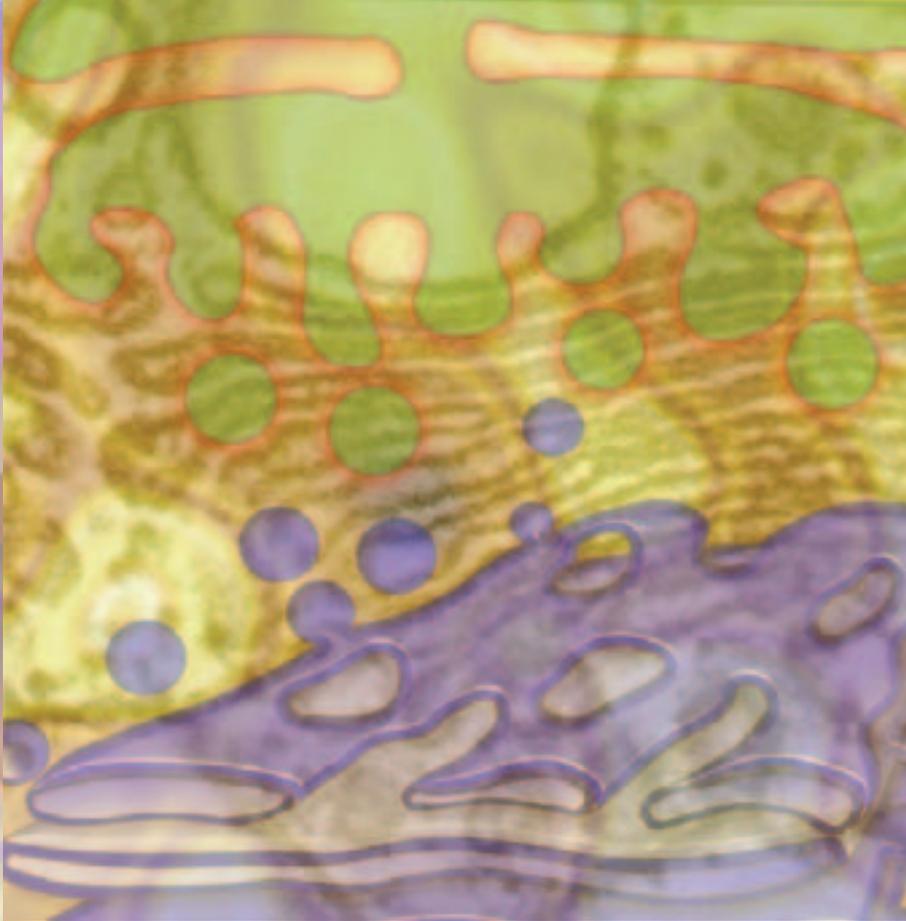


Notiziario del'Istituto Superiore di Sanità



Diagnosi e trattamento delle malattie lisosomiali

**L'impiego dei modelli
animali in campo biomedico:
i modelli chimerici uomo-topo**

**La pagina web
del Centro italiano
di documentazione dell'OMS**

Bollettino Epidemiologico Nazionale

Editoriale



Questo fascicolo di ottobre dà ampio spazio alla riflessione sulle attività di ricerca svolte dall'Istituto che hanno diretta ricaduta sulla salute dell'uomo.

Il primo articolo riguarda la diagnosi e il trattamento delle malattie lisosomiali, malattie rare di origine genetica causate da difetti di enzimi localizzati nei lisosomi. Si presenta, in particolare, la malattia di Gaucher, quale modello di intervento sanitario per questo tipo di patologie. Secondo recenti stime la malattia di Gaucher, che presenta sintomi clinici molto variabili, colpisce nel mondo circa 20 000-30 000 persone, di cui soltanto 5 000 sono seguite in strutture sanitarie. In passato, la cura della malattia si riduceva a interventi palliativi che non ne fermavano il decorso; nel 1990 è stato messo a punto un nuovo approccio terapeutico, consistente in un trattamento enzimatico sostitutivo, con notevoli potenzialità non solo per la Gaucher. La presenza di terapie efficaci per la malattia di Gaucher ha portato, nel 1994, alla costituzione, presso l'Istituto Superiore di Sanità di un Registro Nazionale epidemiologico per la malattia di Gaucher che potrebbe dare un contributo determinante per la comprensione dell'eziopatologia della malattia, l'identificazione dei fattori prognostici, la determinazione dell'efficacia delle terapie, la standardizzazione dei protocolli di trattamento e la valutazione dei diversi regimi terapeutici.

