubblicati in materia anche nel nostro paese. Si citino, per tutti, gli studi dell'Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD), pubblicati nel 1992 *The reform of health care: a comparative analysis of seven OECD countries*, e nel 1997 *New directions in health care policy*.

Il primo intervento, di Alex Robertson, descrive il modello per eccellenza del sistema di welfare, rappresentato dal servizio sanitario britannico. L'intervento di Robertson descrive, in particolare, le modificazioni introdotte nel National Health Service britannico dal governo Thatcher e dai governi conservatori inglesi. Le successive azioni del governo laburista vengono accennate, in relazione al medesimo concetto portante, che ha regolato il sistema negli anni '90: l'introduzione di meccanismi di mercato interno, tramite i quali entrambi gli schieramenti governativi hanno tentato di incrementare l'efficienza del sistema. In particolare, il sistema ereditato dagli anni '80 evidenziava soprattutto disparità nei carichi di lavoro e nella remunerazione dei medici di medicina di base e dei medici ospedalieri, e fenomeni di mancata aderenza ai bisogni espressi dalla popolazione, come l'allungamento delle liste di attesa, fenomeno peraltro comune anche ad altre realtà. Il fenomeno è stato affrontato con l'introduzione del modello del *general management*, e la fondamentale separazione delle funzioni di acquisto da quelle di produzione dei servizi. La responsabilizzazione dei medici di base è stata ottenuta con la creazione di un fondo attribuito direttamente ai medici di base per la gestione dei propri pazienti. Robertson è critico nei riguardi dei benefici della riforma, che testimonia comunque maggiore sensibilità ai bisogni dei pazienti, derivante dal concetto di paziente come "cliente potenziale", miglioramento dei collegamenti tra i diversi settori del servizio sanitario, accresciuta consapevolezza della qualità dei servizi, miglioramento nell'impiego delle risorse. Pone altresì l'accento sui

problemi emergenti: la “selezione avversa”, cioè il fenomeno per cui, desiderosi di ridurre i costi, sia gli ospedali che i medici di base potrebbero discriminare pazienti, trattenendo in cura esclusivamente quelli economicamente meno onerosi, pur concludendo lo stesso autore che non vi sono sinora evidenze di ciò. La separazione tra produzione ed acquisto di servizi potrebbe accompagnarsi inoltre, secondo l'autore, a costi crescenti legati alla burocratizzazione e frammentazione del sistema. Robertson richiama, in sintesi, l'attenzione sulla necessità che il recupero di efficienza non sia inversamente proporzionale ai bisogni dei pazienti.

Jon Ivar Elstad illustra il sistema sanitario norvegese. Criterio di fondo nella sanità di questo paese è che il diritto alla salute è un diritto di base, da garantire ad opera dello stato indifferentemente per tutti i cittadini. Il sistema è tradizionalmente strutturato su tre livelli (municipalità, contee, governo centrale), con finanziamento a carico del governo centrale, cui si aggiungono tasse locali e rimborsi della assicurazione nazionale. La spesa sanitaria pubblica in Norvegia copre il 95% della spesa complessiva, con livelli ancora maggiori dei paesi vicini (Svezia: 78%).

Si tenga presente che la Norvegia, nel 1996, contava 4,4 milioni di abitanti, ed Oslo, la capitale, aveva 460 000 abitanti. In una situazione di questo tipo è stato possibile decentrare le responsabilità “al livello più basso possibile”.

Quali sono i principali problemi, evidenziati da Elstad? Il primo è un crescente fenomeno di allungamento delle liste di attesa. A tale problema si è cercato di porre rimedio con la creazione di gerarchie di priorità nelle prenotazioni e l'istituzione di tempi di attesa massimi garantiti. Altro fenomeno problematico, legato al decentramento delle attività e responsabilità, è la parziale sovrapposizione di attività tra strutture ospedaliere afferenti a contee diverse. Si è pertanto cercato di inserire una programmazione centrale per quelle prestazioni specialistiche per le quali, essendo le liste di attesa più elevate, vi era un maggior scambio di pazienti tra ospedali di diverse regioni. Ancora, si è posto il problema, peraltro limitato alle aree a più elevata urbanizzazione, di trasferimenti di medici dal settore pubblico al privato, assai scarsamente rappresentato, e della mancanza di medici nelle aree più remote del paese. A questo si è posto rimedio creando Università in tali luoghi ed incentivando economicamente i medici per recarvisi. In realtà sono pochissimi i medici che afferiscono al settore privato, e che operano soprattutto sulle liste di terza priorità (prestazione non urgente).

A questo modello di copertura globale si contrappone il sistema rappresentato dal sistema sanitario francese. Jean-Olivier Mallet, in una attenta analisi, pone una questione di fondo “storicamente” francese: *l'Etat, reviendra-t-il?* Tornerà lo Stato? Il sistema sanitario francese si trova, infatti, in una situazione opposta a quella del sistema sanitario norvegese con il suo universalismo, una situazione definita da Mallet come

una parcellizzazione con “obiettivi universalistici da ottenere attraverso il ricorso a strumenti particolaristici”. La decentralizzazione, tipica del finanziamento del servizio sanitario francese, ha da un lato comportato un sistema ad elevata qualità di prestazioni, che dall'altra è stato sottoposto a sprechi e particolarismi. Inoltre si è venuta via via creando una situazione di forte disagio per le classi meno abbienti, non coperte da sistema di copertura sociale, ed un forte squilibrio tra le regioni più ricche del Sud della Francia e le aree del Nord. Elemento centrale nel sistema è inoltre la scarsa propensione dei medici a lavorare entro una cornice strutturata. L'autore descrive l'impatto avuto dal cosiddetto “Piano Juppé”, che ha fatto seguito a ben 14 interventi di riforma in 20 anni. Il piano di rientro del debito pubblico è basato su incrementi del prelievo fiscale, nonché su di una convenzione triennale tra Stato e casse nazionali di assicurazione-malattia. Il finanziamento viene basato direttamente su prelievi fiscali diretti e proporzionali al reddito e le casse vengono coordinate in unioni regionali, gestite dallo stato. Vengono costituiti due ulteriori strumenti istituzionali: l'Agenzia regionale di ospedalizzazione e l'Agenzia nazionale di accreditamento e valutazione in sanità, la prima con funzioni di autorizzazione e contrattualizzazione delle prestazioni, la seconda finalizzata all'accREDITAMENTO sistematico ed obbligatorio dei servizi ospedalieri. Anche i governi succedutisi in seguito hanno, con caratteristiche diverse, inteso ricondurre ad un controllo stabile, da parte dello Stato, un sistema pluralistico e differenziato. Il piano ha, fra l'altro, causato la rivolta dei medici, in conseguenza del progetto di rimborso alle casse del 100% degli onorari e del 5% delle prestazioni, in caso di sfioramento da parte dei medici del budget annuale previsto.

I contributi degli studiosi italiani riguardano non una relazione sistematica sul sistema sanitario, bensì aspetti specifici. Il lavoro di Giovanna Vicarelli mette in luce, in particolare, un disagio proprio degli operatori non medici del sistema sanitario i quali, dagli orizzonti prefigurati dalla Legge 833/78, sono giunti sino alla precisazione di responsabilità proprie degli anni recenti, vivendo con crescente disagio la discrepanza tra un sistema teorico che si proponeva “tutto” e la realtà di oggettive limitazioni, subendo fenomeni di crescente *burn-out*.

Livio Garattini, nella sua breve relazione, esprime perplessità nei confronti della figura del *general manager* come attore capace di operare una rivoluzione copernicana nel nostro sistema. Esprime, inoltre, un rapporto di odio-amore verso il sistema di finanziamento rappresentato dai DRG, in quanto l'imposizione di tariffe minerebbe alla base una ipotesi di mercato concorrenziale. Descrive con ironia le problematiche legate alla incompatibilità dei medici, viste da chi medico non è.

Gian Franco Corio, infine, propone una riflessione sul punto di vista dei ruoli sanitari non medici, mirato all'obiettivo della qualità totale. Come nei saggi precedenti, viene ribadita la centralità delle figure professionali non mediche nel sistema sanitario: esse potrebbero, secondo l'autore, operare un ruolo di cerniera tra l'utenza e gli operatori sanitari.

## recensioni, commenti e segnalazioni

In conclusione, il volume qui presentato ha il pregio di contribuire alla conoscenza dei meccanismi di regolazione e di finanziamento degli altri sistemi sanitari europei, fornendo anche ai nostri operatori utili elementi di conoscenza e di riflessione. Il limite del volume risiede sia nella scelta dei sistemi sanitari illustrati, i quali non possono essere considerati realmente rappresentativi dei diversi modelli disponibili, sia nella mancanza di una esplicita comparazione fra i differenti modelli illustrati.

Lucia Celesti

*Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma*



### LA VITA SEGRETA DEI PICCOLI ABITANTI DEL MARE.

Mirella Delfini. Padova:  
Muzzio editore, 2000.  
233 p.  
ISBN 88 7021 927 5.  
Lit. 22 000.

Mirella Delfini è nota come giornalista e si è poi specializzata in bionica, avvicinandosi all'ecologia e a tecniche ispirate alle invenzioni della natura. Questo volume, di piccolo formato, è il frutto di un attento lavoro di ricerca curato anche nei piccoli dettagli. L'autrice, ispirandosi al mitico *Ventimila leghe sotto i mari* di Jules Verne, percorre un viaggio immaginario accompagnata dall'erudito professore Gualtiero Frangini e dal marinaio-filosofo Cicoreus. Durante il viaggio incontra numerosi animali che vengono descritti con puntigliosa precisione di dettagli e informazioni, dai radiolari, al corallo, le stelle marine, i limuli, la veleva, i granchi, il polpo, i nudibranchi e molti altri in 52 capitoletti e 233 pagine e alcune illustrazioni della disegnatrice Maria Pia Di Marco. Ogni breve capitolo descrive un abitante del mare incontrato nel viaggio il quale è, insieme con il mare, il filo conduttore del volume. Il volume ha tra gli altri pregi quello di far conoscere meglio gli abitanti del mare a chi non è addetto ai lavori o a chi non è di per sé curioso. Gli appunti che si possono muovere a tale volume sono che talvolta si fa cenno all'ingegneria genetica come possibile panacea di numerosi mali e questo messaggio è non condivisibile scientificamente. Comunque, l'obiettivo dichiarato dall'autrice è raggiunto e il volume è un utile strumento di divulgazione. La veste editoriale è quella sobria dei recenti volumi della Muzzio, un formato maneggevole e con un'accattivante copertina.

Laura Mancini

*Istituto Superiore di Sanità, Roma*



### HISTOIRE DE LA SURVEILLANCE ET DU CONTRÔLE DES MALADIES ANIMALES TRANSMISSIBLES.

Jean Blancou.

Paris: Office International  
des Epizooties, 2000.  
384 p.

ISBN 92 9044 506 8 40.

Il controllo e la sorveglianza delle malattie infettive degli animali hanno una radice molto antica nella storia della medicina e dell'umanità in generale. Il libro di Jean Blancou, cerca di ricostruire, dagli albori della storia umana (vi si possono ritrovare citazioni da testi quali il codice di Hammourabi ed i libri sacri indiani di oltre 3500 anni fa), il percorso che l'epidemiologia delle malattie infettive degli animali ha compiuto.

L'autore, Jean Blancou, è sicuramente uno dei massimi esperti nella storia della medicina veterinaria, infatti, oltre ad essere il direttore generale dell'OIE, è vice-presidente della Società Francese di Storia della Medicina e delle Scienze Veterinarie, membro dell'Associazione Mondiale di Storia della Medicina Veterinaria ed autore di precedenti studi ben documentati sulla storia della sorveglianza e del controllo di diverse malattie degli animali. Quest'opera infatti riprende ed amplia i precedenti studi pubblicati da Blancou, aggiungendo a completamento del lavoro svolto, informazioni su numerose malattie infettive e parassitarie non trattate in precedenza.

Il libro è strutturato in due parti distinte: una prima parte che riporta i richiami relativi ai principali autori ed opere citate, in cui sono descritte le fonti d'informazione sulla storia delle malattie infettive animali distinte per paese, per autori e per periodo storico. Nell'introduzione alla seconda parte vi sono una serie di tabelle riepilogative che forniscono un quadro generale degli argomenti che saranno trattati. La seconda parte vera e propria è dedicata alle singole malattie, delle quali sono descritti gli aspetti clinici ed anatomopatologici, l'epidemiologia e le misure di profilassi adottate nei vari paesi nei differenti periodi e la legislazione sanitaria.

Completano l'opera numerose fotografie di immagini tratte dai vari documenti citati, incisioni, sculture, che rendono più piacevole la lettura.

Tra gli aspetti più interessanti dell'opera, vi è la parte che riguarda l'eziologia e la patogenesi delle varie malattie infettive, in cui sono riportate le teorie "scientifiche" che nei secoli sono state proposte per spiegare l'insorgenza e la diffusione delle malattie stesse. E' una sorta di percorso storico che

delinea lo sviluppo della conoscenza scientifica. Dalla giustificazione dell'insorgenza delle malattie attraverso fattori astrali, climatici, umorali, ecc., valutati comunque mediante osservazione scientifica degli stessi (per la morva, si imputò all'assenza della cistifellea negli equini la causa della malattia; un fatto totalmente fisiologico per questa specie che però la differenzia dalle altre specie animali) si è passati all'identificazione degli agenti patogeni e quindi alla moderna microbiologia.

L'opera *Histoire de la surveillance et du contrôle des maladies animales transmissibles* è una lettura interessante e piacevole, che con taglio scientifico fornisce un quadro storico sulla sorveglianza delle malattie infettive degli animali, e, più in generale, sull'evoluzione delle scienze mediche nel corso di 40 secoli di storia.

Luca Busani  
Istituto Superiore di Sanità, Roma

#### CONTROL OF THE COLD CHAIN FOR QUICK-FROZEN FOODS HANDBOOK.

Paris: Institut International du Froid, 1999. 94 p.  
ISBN 2-913149-01-4. US \$ 30.

La conservazione degli alimenti con le basse temperature è diventata in questo scorcio di fine secolo una tecnica assai diffusa nella produzione industriale di alimenti. Infatti, gli alimenti conservati con il freddo sono diventati quelli che hanno ottenuto il più alto gradimento tra i consumatori rispetto a quelli conservati con altre tecnologie. Il passaggio dalle società agricole a quelle industriali ha inevitabilmente comportato la necessità di approvvigionare le masse urbanizzate e di conservare le eccedenze agricole stagionali, favorendo così la modifica degli stili alimentari. All'inizio, nelle società industriali il pasto giornaliero prevedeva l'utilizzazione di alimenti freschi e, in piccola parte di quelli conservati. Poi, man mano che le condizioni di vita andavano migliorando, la scelta di consumare alimenti conservati è stata sempre più obbligata dal bisogno di disporre di più tempo libero, dalle distanze che separavano i consumatori dai luoghi di produzione e dalla complessità del sistema distributivo. Quando, poi, il tenore di vita è andato ulteriormente migliorando e l'esigenza primaria non è stata più quella di soddisfare il bisogno di nutrirsi, i consumatori hanno cominciato, dapprima timidamente, poi sempre più insistentemente, a chiedere all'industria alimentare prodotti a contenuto di servizio sempre più alto e qualitativamente migliori dal punto di vista nutrizionale ed organolettico. A questa domanda hanno risposto egregiamente gli alimenti conservati con le basse temperature (refrigerati, congelati e surgelati). Gli alimenti surgelati, come è noto, sono prodotti nei quali viene abbassata rapidamente la temperatura consentendo all'acqua intracellulare ed extracellulare di formare piccoli cristalli. Così, vengono minimizzati gli effetti negativi che il congelamento dell'acqua provoca sulle strutture cellulari animali e vegetali. Qualitativamente, gli alimenti surgelati si sono