Un altro importante settore di ricerca descritto in questo numero riguarda l'impiego di modelli animali per saggiare la sicurezza e l'efficacia di nuovi farmaci per la profilassi e la terapia di varie malattie umane. L'Istituto è fortemente coinvolto nella promozione di un dibattito costruttivo sull'utilizzazione e sulle prospettive future di modelli chimerici applicati alla ricerca biomedica. Per questo motivo si è ritenuto utile riprodurre il documento di consensus (degli esperti del settore riuniti in una conferenza internazionale tenutasi in Istituto) sul valore e le prospettive d'uso dei topi Scid umanizzati come modelli validi per studi preclinici.

Da notare infine, che questo fascicolo del *Notiziario* contiene un numero doppio di pagine nell'inserito BEN (Bollettino Epidemiologico Nazionale) che ospita, fra l'altro, l'articolo "Radio Vaticana e leucemie": una riflessione sui risultati dello studio svolto dal gruppo costituito, su incarico del Ministro della Sanità, per analizzare lo stato attuale delle conoscenze scientifiche in materia di esposizione a campi a radiofrequenza e leucemia infantile in rapporto alle problematiche dell'area di Cesano.



S o m m a r i o

Diagnosi e trattamento delle malattie lisosomiali ... 3

Bookmark 10

Radio Vaticana e leucemie: decidere in presenza di evidenze epidemiologiche fragili i
Una tossinfezione da Salmonella in provincia di Caserta, 2001 iii
SEIEVA - Sorveglianza epidemiologica dell'epatite virale acuta v

L'impiego dei modelli animali in campo biomedico: i modelli chimerici uomo-topo 11

Il convegno del mese 16

La pagina web del Centro italiano di documentazione della WHO 17

Visto... si stampi 19

Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità

Direttore responsabile e responsabile scientifico: Enrico Garaci

Vice Direttore: Franco Piccinno

Redattore capo: Paola De Castro

Redazione: Carla Faralli, Lorenza Scotti, Alessandro Spurio

Progetto grafico: Eugenio Morassi, Franco Timitilli

Grafica: Cosimo Marino Curianò

Composizione e distribuzione: Giovanna Morini, Patrizia Mochi

Sviluppo versione Web (<http://www.iss.it/notiziario>): Marco Ferrari, Stefano Guderzo

Istituto Superiore di Sanità

Presidente: Enrico Garaci - *Direttore generale:* Romano R. Di Giacomo

Viale Regina Elena, 299 - 00161 Roma

Tel. 0649901 - Fax 0649387118

e-Mail: notiziario@iss.it - Sito Web: <http://www.iss.it>

Telex 610071 ISTSAN I - Teleg. ISTISAN - 00161 Roma

Iscritto al n. 475/88 del 16 settembre 1988. Registro Stampa Tribunale di Roma

© Istituto Superiore di Sanità 2001

Numero chiuso in redazione il 15 ottobre 2001

Stampa: Chicca - Tivoli

Diagnosi e trattamento delle malattie lisosomiali

La malattia di Gaucher come modello d'intervento sanitario per malattie lisosomiali

Le malattie lisosomiali sono malattie genetiche rare causate da difetti di enzimi localizzati nei lisosomi, organelli cellulari deputati alla degradazione di svariate sostanze. Anche la degradazione di una particolare classe di lipidi, gli sfingolipidi, avviene nei lisosomi a opera di specifici enzimi, le idrolasi lisosomiali. Quando uno di questi enzimi è assente o difettoso si ha un blocco nel catabolismo dello sfingolipide e il suo conseguente accumulo nei tessuti. Le malattie lisosomiali dovute alla mancanza di attività di una sfingolipide idrolasi sono state chiamate sfingolipidosi (1); la più comune e studiata è la malattia di Gaucher che fu descritta per la prima volta nel 1882 da P. Gaucher. Il difetto primario all'origine della malattia consiste nella ridotta attività dell'enzima β -glucosilceramidasi, che idrolizza il glucosilceramide a ceramide e glucosio (Figura 1).

La glucosilceramidasi è una glicoproteina codificata da un gene localizzato sul cromosoma 1. L'enzima è costituito da 497 amminoacidi e alla proteina sono legate con legame N-glicosidico 4 catene oligosaccaridiche del tipo complesso.

La mancanza di glucosilceramidasi nei pazienti Gaucher provoca l'accumulo di glucosilceramide, particolarmente nei macrofagi del fegato, della milza e del midollo spinale. Macrofagi deformati dall'accumulo di glucosilceramide vengono chiamati cellule Gaucher (Figura 2) e la loro presenza è considerata un aspetto caratterizzante della malattia.

La malattia di Gaucher si presenta con manifestazioni patologiche molto eterogenee. I sintomi possono presentarsi a qualsiasi età e

progredire con velocità variabile, sebbene il difetto genetico sia presente sin dal concepimento.

I sintomi più caratteristici sono:

- milza e fegato notevolmente ingrossati;
- problemi ossei con frequenti fratture;
- spossatezza e anemia;
- in casi piuttosto rari vi possono essere danni al sistema nervoso.

A seconda dei sintomi e del decorso della malattia, sono stati definiti tre tipi clinici di Gaucher (Tabella 1):

- tipo I: è la forma più comune. I sintomi sono quelli sopra elencati, escluso il coinvolgimento neurologico;
- tipo II: è una forma acuta che causa la morte di solito entro i primi due anni di vita. Questa forma è caratterizzata da sintomi neurologici a esordio precoce;
- tipo III: è una forma in cui sono presenti sintomi neurologici che però si manifestano solo nell'infanzia. La progressiva disfunzione neurologica è più lenta che nel tipo II e gli individui affetti possono sopravvivere fino all'età adulta.

FREQUENZA

La malattia di Gaucher è una malattia rara a trasmissione autosomica recessiva. È stato stimato



Anna Maria Vaccaro

che l'incidenza della Gaucher è di circa 1 su 250 000. In considerazione del fatto che solo il 40% degli individui che hanno una mutazione nel gene della glucosilceramidasi sviluppano sintomatologie cliniche che ne portano all'identificazione (2), l'incidenza reale dovrebbe essere più alta (circa 1 su 100 000). La malattia di Gaucher ha una frequenza particolarmente elevata tra gli ebrei Ashkenazi dove raggiunge il valore di 1 su 3 000 (sintomatici) e addirittura 1 su 450 se si includono anche i Gaucher asintomatici. Stime recenti hanno calcolato che nel mondo vi sono circa 20 000-30 000 malati Gaucher (2), ma che solo circa 5 000 sono seguiti in strutture sanitarie.

Le malattie lisosomiali sono malattie rare di origine genetica

DIAGNOSI

Poiché la malattia di Gaucher si presenta con sintomi clinici molto variabili, l'unica possibilità di avere una diagnosi certa è basata sulla definizione dei livelli dell'enzima glucosilceramidasi nei tessuti del probando. Solo quando l'attività di questo enzima è al di sotto del 15% dei valori normali si può ritenere di essere in presenza di un caso di Gaucher.

Anna Maria Vaccaro, Rosa Salvioli, Massimo Tatti, Fiorella Ciaffoni e Vincenzo Raia

Laboratorio di Metabolismo e Biochimica Patologica, ISS

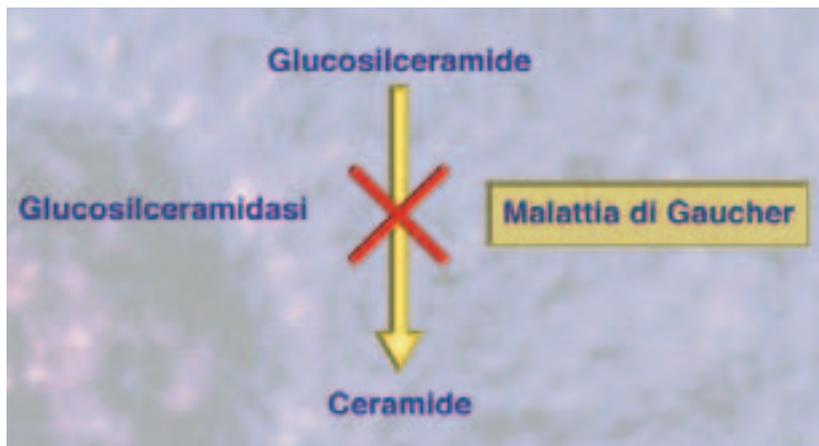


Figura 1 - Idrolisi enzimatica del glucosilceramide

Per il dosaggio dell'enzima si usano in genere leucociti o fibroblasti. Per diagnosi prenatali sono utilizzati sia villi coriali che cellule di liquido amniotico.

L'attività della glucosilceramidasi nei leucociti è piuttosto bassa, ma comunque sufficiente per poter inequivocabilmente distinguere fra individui affetti o normali. Nei fibroblasti l'attività è circa 10 volte superiore, ma occorre considerare che la diagnosi viene ritardata di qualche settimana a causa del tempo necessario per la coltura delle cellule. In Tabella 2 sono riportati i valori di attività della glucosilceramidasi misurati nel nostro Centro presso il Reparto di Enzimopatie (Laboratorio di Metabolismo e Biochimica Patologica, ISS).