fatti apprezzare dai consumatori proprio perché mantengono, per effetto della tecnologia di produzione, quasi inalterate le caratteristiche organolettiche e nutrizionali delle materie prime, sono disponibili indipendentemente il periodo stagionale e consentono di ridurre il tempo dedicato all'acquisto di alimenti e tutti i problemi che questo comporta; nello stesso tempo il loro impiego nella alimentazione offre un grado di sicurezza almeno pari agli alimenti conservati con sistemi tradizionali (salagione, essiccamento, calore). Tuttavia, la qualità di tali alimenti può subire degli insulti proprio perché vincolata al mantenimento della temperatura di conservazione. Appare, dunque, evidente la necessità di assicurare il mantenimento della catena del freddo lungo tutta la filiera distributiva e durante tutta la vita commerciale del prodotto perché questo ne condiziona la qualità. Infatti, se si mantengono o si pongono nei freezer utilizzati nella distribuzione gli alimenti scongelati, l'acqua intra-extracellulare solidifica formando grossi cristalli che danneggiano le cellule e favoriscono in occasione di un successivo scongelamento la perdita di nutrienti e una più facile deteriorabilità microbica del prodotto. Non è infrequente che alla distribuzione, per involontaria ed improvvisa interruzione della catena del freddo, gli alimenti si siano scongelati al punto da suggerire alle autorità di attuare in occasione del controllo ufficiale anche quello della temperatura. Anche la Commissione UE si è interessata della questione inserendo nei programmi annuali di controllo degli alimenti sottoposti ai Paesi Membri proprio quello della temperatura degli alimenti surgelati. Gli addetti ai lavori apprezzeranno, dunque, sicuramente l'ultima fatica dell'Institut International du Froid, una meritoria organizzazione che da anni si occupa di divulgare consigli ed aggiornamenti tecnici sulla conservazione degli alimenti con le basse temperature, intitolata *Control of the cold chain for quick-frozen foods handbook*. Questo manuale si indirizza, infatti, non solo agli operatori del settore per consentire loro di migliorare il controllo della catena del freddo ma anche alle autorità pubbliche alle quali fornisce utili indicazioni e punti di riferimento per migliorarne l'attività di controllo degli alimenti surgelati alla distribuzione. Il manuale, di dimensioni tali da essere tenuto in tasca in modo da poterlo costantemente consultare, descrive, in poco meno di 100 pagine, suddivise in cinque capitoli, corredati da disegni e schemi esemplificativi, i principi, le modalità di misura della temperatura dell'aria e dell'alimento e le attrezzature raccomandate di controllo della temperatura nei magazzini, negli autoveicoli, nei locali di distribuzione, oltre le operazioni per il corretto ripristino delle condizioni operative ottimali. Una parte interessante del manuale è anche la parte conclusiva dedicata alla descrizione delle infrazioni e dei documenti di accompagnamento, previste dalla normativa comunitaria ed internazionale: i dati aggiornati che riporta saranno un sicuro punto di riferimento per coloro che vogliono essere in regola o far rispettare la legge.

Paolo Aureli  
Istituto Superiore di Sanità, Roma

pubblicazioni dell'OMS

A cura di  
Anna Maria Rossi

VAN DYCK, E., MEHEUS, Z.A., PIOT, P. *Laboratory diagnosis of sexually transmitted diseases*. Geneva: World Health Organization, 1999, xi, 135 p.

ISBN 92 4 154501 1

In inglese; francese e spagnolo in preparazione

Sw.fr. 35./US \$ 31.50

N. ordine 1150434

E' una guida autorevole delle procedure standard di laboratorio per la rilevazione e la diagnosi delle malattie sessualmente trasmesse. Rivolto ai microbiologi clinici e ai tecnici operanti in campo medico, il manuale è stato progettato quale strumento pratico di ausilio alle necessità e alle funzioni di laboratori operanti a diversi livelli in ambito sanitario. Sebbene le procedure standard in esso descritte abbiano rilevanza generale, una particolare attenzione è stata riservata allo studio delle condizioni esistenti nei paesi in via di sviluppo, dove il rapido trasporto di campioni può non essere sempre possibile e i fattori legati ai costi possono essere determinanti. Le procedure, i test e le tecniche raccomandati sono avvalorati da circa 150 riferimenti bibliografici.

Viste le limitazioni di personale e di risorse che la maggior parte dei laboratori di tutto il mondo si trova a dover affrontare, il manuale dà indicazione dei test più noti che consentono la produzione dei dati diagnostici essenziali. Sono descritti anche i test di sensibilità agli antibiotici ma solo per quelle malattie in cui la farmacoresistenza può costituire un problema. Maggiore risalto è dato alla descrizione delle procedure per la diagnosi, la rilevazione dei casi e l'efficacia dei trattamenti, non trascurando alcune procedure utili nelle ricerche epidemiologiche.

Il manuale è diviso in nove capitoli e comprende l'intera gamma delle malattie sessualmente trasmesse: gonorrea, infezione da *Chlamydia trachomatis*, sifilide, herpes genitale, ulcera molle, granuloma inguinale, vaginite in età adulta, infezione da virus del papilloma umano, e virus dell'immuno-deficienza umana. Ogni capitolo si apre con una breve descrizione della malattia e delle principali tecniche di diagnosi di laboratorio; fanno seguito consigli sulla raccolta e il trasporto dei campioni. Sono inoltre descritte, in dettaglio, tutte le più importanti metodologie di laboratorio, dalla microscopia e dalle tecniche di coltura e di non coltura alla sierologia e all'uso dei kit di test commerciali, con illustrazioni a colori delle procedure selezionate e dei relativi risultati.

Oltre a comprendere istruzioni dettagliate, passo per passo, per ogni procedura, il manuale fornisce consigli di tipo pratico su come selezionare i test, sulla loro sensibilità e specificità, sulla corretta interpretazione dei risultati, sugli errori più comuni in cui si può incorrere e su come essi possono essere evitati. Il capitolo sull'infezione da HIV fa riferimento alle più recenti raccomandazioni congiunte UNAIDS/WHO sulla selezione e l'utilizzo dei test per la ricerca di anticorpi anti-HIV.

Infine, tre allegati al manuale costituiscono ulteriori guide pratiche per ognuna delle sopra citate malattie. Essi riassumono i test diagnostici appropriati per i differenti livelli in cui operano i laboratori, descrivono i terreni di coltura, i reagenti e le sostanze coloranti necessari per i test, ed elencano tutti i prodotti base necessari per la preparazione dei reagenti e dei terreni di coltura essenziali.

*Reproductive health research at WHO: a new beginning. Biennial report 1998-1999.*

Geneva: World Health Organization, 2000, 108 p.

ISBN 92 4 156200 5

In inglese.

Sw.fr. 30./US \$ 27.00

N. ordine 1150480

Il volume fornisce un resoconto delle molte attività, di ricerca e non, svolte nell'ambito del "UNDP/UNFPA/WHO/WORLD BANK Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction" negli anni 1998 e 1999. Prodotto in un periodo di rapide trasformazioni all'interno del WHO, il rapporto riflette la nuova struttura organizzativa e i nuovi sviluppi di ricerca del Programma, in linea con un più ampio concetto di salute sessuale e riproduttiva.

Il rapporto è organizzato in sei capitoli principali. Il primo descrive gli studi volti a comprendere le esigenze sanitarie della popolazione nel settore della riproduzione. Gli argomenti trattati riguardano: i comportamenti degli individui e le loro preferenze per quanto riguarda i metodi contraccettivi; le esigenze degli adolescenti; i temi riguardanti i diritti umani; l'impatto di leggi e regolamenti sulla salute riproduttiva. Il secondo capitolo prende in esame lo sviluppo dei nuovi metodi di regolazione della fertilità, comprendenti sia i contraccettivi immunologici per le donne sia quelli ormonali per gli uomini.

Nel terzo capitolo sono affrontati gli argomenti relativi allo sviluppo delle attività di pianificazione familiare, impegnandosi il Programma WHO ad aumentare l'accesso alla contraccezione d'emergenza, al profilattico per le donne e al diaframma. Il quarto capitolo intende porre in evidenza l'importante lavoro in corso di svolgimento sulla sicurezza a lungo termine di specifici metodi contraccettivi. Sono descritti una serie di progetti aventi come oggetto di studio: l'influenza della contraccettazione ormonale sulla densità minerale ossea; i rischi cardiovascolari associati alla contraccettazione con ormoni steroidei; la prevenzione delle emorragie *postpartum*. Nei restanti capitoli del rapporto sono descritti alcuni interventi per rafforzare i servizi sanitari legati alla riproduzione ed aumentare le risorse destinate alla ricerca nazionale.

*Postpartum care of the mother and newborn: a practical guide.*

*Report of a technical working group.* Geneva: World Health Organization, 1998, iv, 81 p. WHO/RHT/MSM/98.3

In inglese.