Poiché la glucosilceramidasi ha un basso grado di specificità, varie sostanze sono state usate come substrati enzimatici. Essenzialmente queste sostanze si possono suddividere in due categorie: substrati naturali e substrati artificiali.

I substrati naturali sono gli stessi glucosilceramidi che l'enzima idrolizza *in vivo*. I substrati artificiali sono sostanze cromogeniche o fluorogeniche di struttura diversa dai substrati naturali, ma che contengono nella loro molecola il legame su cui l'enzima agisce, cioè il legame β -glucosidico. I substrati artificiali sono reperibili in commercio e facili da usare; il loro principale inconveniente è la bassa specificità.

I substrati naturali sono al contrario estremamente specifici e offrono quindi il vantaggio di eliminare le interferenze di altri enzimi non coinvolti con la malattia da diagnosticare. Nel nostro Centro di diagnosi si utilizzano preferenzialmente substrati naturali (glucosilceramidi marcati con trizio).

CARATTERIZZAZIONE MOLECOLARE

Una volta confermata la diagnosi di malattia di Gaucher tramite il dosaggio della glucosilcera-

midasi si può ulteriormente procedere alla caratterizzazione molecolare del paziente. La maggior parte dei casi di Gaucher deriva da mutazioni puntiformi e di tali mutazioni ne sono state individuate più di 40 (3). Da studi su vaste popolazioni di pazienti Gaucher, è risultato che due mutazioni, una al nucleotide 1 226, che provoca la sostituzione di una asparagina con una serina in posizione 370 e un'altra al nucleotide 1 448 che provoca la sostituzione di una leucina con una prolina in posizione 444, rendono conto di circa il 60% di tutti gli alleli presenti in forma omoteroallelica nei pazienti. In genere non è stata riscontrata una significativa relazione tra genotipo e fenotipo. Infatti sono stati riportati casi di pazienti con le stesse mutazioni ma con quadri clinici completamente diversi e viceversa casi di pazienti con fenotipi molto simili ma con genotipi distinti. Non è quindi possibile prevedere il decorso della malattia dal tipo di mutazione presente nel paziente. L'unica osservazione che finora non ha

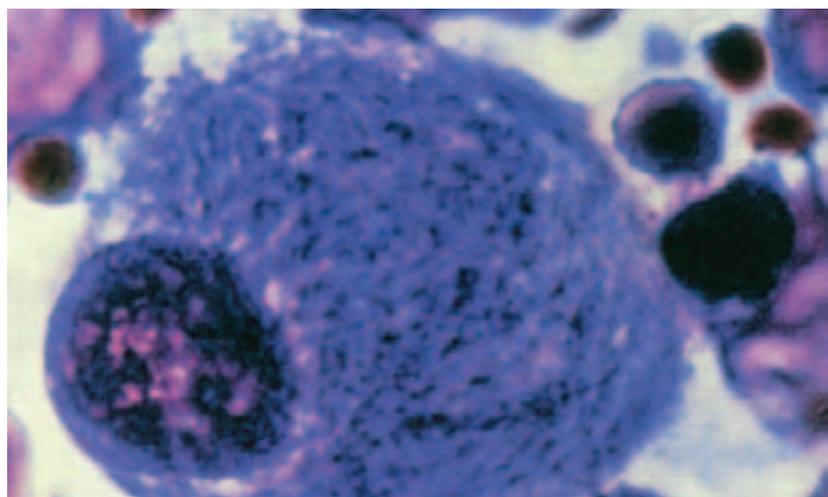


Figura 2 - Fotografia al microscopio di una cellula Gaucher

Tabella 1 - Varianti cliniche della malattia di Gaucher

| Aspetti clinici | Tipo I | Tipo II | Tipo III |
|-----------------------|---------------------|----------|-------------|
| Insorgenza | Infanzia/Età adulta | Infanzia | Adolescenza |
| Epatosplenomegalia | + → +++ | +++ | +++ |
| Degenerazione ossea | - → +++ | -- | + → +++ |
| Degenerazione nervosa | Assente | ++++ | ++ → +++ |

Tabella 2 - Attività della glucosilceramidasi misurata utilizzando sia il substrato artificiale che quello naturale

| | 4-MU-β-D-Glucopiranoside (nmoli/h/mg proteina) | Glucosilceramide (nmoli/h/mg proteina) |
|--------------------|---|---|
| <i>Fibroblasti</i> | | |
| Controlli | 130,0 -280,0 | 150,0 -320,0 |
| Gaucher | 3,5 -15,0 | 5,0 - 20,0 |
| <i>Leucociti</i> | | |
| Controlli | 12,0 -26,0 | 15,0 - 35,0 |
| Gaucher | 0,8 - 2,5 | 1,0 - 3,0 |

avuto smentite è che la mutazione 370 non è mai associata con forme neurologiche di Gaucher.

Malgrado la scarsa correlazione genotipo-fenotipo, l'identificazione della/e mutazione/i presente/i nei pazienti può essere molto utile per un consiglio genetico e può essere determinante nell'identificazione degli eterozigoti.

TERAPIA PER LA MALATTIA DI GAUCHER

In passato la cura della malattia di Gaucher si riduceva a interventi palliativi tesi ad alleviare i sintomi della malattia tramite analgesici, sostanze antiinfiammatorie, trasfusioni di sangue, rimozione di parte della milza, interventi ortopedici, ecc. Questi trattamenti riuscivano in parte a migliorare la qualità della vita dei pazienti, ma non fermavano il decorso della malattia. Un reale progresso fu raggiunto solo nel 1990 quando fu messo a punto un trattamento che consisteva in infusioni

periodiche dell'enzima mancante, cioè la glucosilceramidasi. Questo trattamento è stato il traguardo finale di una lunga e paziente ricerca, i cui primi risultati erano stati piuttosto deludenti perché solo

una minima parte dell'enzima somministrato al paziente riusciva a raggiungere le cellule dove si accumulava il glucosilceramide. A seguito di studi approfonditi sulle proprietà della glucosilceramidasi

e dei suoi recettori si è riusciti infine, tramite opportune modificazioni della parte oligosaccaridica della molecola dell'enzima, a far sì che gran parte della glucosilceramidasi infusa nei pazienti potesse arrivare ai macrofagi e quindi intervenire nel catabolismo del glucosilceramide. Questo trattamento enzi-

matico sostitutivo (enzyme replacement therapy, ERT) ha dato finora ottimi risultati. Nella gran parte dei pazienti Gaucher sottoposti a infusioni di glucosilceramidasi si è infatti osservata una sostanziale riduzione delle dimensioni della milza e del fegato, sono migliorati i parametri ematologici e, sebbene con grande lentezza, si è notata una regressione dei danni al sistema osseo. Resta ancora da determinare se l'ERT possa significativamente portare dei vantaggi nei rari casi di Gaucher in cui vi è un danno neurologico. Sebbene l'ERT come trattamento della malattia di Gaucher sia ormai applicata in tutto il mondo, la frequenza delle infusioni e il dosaggio enzimatico più opportuno sono tutt'ora oggetto di ampi dibattiti nella comunità scientifica. Vi sono Centri che iniziano il trattamento con bassi dosaggi, aumentandoli gradualmente fino a ottenere dei miglioramenti significativi, mentre altri Centri preferiscono dare immediatamente alti dosaggi che bloccano il decorso della malattia, diminuendoli successivamente fino a un livello che riesca comunque ad assicurare il controllo della sintomatologia.

La conferma diagnostica per la malattia di Gaucher si ottiene misurando l'attività dell'enzima glucosilceramidasi



Recentemente è stato proposto un nuovo trattamento per la malattia di Gaucher, che si basa su un principio diverso da quello della ERT. Questo trattamento, che è stato chiamato substrate balance therapy (SBS), cerca di prevenire l'accumulo di glucosilceramide nelle cellule Gaucher riducendo la velocità di sintesi dello sfingolipide. In altre parole, si tenta di limitare la formazione del glucosilceramide per controbilanciare la sua rallentata degradazione causata dalla mancanza di attività della glucosilceramidasi (4). Per raggiungere questo scopo si stanno utilizzando degli inibitori di un enzima, la ceramide glucosiltransferasi, che trasforma il ceramide in glucosilceramide (Figura 3). L'enzima può essere inibito da vari iminozuccheri. Il primo composto utilizzato per inibire la ceramide glucosiltransferasi è stato il N-butildeoxinojirimicin (OGT 918). Esperimenti *in vitro* e *in vivo* hanno dimostrato che in presenza di OGT 918 si ha una notevole riduzione del glucosilceramide e di tutti gli sfingolipidi la cui sintesi parte dal glucosilceramide. Questo approccio terapeutico ha quindi potenzialità non solo per la Gaucher, ma anche per

altre malattie lisosomiali caratterizzate dall'accumulo di sfingolipidi come la malattia di Fabry, la Tay-Sachs e la Niemann-Pick.