Sw.fr. 10./US \$ 9.00

N. ordine 1930155

Sono presentati i risultati di una consultazione tecnica sulla valutazione dei rischi per la madre e il bambino durante il periodo *postpartum* e per l'elaborazione di raccomandazioni atte a stabilire le cure più appropriate. Poiché i problemi legati all'assistenza *postpartum* sono spesso trascurati, in particolare nei paesi in via di sviluppo, il rapporto intende esaminare i motivi per i quali la maggior parte dei decessi e delle invalidità materne avvengono proprio in questo periodo, in concomitanza con un aumento della mortalità infantile. E' soprattutto sottolineata la necessità di prevenzione, diagnosi precoce e adeguato intervento da parte del personale sanitario nei centri di assistenza medica e nell'ambito dell'assistenza domiciliare.

All'inizio il rapporto presenta una rassegna dei problemi più comuni, fonte di preoccupazione per le donne nel periodo *postpartum*. All'elencazione di questi problemi, che vanno dal dolore in sede pelvica all'anemia, fa seguito la discussione delle maggiori e più note complicanze che possono mettere a rischio la salute materna durante questo periodo. Nella sezione successiva è esaminato il fabbisogno nutrizionale materno, a cui fa seguito una rassegna delle cause della mortalità infantile *postpartum* e delle misure di prevenzione.

Le sezioni successive intendono sottolineare l'importanza dell'allattamento al seno e fornire indicazioni sulle differenti scelte nell'ambito della pianificazione familiare. Particolarmente interessante è una discussione sull'infezione da HIV/AIDS nelle partorienti, che prende in esame le strategie atte a prevenire la trasmissione verticale dell'infezione e l'utilizzo del test per la ricerca degli anticorpi anti-HIV, specialmente nelle aree in cui il 20-30% delle donne ha contratto l'infezione. Le restanti parti del rapporto riassumono le raccomandazioni WHO sull'immunizzazione e prendono in esame le componenti di una infrastruttura di servizi che possa andare incontro alle esigenze delle donne in gravidanza e delle loro famiglie.

*Reduction of maternal mortality. A joint WHO/UNFPA/UNICEF/World bank statement.* Geneva: World Health Organization, 1999, 40 p. ISBN 92 4 156195 5

In inglese, francese e spagnolo.

Sw.fr. 14./US \$ 12.60

N. ordine 1150476

Il volume raccoglie le evidenze, le argomentazioni e le linee di azione necessarie a ridurre la mortalità materna, attualmente pari a quasi 600.000 morti l'anno nel mondo. Con l'intento di accrescere la consapevolezza e stimolare azioni adeguate, il volume dimostra che la mortalità materna può essere ridotta significativamente attraverso interventi di limitato investimento. Le raccomandazioni, contenute nel volume, sono basate su lezioni pratiche, conseguenza di più di un decennio di tentativi svolti in un'ampia gamma di situazioni ed ambienti.

Il volume rappresenta una dichiarazione congiunta del WHO, UNFPA, UNICEF e della Banca mondiale. Le raccomandazioni in esso contenute sono un esempio degli scopi comuni e della complementarità dei programmi sostenuti dalle quattro agenzie, aventi l'obiettivo di ridurre e prevenire la mortalità e la morbilità materna e neonatale.

Il volume è organizzato in dieci sezioni. La prima introduce il problema della mortalità materna e presenta, in forma succinta, ciò che è stato acquisito negli ultimi dieci anni in merito agli interventi realmente efficaci, agli ostacoli che si frappongono all'accesso all'assistenza sanitaria, ai vincoli per l'implementazione dei programmi e agli specifici elementi assistenziali da mettere a disposizione. Nella seconda sezione è affermata la specificità della salute materna quale diritto umano e sono enunciate quattro categorie principali di diritti umani attinenti alla salute materna, sulla base di trattati e convenzioni internazionali. La sezione successiva tratta delle cinque principali cause cliniche di morte materna, a cui fa seguito una rassegna dei fattori ad esse collegati. Questi ultimi includono: basso stato sociale delle donne nei paesi in via di sviluppo; difficoltà di accesso all'assistenza sanitaria; eccessivo lavoro fisico; mancanza di adeguata assistenza specialistica durante il parto; numerosi problemi derivanti dalla malnutrizione. La sezione successiva prende invece in esame le conseguenze che le morti materne possono avere sulla famiglia e sulla comunità.

La sesta sezione presenta una rassegna delle iniziative di successo nei paesi industrializzati negli anni passati e di quelle dei paesi in via di sviluppo, negli anni più recenti. Oltre a fornire una solida evidenza dell'efficacia di specifici interventi, queste esperienze dimostrano che la ricchezza economica di un paese non è di per sé determinante ai fini della mortalità materna. Alcuni aspetti condivisi da iniziative di successo sono riassunti nella settima sezione, che prende in esame azioni legislative e politiche, interventi in campo sociale e di comunità, e azioni nel settore sanitario.

Le sezioni successive prendono in considerazione ciò che i responsabili in ambito sanitario possono fare per assicurare che

i servizi siano appropriati, e descrivono approcci pratici al controllo dei programmi. La sezione finale è dedicata alle conclusioni, che sottolineano la necessità di strategie a livello nazionale.

*International travel and health. Vaccination requirements and health advice. Situation as on 1 January 2000.*

Geneva: World Health Organization, 2000, 108 p.

ISBN 92 4 158025 9

In inglese; francese in preparazione.

Sw.fr. 17./US \$ 15.30

N. ordine 1180000

Come ogni anno, con aggiornamento al gennaio 2000, è stata pubblicata dal WHO una guida sulle misure di prevenzione atte a proteggere la salute di coloro che si recano in viaggio all'estero. Rivolto ai medici, agli operatori di agenzie turistiche, di compagnie aeree e di aziende di spedizione, il volume contiene le informazioni più aggiornate sulle misure preventive generali che ogni viaggiatore dovrebbe osservare, sui rischi per la salute legati a specifiche aree geografiche, sulle vaccinazioni raccomandate o suggerite dal WHO e su quelle obbligatorie richieste con riferimento alla situazione sanitaria di ogni paese del mondo. Sebbene il volume abbia soprattutto finalità di prevenzione, le informazioni sulle malattie comuni a più paesi, a cui esso fa riferimento, potrebbero costituire un aiuto per gli stessi medici nei loro studi sulle cause legate all'insorgere di queste malattie nei diversi paesi.

Il primo capitolo, stampato su carta di colore giallo, fornisce un utile elenco delle vaccinazioni richieste da ogni paese. Per essi è inoltre fornita la situazione relativa alla presenza di casi di malaria, con l'indicazione dei dati epidemiologici di tutti i paesi ad area endemica, comprendenti la distribuzione geografica e stagionale, l'altitudine, le specie predominanti e la situazione legata alla resistenza. Per questi paesi è anche indicato il trattamento di chemioprolifassi più efficace.

Nel secondo capitolo sono fornite ulteriori informazioni sui rischi legati a specifiche aree geografiche, con riferimento alle principali malattie trasmesse dagli artropodi e a quelle trasmesse tramite alimenti o acque, non trascurando gli altri rischi più diffusi per la salute. Il capitolo successivo fornisce utili consigli, sempre per chi si reca in viaggio all'estero, sulle precauzioni da adottare per tutelare la propria salute dai rischi legati ai cibi o alle acque contaminati o alle malattie trasmesse dalle punture di insetti. È presentata una lista esauriente, in forma tabellare, di tutte le vaccinazioni raccomandate o suggerite dal WHO, che comprende: informazioni sui vaccini disponibili; limite d'età minimo per la loro assunzione; numero di giorni necessario a garanzia dell'efficacia del vaccino; durata della protezione. Sono anche forniti consigli sull'immunizzazione dei viaggiatori infettati dall'HIV e sul rischio di trasmissione della tubercolosi durante i viaggi aerei.

*Malaria.* - In previsione di una maggiore diffusione della malaria, sono fornite in modo molto dettagliato informazioni sulla sua profilassi e cura. La prima precauzione da adottare riguarda la protezione dalle punture di zanzara, tenendo in considerazione che nessuna profilassi antimalarica assicura una protezione completa e che essa non dovrebbe essere prescritta automaticamente a tutti coloro che si recano nelle aree in cui la malaria è diffusa. Sono altresì individuati i gruppi per i quali è controindicata l'assunzione di taluni farmaci, è indicata la profilassi per gli antimalarici più comunemente assunti ed è fornita una serie di consigli che i medici dovrebbero suggerire a particolari categorie di persone, quali: donne in gravidanza, donne in età fertile, genitori di bambini in tenera età. Il volume include anche una mappa con l'indicazione delle profilassi da adottare nelle diverse aree geografiche, ed una tabella relativa alle dosi di farmaci antimalarici da somministrare ai bambini.

*Bench aids for the diagnosis of malaria infections. Second edition.* Geneva: World Health Organization, 2000, 12 illustrazioni a colori.

ISBN 92 4 154524 0

In inglese; francese e spagnolo in preparazione.

Sw.fr. 40./US \$36.00

N. ordine 1152294

Raccoglie un set di dodici illustrazioni plastificate, in formato A4, da utilizzare quale ausilio per la diagnosi al microscopio della malaria negli uomini. Esse possono essere utilizzate sia quale pratico strumento di lavoro per gli operatori addetti alla diagnosi routinaria delle infezioni malariche sia quale ausilio didattico per gli studenti e i tirocinanti.

Giunto alla seconda edizione, completamente riveduta, il volume presenta microfotografie che mostrano le differenti specie e le varie forme di malaria negli uomini. Sono fornite le descrizioni di *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* e *P. malariae* unitamente alle istruzioni dettagliate sulla preparazione e l'utilizzazione di soluzioni tampone e di colorazione. Le microfotografie, tutte con ingrandimento x 1000, presentano molte delle possibili variazioni dei parassiti malarici.

La precedente edizione, pubblicata dal WHO nel 1988, comprendeva illustrazioni a colori di differenti fasi del ciclo vitale delle quattro specie di *Plasmodium* che causano la malaria negli uomini. In questa edizione, le microfotografie a colori forniscono una più accurata rappresentazione di queste fasi ed hanno, per questo motivo, sostituito le illustrazioni. Sono state inoltre aggiunte le linee guida di biosicurezza per l'impiego dei campioni di sangue, in previsione di un aumento dell'incidenza di epatite e di casi di HIV/AIDS.

Il materiale è prodotto in un formato plastificato e impermeabile, resistente e di facile utilizzo per le esigenze di lavoro nel campo e in laboratorio.

## Indice degli Autori / Author Index

<i>Pag.</i>		<i>Pag.</i>		<i>Pag.</i>	
Adorno, Domenico .....	179	Diana, Loretta .....	497	Maccarone, Daniela .....	179
Adriani, Walter .....	47	Di Carlo, Anna .....	421	Macellari, Velio .....	185, 197
Agnes, Salvatore .....	209	Di Carlo, Simonetta .....	69	Magi, Farré .....	69
Amadori, Sergio .....	333	Di Giovannandrea, Rita .....	497	Magliano, Enrico Massimo .....	437
Baglio, Giovanni .....	465	Donati, Serena .....	465	Maietti, Sergio .....	29
Barca, Alessandra .....	297	Falbo, Vincenzo .....	99	Matteelli, Alberto .....	393
Basile, Assunta .....	225	Farchi, Francesca .....	63	Malagò, Daniela .....	151
Bassi, Giovanni .....	363	Feltrin, Alessandra .....	225	Manyalich, Martì .....	247
Bella, Antonino .....	497	Ferrara, Santo Davide .....	29	Marconi, Achille .....	285
Beltrame, Anna .....	393	Forastiere, Francesco .....	297, 311	Marocchia, Ettore .....	111
Benagiano, Giuseppe .....	139	Forte, Laura .....	333	Martinelli, Gerardo .....	247
Bertolini, Stefano .....	459	Fortuna, Stefano .....	453	Mattucci, Dino Alberto .....	185, 197
Bertolotti, Marina .....	225	Frison, Giampietro .....	29	Mazzarella, Valentina .....	497
Bettini, Sergio .....	503	Frustaci, Antonio .....	343	Mazzetti, Paolo .....	247
Bettoni, Monica .....	263	Frustagli, Gianluca .....	185, 197, 219	Mazzoldi, Marianonietta .....	225
Bianciardi, Laura .....	351	Fusco, Danilo .....	297	Meneguz, Annarita .....	453
Blotta, Ida .....	459	Galassi, Claudia .....	275	Menichini, Edoardo .....	285, 311
Bossi, Aldo .....	441	Gandione, Marina .....	225	Mercuri, Elisabetta .....	459
Buscema, Paolo Massimo .....	77	Gaudi, Simona .....	99	Michelozzi, Paola .....	297
Caiola, Stefania .....	111	Gennari, Carlo .....	89, 351	Migliaccio, Anna Rita .....	333
Calandra, Sebastiano .....	459	Geraci, Simone .....	89, 351	Migliaccio, Giovanni .....	333
Cantafora, Alfredo .....	459	Geraci, Salvatore .....	445	Morelli, Luisa .....	453
Capacci, Fabio .....	375	Gerra, Gilberto .....	47	Motti, Corradino .....	453
Cardillo, Massimo .....	151	Ghirardini, Angelo .....	141, 246	Nencini, Paolo .....	1, 3
Carere, Angelo .....	291	Giordano, Nicola .....	89, 351	Ortuño, Jordi .....	69
Carnevale, Franco .....	375	Giorgietti, Raffaele .....	29	Orusa, Riccardo .....	491
Carosi, Giampiero .....	393	Girardi, Paolo .....	41	Osborn, John .....	465
Casciani, Carlo Umberto .....	173	Giuliani, Massimo .....	63, 391, 399, 409	Pacifici, Roberta .....	1, 9, 17, 69
Castagna, Franca .....	29	Grandolfo, Michele E. ....	465	Panei, Pietro .....	363
Cattani, Giorgio .....	285	Grassi, Maria Caterina .....	3	Papola, Franco .....	179
Cattani, Stefano .....	275	Gruppo collaborativo SIDRIA .....	305	Passarelli, Anna Maria .....	333
Cerruti Sola, Susanna .....	491	Gruppo ITARIA .....	275	Pellegrini, Manuela .....	9, 17
Chistolini, Pietro .....	185, 197, 219	Guaschino, Secondo .....	431	Perucci, Carlo A. ....	297
Ciccone, Giovannino .....	305	Hernández-Lopez, Cándido .....	69	Pestalozza, Simonetta .....	453
Clerici, Carlo Alfredo .....	225	Isaia, Maria Cristina .....	491	Petrini, Carlo .....	117
Cocheo, Vincenzo .....	263	Italian National Focal Point (NFT) .....	479	Petrini, Flavia .....	247
Comazzi, Alberto Maria .....	225	Jacopini, Anna Gioia .....	343	Piccolo, Giuseppe .....	151
Comba, Pietro .....	261	Lagorio, Susanna .....	261, 311	Pichini, Simona .....	17, 69
Cortese, Claudio .....	459	Laviola, Giovanni .....	47	Pinto, Angelo .....	363
Costa, Alessandro Nanni .....	247	Lipsett, Michael .....	311	Pisetzky, Francesca .....	3
Cozzani, Barbara .....	41	Lopez, Annunziata .....	9, 17	Pizzi, Claudia .....	151
Curtoni, Emilio Sergio .....	139, 163, 219	Lorenzini, Paola .....	453	Pizzocolo, Cecilia .....	393
de La Torre, Rafael .....	69	Lovera, Giorgio .....	225	Poli, Francesca .....	151
De Marco Cervino, Michele .....	41			Ponton, Paola .....	225
De Nardo, Paola .....	491			Porta, Eliana .....	151
Degli Esposti, Daniela .....	247			Pugliese, Maria Rosaria .....	247
				Pugliese, Orsola .....	141