Nel 1990 è stata messa a punto per la malattia di Gaucher una terapia che consiste in un trattamento enzimatico sostitutivo

Altro possibile approccio terapeutico per la malattia di Gaucher è il trapianto di midollo osseo.

A seguito di questo intervento le cellule del midollo di un donatore sano possono produrre macrofagi

contenenti glucosilceramidasi funzionalmente attiva. L'uso di questa terapia è limitato dalle difficoltà spesso incontrate nel trovare un donatore compatibile e dai rischi insiti nell'intervento di trapianto.

Infine va menzionato che

da molti anni si sta studiando la possibilità di curare la malattia di Gaucher tramite gene therapy, cioè reintroducendo il gene della glucosilceramidasi nelle cellule degli individui affetti tramite vettori virali (5). Le cellule geneticamente corrette potrebbero quindi secernere l'enzima nei tessuti e nel sangue bilanciando il deficit primario. Anche se questo approccio sembra

molto promettente, vi sono ancora vari problemi da risolvere prima che possa trovare una pratica applicazione. In particolare, bisogna ulteriormente controllare l'innocuità dei vettori virali, migliorare l'uptake e il targeting del virus geneticamente manipolato e finalmente verificare che l'enzima prodotto dalle cellule trattate sia sufficiente a bloccare il progredire della malattia e a farne regredire i sintomi.

TERAPIA ENZIMATICA SOSTITUTIVA PER ALTRE MALATTIE LISOSOMIALI

Sulla scia dei successi ottenuti nel trattamento della malattia di Gaucher tramite ERT, si è cercato di applicare terapie analoghe ad altre malattie da accumulo lisosomiale, come la malattia di Fabry e la malattia di Pompe.

La malattia di Fabry, l'unica sfingolipidosi trasmessa con meccanismo legato al cromosoma X, è causata dalla mancanza di attività dell'enzima lisosomiale α -galattosidasi A. Questo comporta l'accumulo, nelle cellule dei pazienti, dei substrati fisiologici dell'enzima, il globotriaosilceramide e altri sfingolipidi. A livello clinico le sintomatologie più evidenti sono correlate alla compromissione dell'apparato cardiovascolare e delle funzioni renali e cerebrali.

I primi sintomi compaiono per lo più nell'infanzia o nell'adolescenza; i pazienti provano frequentemente dolori alle estremità e presentano angiocheratomi diffusi. Col procedere della malattia vari organi vengono danneggiati e la morte sopraggiunge per complicazioni renali, cardiache o cerebrovascolari. Essendo legata al cromosoma X, la malattia di Fabry colpisce essenzialmente gli uomini. Recenti studi

Per la malattia di Gaucher si sta sperimentando l'uso di inibitori della sintesi del glucosilceramide

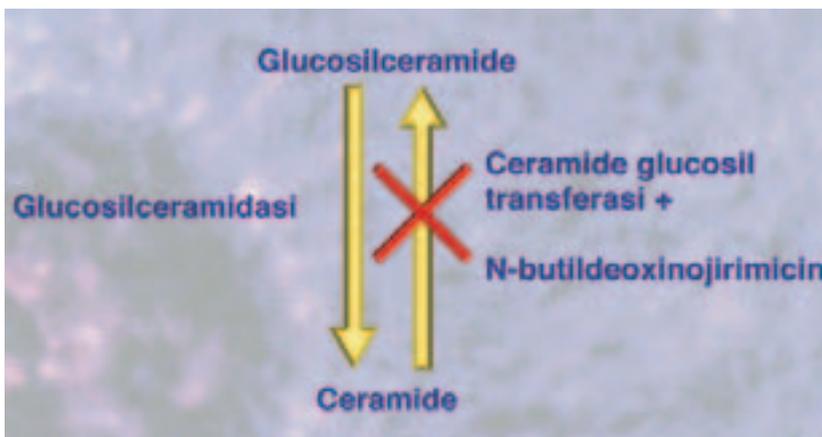


Figura 3 - Inibizione della sintesi del glucosilceramide



hanno però evidenziato che il fenotipo clinico delle donne eterozigoti può essere molto variabile e che circa un terzo presentano patologie significative nel corso della loro vita.

La malattia di Pompe è invece causata da un deficit di α -glucosidasi, l'enzima che degrada il glicogeno nei lisosomi. Questo comporta l'accumulo del glicogeno nelle cellule dei pazienti affetti. I sintomi clinici più caratteristici sono cardiomiopia ipertrofica, debolezza muscolare generalizzata e insufficienza respiratoria. La forma infantile provoca la morte entro il primo anno di vita, mentre la forma giovanile ha un decorso più lento.