Quintieri, Francesca .....	141	Sargentini, Aurelia .....	139, 197	Tedeschi, Luciano .....	29
Rampa, Paola .....	459	Scalamogna, Mario .....	151	Terranova, M. Livia .....	47
Renieri, Alessandra .....	89	Segura, Jordi .....	69	Toscano, Vincenzo .....	111
Renzi, Cristina .....	441	Severini, Giancarlo .....	497	Traversa, Giuseppe .....	363
Rezza, Giovanni .....	63	Signorelli, Carlo .....	441	Valeri, Maurizio .....	173
Ricciardi, Claudio .....	369	Sirchia, Girolamo .....	151	Valeri, Mauro .....	497
Ridolfi, Lorenza .....	247	Snenghi, Rossella .....	29	Venturi, Sergio .....	247
Roggero, Stefano .....	219	Spadea, Teresa .....	297	Venturoli, Nicola .....	247
Roset, Pere N. ....	69	Spinelli, Angela .....	465	Volpe, Maria Teresa .....	453
Rossini, Giuseppe .....	151	Stacchini, Giordano .....	285	Zancaner, Silvano .....	29
Rupolo, Giampietro .....	225	Stigliano, Antonio .....	111	Zantedeschi, Ester .....	441
		Suligo, Barbara .....	391, 399, 417	Ziemacki, Giovanni .....	285
Salmaso, Dario .....	343	Tagliaro, Franco .....	29	Zinzi, Paola .....	343
Sanchez, Massimo .....	333	Taruscio, Domenica .....	99	Zoraqi, Grigor .....	99
Santacroce, Clorinda .....	351	Tatarelli, Roberto .....	41	Zuccaro, Piergiorgio .....	9, 17, 69

## Indice per soggetti

A cura di  
Federica Napolitani Cheyne

### **Adolescenza**

Malattie sessualmente trasmesse,  
comportamento sessuale 441  
Tossicodipendenze, psicostimolanti 47

### **Alcol**

Tossicodipendenze, sostanze psicoat-  
tive, sicurezza stradale 29

### **Artificial neural network**

Tossicodipendenze 73

### **Asma infantile**

Inquinamento atmosferico urbano 305

### **Basi di dati**

Osteopatie genetiche 351

### **Benzene**

Inquinamento atmosferico urbano  
267, 311

### **Bioetica** 117, 369

### **Campi elettromagnetici**

Patologie animali 491  
Tumori 375

### **Cellule staminali**

Sangue, cordone ombelicale, trapianti  
di midollo 333

### **Centri trapianto:organizzazione**

Trapianti di organo 173

### **Controllo di qualità**

Trapianti di organo, tipizzazione  
genomica HLA 179

### **Cordone ombelicale**

Cellule staminali, sangue, trapianti di  
midollo 333

### **Disturbi psichiatrici**

Tossicodipendenze 41

### **Ecstasy**

Tossicodipendenze, disfunzione im-  
mune 69

### **Eroina**

Tossicodipendenze, valutazione del-  
la dipendenza 3

### **Genetica molecolare**

Malattie dello scheletro 89

### **Gravidanza**

Corsi pre-parto: valutazione, parto,  
puerperio 465

### **HIV**

Immigrazione, malattie sessualmente  
trasmesse, normativa 479  
Malattie sessualmente trasmesse 393  
Sorveglianza 399, 417

### **Idrocarburi policiclici aromatici**

Inquinamento atmosferico urbano  
267, 311

### **Immigrazione**

Malattie sessualmente trasmesse 445  
Normativa, HIV 479

### **Incidentalomi surrenalici**

Steroidogenesi 111

### **Indicatori farmacoepidemiologici**

Spesa farmaceutica 363

### **Indici di Caldes**

Trapianti di organo, donazione, pre-  
lievo 141

### **Inquinamento atmosferico urbano**

Esposizione: valutazione 275, 291  
Asma infantile 305  
Mortalità 297  
Tumori, idrocarburi policiclici aro-  
matici, benzene 311  
Ozono, benzene, idrocarburi policiclici  
aromatici, particolato aerodisperso  
267  
Particolato aerodisperso 285  
Politica sanitaria, prevenzione 263

### **Ipercolesterolemia familiare**

Mutazioni genetiche 459

### **Ischemia cerebrale** 453

### **Malattia di Huntington**

Assistenza domiciliare 343

### **Malattie sessualmente trasmesse**

Comportamento sessuale, adolescen-  
za 441

Diagnosi di laboratorio 437  
HIV 393

Immigrazione 445

Legislazione, HIV 479

Normativa 409

Sorveglianza, HIV 399, 417

Sterilità, tumori, parto 433

Terapia 421

Tossicodipendenze 63

### **Matrice cheratinica:analisi**

Tossicodipendenze, sostanze d'abuso 17

### **MDMA vedi Ecstasy**

### **Mortalità**

Inquinamento atmosferico urbano 297

### **Osteopatie genetiche**

Basi di dati in linea 351

### **Ozono**

Inquinamento atmosferico urbano 267

### **Particolato aerodisperso**

Inquinamento atmosferico urbano  
267, 285

### **Parto**

Corsi pre-parto: valutazione, gravidan-  
za, puerperio 465

### **Programma nazionale trapianto pediatrico**

Allocazione: criteri, liste di attesa, tra-  
pianti di organi 197

### **Psicostimolanti**

Tossicodipendenze, adolescenza 47

### **Puerperio**

Corsi pre-parto: valutazione, gravi-  
danza, parto 465

### **Registri trapianti**

Liste di attesa, trapianti di organo 219  
Sopravvivenza, trapianti di organo 151

### **Reti collaborative interregionali**

Trapianti di organo 163

**Ritmi circadiani**

Meccanismi molecolari 99

**Sangue**

Cellule staminali, cordone ombelicale, trapianti di midollo 333

**Sicurezza stradale**

Tossicodipendenze, alcol, sostanze psicoattive 29

**Sostanze d'abuso**

Tossicodipendenze, matrice cheratinica:analisi 17

**Spesa farmaceutica**

Indicatori farmacoepidemiologici 363

**Sterilità**

Tumori, malattie sessualmente trasmesse, parto 433

**Stress ossidativo**

Malattie renali 497

**Tossicodipendenze**

Alcol, sostanze psicoattive, sicurezza stradale 29

*Artificial neural network* 77

Disturbi psichiatrici 41

Ecstasy, disfunzione immune 69

Laboratorio di tossicologia:organizzazione 9

Malattie sessualmente trasmesse 63

Matrice cheratinica:analisi, sostanze d'abuso 17

Psicostimolanti, adolescenza 47

Valutazione della dipendenza, eroina 3

**Trapianti di midollo**

Cellule staminali, sangue, cordone ombelicale 333

**Trapianti di organo**

Allocazione:criteri, liste di attesa 185  
Programma nazionale trapianto pediatrico 197

Assistenza psicologica, linee guida 225

Centri trapianto: organizzazione 173

Coordinatore ai prelievi 247

Donazione, prelievo, indici di Caldes 141

Liste di attesa, Registri trapianti 219

Prestazioni assistenziali all'estero 209

Reti collaborative interregionali 163

Sopravvivenza, Registri trapianti 151

Tipizzazione genomica HLA, controllo di qualità 179

**Tumori**

Campi elettromagnetici 375

Inquinamento atmosferico urbano 311

Sterilità, malattie sessualmente trasmesse, parto 433

## Subject index

by Federica Napolitani Cheyne

### Adolescence

Psychostimulants, drug addiction 47  
Sexually transmitted diseases, sexual behaviour 441

### Adrenal incidentalomas

Steroidogenesis 111

### Airborne particulate

Urban air pollution 267, 285

### Alcohol

Drug addiction, psychoactive substances, traffic safety 29

### Artificial neural networks

Drug addiction 73

### Benzene

Urban air pollution 267, 311

### Bioethics 117, 369

### Blood

Stem cells, umbilical cord, bone marrow transplantation 333

### Bone marrow transplantation

Stem cells, blood, umbilical cord 333

### Brain ischemia 453

### Caldes indexes

Organ transplantation, donation, retrieval 141

### Cancer

Electromagnetic fields 375  
Sterility, sexually transmitted diseases, delivery 433  
Urban air pollution 311

### Circadian clocks

Molecular mechanisms 99

### Collaborative networks

Organ transplantation, 163

### Delivery

Antenatal classes:evaluation, pregnancy, post-natal period 465

### Drug addiction

Alcohol, psychoactive substances, traffic safety 29  
Artificial neural networks 77  
Dependence evaluation, heroin 3  
Ecstasy, immune dysfunction 69  
Hair analysis, drugs of abuse 17  
Psychiatric disorders 41  
Psychostimulants, adolescence 47  
Toxicology laboratory:organization 9  
Sexually transmitted diseases 63

### Drugs of abuse

Hair analysis, drug addiction, 17

### Ecstasy

Drug addiction, immune dysfunction 69

### Electromagnetic fields

Animal diseases 491  
Cancer 375

### Familial hypercholesterolemia

Genetic mutations 459

### Genetic osteopathias

Online databases 351

### Hair analysis

Drug addiction, drugs of abuse 17

### Heroin

Drug addiction, dependence evaluation 3

### HIV

Immigration, sexually transmitted diseases, legislation 479  
Sexually transmitted diseases 393  
Surveillance 399, 417

### Huntington's disease

Home assistance 343

### Immigration

Sexually transmitted diseases 445  
Legislation, HIV 479

### MDMA *see* Ecstasy

### Molecular genetics

Skeletal diseases 89

### Mortality

Urban air pollution 297

### National programme for paediatric transplants

Allocation:criteria, waiting lists, organ transplantation 197

### Online databases

Genetic osteopathias 351

### Organ transplantation

Allocation:criteria, waiting lists 185  
National programme for paediatric transplants 197  
Assistance in foreign countries 209  
Collaborative networks 163  
Donation, retrieval, Caldes indexes 141  
HLA genomic typing, quality control 179  
Psychological assistance, guidelines 225  
Survival, transplantation registries 151  
Transplant centres:organization 173  
Transplantation coordinator 247  
Waiting lists, transplantation registries 219

### Oxidative stress

Renal diseases 497

### Ozone

Urban air pollution 267

### Pharmacoepidemiological indicators

Pharmaceutical expenditure 363

### Polycyclic aromatic hydrocarbons

Urban air pollution 267, 311

### Post-natal period

Antenatal classes:evaluation, pregnancy, delivery 465

### Pregnancy

Antenatal classes:evaluation, delivery, post-natal period 465

### Psychiatric disorders

Drug addiction 41

**Psychostimulants**

- Drug addiction, adolescence 47

**Quality control**

- Organ transplantation, HLA genomic typing 179

**Respiratory disorders**

- Urban air pollution 305

**Sexually transmitted diseases**

- Drug addiction 63
- HIV 393
- Immigration 445
- Legislation, HIV 479
- Laboratory diagnosis 437
- Legislation 409
- Sexual behaviour, adolescence 441

- Sterility, cancer, delivery 433

- Surveillance, HIV 399, 417

- Therapy 421

**Stem cells**

- Blood, umbilical cord, bone marrow transplantation 333

**Sterility**

- Cancer, sexually transmitted diseases, delivery 433

**Traffic safety**

- Drug addiction, alcohol, psychoactive substances 29

**Transplantation centres:organization**

- Organ transplantation 173

**Transplantation registries**

- Survival, organ transplantation 151
- Waiting lists, organ transplantation 219

**Umbilical cord**

- Stem cells, blood, bone marrow transplantation 333

**Urban air pollution**

- Airborne particulate 285
- Exposure assessment 275, 291
- Cancer, polycyclic aromatic hydrocarbons, benzene 311
- Mortality 297
- Respiratory disorders 305
- Health policy, prevention 263
- Ozone, benzene, polycyclic aromatic hydrocarbons, airborne particulate 267

## Contenuto del volume / Tables of contents of the volume

### N. 1

#### Sezione I / Section I

#### RECENTI PROGRESSI IN MEDICINA DELLE TOSSICODIPENDENZE

A cura di Roberta Pacifici e Paolo Nencini

Prefazione - Paolo Nencini e Roberta Pacifici .....	p.	1
L'approccio tossicologico alla clinica delle tossicodipendenze: scelta ragionata delle scale di intensità della dipendenza - Maria Caterina Grassi, Francesca Pisetzky e Paolo Nencini .....	p.	3
Il ruolo del laboratorio nella clinica delle tossicodipendenze - Roberta Pacifici, Annunziata Lopez, Manuela Pellegrini e Piergiorgio Zuccaro .....	»	9
L'analisi di farmaci e sostanze d'abuso nella matrice cheratinica - Simona Pichini, Piergiorgio Zuccaro, Manuela Pellegrini, Annunziata Lopez e Roberta Pacifici .....	»	17
Alcol, droga, farmaci e sicurezza stradale - Santo Davide Ferrara, Silvano Zancaner, Giampietro Frison, Raffaele Giorgetti, Rossella Snenghi, Sergio Maietti, Franca Castagna, Franco Tagliaro e Luciano Tedeschi .....	»	29
L'approccio psichiatrico alla clinica delle tossicodipendenze: la comorbidità psichiatrica nel paziente tossicodipendente - Paolo Girardi, Barbara Cozzani, Michele De Marco Cervino e Roberto Tatarelli .....	»	41
Fattori psicobiologici di rischio e vulnerabilità agli psicostimolanti in soggetti adolescenti e modelli animali - Giovanni Laviola, Walter Adriani, M. Livia Terranova e Gilberto Gerra .....	»	47
Le infezioni sessualmente trasmesse nella popolazione di tossicodipendenti - Giovanni Rezza, Francesca Farchi e Massimo Giuliani .....	»	63
Proprietà immunomodulanti dell'ecstasy (MDMA) - Roberta Pacifici, Piergiorgio Zuccaro, Magi Farré, Simona Pichini, Simonetta Di Carlo, Pere N. Roset, Jordi Ortunó, Jordi Segura, Cándido Hernández-López e Rafael de La Torre .....	»	69
Artificial neural networks e loro applicazioni in medicina delle tossicodipendenze - Paolo Massimo Buscema .....	»	77

#### Sezione II / Section II

#### RICERCHE E METODOLOGIE / RESEARCH AND METHODOLOGY

Genetica molecolare e malattie dell'apparato scheletrico - Alessandra Renieri, Nicola Giordano, Simone Geraci e Carlo Gennari .....	p.	89
---	----	----

Orologi biologici circadiani: meccanismi molecolari autorigeneranti che mantengono il ritmo - Simona Gaudi, Grigor Zoraqi, Vincenzo Falbo e Domenica Taruscio .....	p.	99
Analisi molecolare del gene della proteina di regolazione acuta della steroidogenesi (StAR) negli incidentalomi surrenalici - Stefania Caiola, Antonio Stigliano, Ettore Maroccia e Vincenzo Toscano .....	»	111
Principi di bioetica e prevenzione da rischi ambientali: possibili interpretazioni - Carlo Petrini .....	»	117
<i>RECENSIONI, COMMENTI E SEGNALAZIONI / BOOK REVIEWS, NOTES AND COMMENTS</i> ....	p.	131
<i>PUBBLICAZIONI DELL'OMS / WHO PUBLICATIONS</i> .....	p.	135

## N. 2

### *I TRAPIANTI DI ORGANO E LA COLLABORAZIONE NAZIONALE IN ITALIA*

A cura di Giuseppe Benagiano, Emilio Sergio Curtoni e Aurelia Sargentini

Prefazione - Giuseppe Benagiano, Emilio Sergio Curtoni e Aurelia Sargentini .....	p.	139
Donazioni, prelievi e trapianti di organo in Italia, anni 1994-98 - Angelo Ghirardini, Orsola Pugliese e Francesca Quintieri .....	p.	141
Trapianti d'organo: risultati e prospettive - Massimo Cardillo, Mario Scalamogna, Claudia Pizzi, Francesca Poli, Giuseppe Piccolo, Giuseppe Rossini, Eliana Porta, Daniela Malagò e Girolamo Sirchia .....	»	151
Le reti collaborative per i trapianti - Emilio Sergio Curtoni .....	»	163
La pianificazione dei centri di trapianto - Carlo Umberto Casciani e Maurizio Valeri .....	»	173
I laboratori di tipizzazione tissutale per i trapianti d'organo - Domenico Adorno, Daniela Maccarone e Franco Papola .....	»	179
Basi statistiche e modelli per la scelta del ricevente del trapianto renale - Dino Alberto Mattucci, Velio Macellari, Pietro Chistolini e Gianluca Frustagli .....	»	185
Il programma nazionale di trapianto pediatrico - Gianluca Frustagli, Pietro Chistolini, Velio Macellari, Dino Alberto Mattucci e Aurelia Sargentini .....	»	197
Pazienti italiani trapiantati in centri esteri - Salvatore Agnes .....	»	209
Le liste di attesa trapianto in Italia - Stefano Roggero, Gianluca Frustagli, Pietro Chistolini e Emilio Sergio Curtoni .....	»	219
L'assistenza psicologica nei trapianti d'organo - Giorgio Lovera, Assunta Basile, Marina Bertolotti, Alberto Maria Comazzi, Carlo Alfredo Clerici, Marina Gandione, Mariantonietta Mazzoldi, Giampietro Rupolo, Alessandra Feltrin e Paola Ponton .....	»	225
Il coordinatore ai prelievi - Alessandro Nanni Costa, Maria Rosa Pugliese, Nicola Venturoli, Daniela Degli Esposti, Paolo Mazzetti, Angelo Ghirardini, Flavia Petrini, Sergio Venturi, Lorenza Ridolfi, Gerardo Martinelli e Martì Manyalich .....	»	247