Sia per la malattia di Fabry che per la malattia di Pompe sono state elaborate ERT che prevedono la produzione su larga scala della α -galattosidasi A e della α -glucosidasi rispettivamente e l'infusione periodica delle soluzioni enzimatiche nei pazienti. Attualmente sono in corso sperimentazioni cliniche per verificare l'efficacia di questi tratta-

menti e l'assenza di effetti collaterali. I risultati finora pubblicati sembrano molto promettenti. Infatti nella maggioranza dei pazienti Fabry trattati con infusioni di

α -galattosidasi A è stata notata la riduzione del globotriaosilceramide accumulato e un netto miglioramento della patologia renale e cardiaca (6, 7). Parallelamente, nei pazienti affetti

da malattia di Pompe

trattati con infusioni di α -glucosidasi si è avuta una riduzione delle dimensioni del muscolo cardiaco e un netto miglioramento delle funzioni motorie. Anche l'insufficienza respiratoria, un sintomo caratteristico di molte forme di malattia di Pompe, può essere prevenuta se il trattamento è iniziato precocemente (8). Sebbene sia dimostrato che l'ERT può in molti casi far regredire i sintomi, il

pieno successo di questa e di altre terapie è legato a una diagnosi precoce che permetta l'inizio della terapia prima dell'insorgere di danni irreversibili. Per questa

ragione molti sforzi sono rivolti all'ottimizzazione dei metodi di diagnosi per malattie lisosomiali anche in fase presintomatica. Su individui a rischio per una particolare

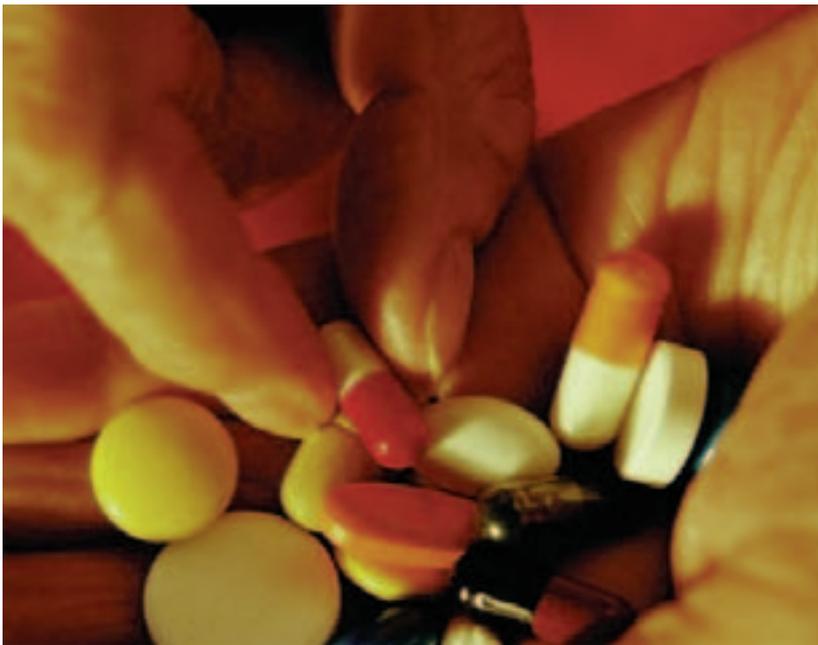
malattia lisosomiale è sempre consigliabile eseguire saggi diagnostici basati sulla dimostrazione del difetto enzimatico e sul riconoscimento del materiale di accumulo.

REGISTRO NAZIONALE DELLA MALATTIA DI GAUCHER

La disponibilità di terapie efficaci ha accentuato l'esigenza di pianificare l'intervento sanitario nell'ambito delle malattie lisosomiali. La malattia di Gaucher può essere presa a modello di come si può affrontare e controllare questo tipo di patologie. Nel 1993 è stata istituita presso il Centro Studi del Ministe-

Dal 1994 è attivo, presso l'ISS, il Registro Nazionale della malattia di Gaucher

La terapia enzimatico sostitutiva è disponibile anche per la malattia di Fabry e di Pompe



ro della Sanità, una Commissione di studio per “Interventi terapeutici e raccolta dati pazienti Gaucher” al fine di conoscere la situazione reale sul territorio. La Commissione ravvisò subito l’opportunità di creare un Registro Nazionale Gaucher che venne attivato presso l’Istituto Superiore di Sanità. L’esigenza di avere un database sui pazienti Gaucher è stata sottolineata anche a livello internazionale. Infatti tra le conclusioni di una Conferenza dedicata alla malattia di Gaucher, tenutasi nel 1996 al National Institute of Health di Bethesda (USA), vi fu la raccomandazione di istituire un Registro Gaucher indipendente da ogni entità corporativa e sottratto all’influenza di qualsivoglia tipo di interessi (9).