<i>RECENSIONI, COMMENTI E SEGNALAZIONI / BOOK REVIEWS, NOTES AND COMMENTS</i>	p.	253
<i>PUBBLICAZIONI DELL'OMS / WHO PUBLICATIONS</i> .....	p.	257

### N. 3

#### *Sezione I / Section I*

#### *EFFETTI SULLA SALUTE DELL'INQUINAMENTO ATMOSFERICO URBANO*

A cura di Susanna Lagorio e Pietro Comba

Prefazione - Susanna Lagorio e Pietro Comba .....	p.	261
Prevenzione degli effetti sanitari dell'inquinamento atmosferico: strategie politiche intersettoriali da adottare e Piano Sanitario Nazionale - Monica Bettoni .....	p.	263
Agenti inquinanti e sorgenti dell'inquinamento atmosferico urbano - Vincenzo Cocheo .....	»	267
Archivio dei dati di inquinamento atmosferico e indicatori di qualità dell'aria nelle principali città italiane: il Progetto ITARIA-WHO - Stefano Cattani, Claudia Galassi e Gruppo ITARIA .....	»	275
Misure di materiale particolato PM <sub>10</sub> e PM <sub>2,5</sub> nell'atmosfera di Roma - Achille Marconi, Edoardo Menichini, Giovanni Ziemacki, Giorgio Cattani e Giordano Stacchini .....	»	285
Esposizione a benzene nei vigili urbani del Comune di Roma: risultati preliminari di uno studio pilota - Angelo Carere .....	»	291
Studi sugli effetti acuti dell'inquinamento atmosferico a Roma - Paola Michelozzi, Francesco Forastiere, Carlo A. Perucci, Danilo Fusco, Alessandra Barca e Teresa Spadea .....	»	297
Caratteristiche del traffico nei pressi dell'abitazione e danni respiratori in età pediatrica: i risultati di SIDRIA - Giovannino Ciccone e Gruppo collaborativo SIDRIA .....	»	305
Inquinamento atmosferico da traffico e rischio di tumori - Susanna Lagorio, Francesco Forastiere, Michael Lipsett e Edoardo Menichini .....	»	311

#### *Sezione II / Section II*

#### *RICERCHE E METODOLOGIE / RESEARCH AND METHODOLOGY*

Effects of cell banking manipulations on ex vivo amplification of umbilical cord blood - Laura Forte, Giovanni Migliaccio, Massimo Sanchez, Anna Rita Migliaccio, Anna Maria Passarelli and Sergio Amadori .....	p.	333
Riflessioni sull'esperienza di assistenza domiciliare in un modello di patologia genetica, cronico-degenerativa: la Malattia di Huntington - Anna Gioia Jacopini, Paola Zinzi, Antonio Frustaci e Dario Salmaso .....	»	343
Utilità della ricerca bibliografica online nella ricerca biomedica, con applicazione allo studio epidemiologico delle osteopatie genetiche - Nicola Giordano, Simone Geraci, Clorinda Santacroce, Carlo Gennari e Laura Bianciardi .....	»	351

Indicatori farmacoepidemiologici per l'analisi del consumo di farmaci a livello territoriale - Angelo Pinto, Pietro Panai, Giuseppe Traversa e Giovanni Bassi .....	p.	363
Bioetica e tossicologia - Claudio Ricciardi .....	»	369

*BREVI NOTE / BRIEF NOTES*

Tumori mammari maschili in macchinisti delle ferrovie: indagine su cinque casi - Fabio Capacci e Franco Carnevale .....	p.	375
---	----	-----

<i>RECENSIONI, COMMENTI E SEGNALAZIONI / BOOK REVIEWS, NOTES AND COMMENTS ....</i>	p.	381
--	----	-----

<i>PUBBLICAZIONI DELL'OMS / WHO PUBLICATIONS .....</i>	p.	387
--	----	-----

**N. 4**

*Sezione I / Section I*

*LA SORVEGLIANZA E IL CONTROLLO  
DELLE MALATTIE SESSUALMENTE TRASMESSE*

A cura di Massimo Giuliani e Barbara Suligoi

Prefazione - Barbara Suligoi e Massimo Giuliani .....	p.	391
Le malattie sessualmente trasmesse classiche ed emergenti nei paesi industrializzati e nei paesi in via di sviluppo - Giampiero Carosi, Alberto Matteelli, Anna Beltrame e Cecilia Pizzocolo .....	p.	393
La sorveglianza delle malattie sessualmente trasmesse e dell'infezione da HIV. Metodologia e flusso dei dati - Barbara Suligoi e Massimo Giuliani .....	»	399
La legislazione in Europa e in Italia per il controllo delle malattie sessualmente trasmesse - Massimo Giuliani .....	»	409
Diffusione delle malattie sessualmente trasmesse - Barbara Suligoi .....	»	417
Gli attuali protocolli di diagnosi e terapia delle malattie sessualmente trasmesse - Aldo Di Carlo .....	»	421
Le complicanze delle malattie sessualmente trasmesse: clinica e terapia - Secondo Guaschino .....	»	431
Il laboratorio nella diagnosi delle malattie sessualmente trasmesse - Enrico Massimo Magliano .....	»	437
La prevenzione mirata al comportamento sessuale - Carlo Signorelli, Cristina Renzi, Ester Zantedeschi e Aldo Bossi .....	»	441
Le malattie sessualmente trasmesse tra gli immigrati in Italia - Salvatore Geraci .....	»	445

*Sezione II / Section II*

*RICERCHE E METODOLOGIE / RESEARCH AND METHODOLOGY*

Metabotropic glutamate receptors and brain ischemia: differential effects on phosphoinositide turnover in young and aged rats - Paola Lorenzini, Simonetta Pestalozza, Stefano Fortuna, Luisa Morelli, Maria Teresa Volpe and Annarita Meneguz .....	p.	453
--	----	-----

Characterization and screening of a point mutation in LDL receptor gene found in Southern Italy (FH <sub>Avellino</sub> ) - Alfredo Cantafora, Ida Blotta, Elisabetta Mercuri, Claudio Cortese, Corradino Motti, Paola Rampa, Sebastiano Calandra and Stefano Bertolini .....	p.	459
Valutazione degli effetti dei corsi di preparazione alla nascita sulla salute della madre e del neonato - Giovanni Baglio, Angela Spinelli, Serena Donati, Michele E. Grandolfo e John Osborn .....	»	465
Immigration and health: the Italian National Focal Point experience - The Italian National Focal Point (NFP) of the AIDS & Mobility Project .....	»	479
Patologie animali associate all'esposizione a campi elettrici e magnetici a 50/60 Hz: descrizione di un caso - Paola De Nardo, Maria Cristina Isaia, Riccardo Orusa e Susanna Cerruti Sola .....	»	491
 <i>BREVI NOTE / BRIEF NOTES</i>		
Stress ossidativo nell'insufficienza renale: uno studio sperimentale - Loretta Diana, Rita di Giovannandrea, Mauro Valeri, Valentina Mazzarella, Antonino Bella e Giancarlo Severini .....	p.	497
 <i>RICORDO DI</i>		
Nel ricordo di Gaudenzio (Enzo) Pierdominici - Sergio Bettini .....	p.	503
 <i>RECENSIONI, COMMENTI E SEGNALAZIONI / BOOK REVIEWS, NOTES AND COMMENTS</i>		
<i>PUBBLICAZIONI DELL'OMS / WHO PUBLICATIONS</i> .....	p.	513
 <i>INDICI DEL VOLUME / INDEXES OF THE VOLUME</i>		
Indice degli autori / Author index .....	p.	517
Indice per soggetti / Subject index .....	»	519
Contenuto del volume / Tables of contents of the volume .....	»	523