Un tale Registro potrebbe dare un contributo determinante alla comprensione della eziopatologia della malattia di Gaucher, alla identificazione di fattori prognostici, alla determinazione dell’efficacia delle terapie, all’ottimizzazione dei protocolli e alla valutazione del rapporto costi/beneficio.

Tra gli scopi del Registro italiano Gaucher vi sono:

- la definizione del numero e distribuzione per regione dei pazienti e dei Centri coinvolti nel trattamento della malattia;

- la realizzazione di un modello organizzativo per razionalizzare gli interventi diagnostico-terapeutici;
- l’identificazione di fattori prognostici per il decorso della malattia;
- la standardizzazione di protocolli di trattamento;
- la previsione di spesa;
- la valutazione comparativa dei differenti regimi terapeutici al fine di ottenere il miglior rapporto costi/benefici;
- il collegamento con analoghi registri internazionali.

Alcuni di questi scopi sono stati già raggiunti, mentre per altri occorre un’ulteriore raccolta ed elaborazione dei dati. Attualmente i pazienti arruolati nel Registro sono circa 200, parimenti divisi tra uomini e donne (Tabella 3). L’età dei pazienti mostra un picco tra i 20 e 40 anni (Figura 4). Più dell’80% dei pazienti presenta una sintomatologia classificabile come Gaucher tipo I e più del 50% ricevono il trattamento enzimatico sostitutivo (Tabella 4). Le regioni italiane in cui è stato segnalato il maggior numero di casi Gaucher sono la Campania, la Lombardia e il Lazio (Figura 5). I follow up finora registrati hanno indicato un netto miglioramento nella maggioranza dei pazienti Gaucher trattati con l’ERT. La raccolta dei follow up va continuata con scadenza per lo meno annuale, sia per poter valutare in modo sempre più rigoroso l’esito del trattamento ove esso sia in corso, sia per tenere sotto controllo i malati non sottoposti a terapia.

Tabella 3 - Distribuzione per sesso dei pazienti Gaucher

| Uomini | Donne |
|--------|-------|
| 95 | 102 |
| 48,2% | 51,8% |

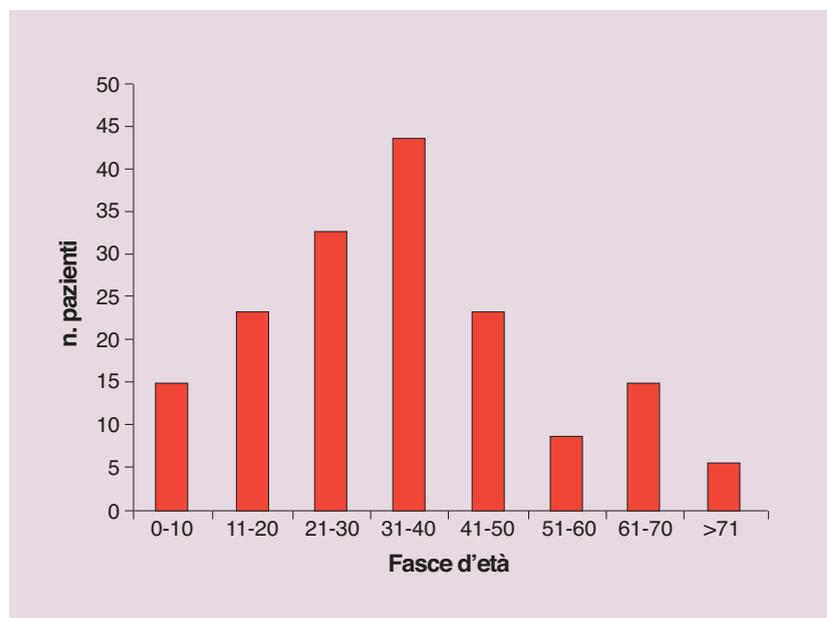


Figura 4 - Distribuzione dei pazienti Gaucher in base all’età

Tabella 4 - Distribuzione per tipo clinico dei pazienti Gaucher

| Tipo clinico | n. pazienti | Pazienti trattati con ERT |
|---------------|-------------|---------------------------|
| I | 162 | 102 |
| II | 14 | 1 |
| III | 21 | 9 |
| Totale | 197 | 112 |



Figura 5 - Distribuzione dei pazienti Gaucher nelle regioni italiane

CONCLUSIONI

Le malattie lisosomiali sono rare malattie genetiche per le quali non esistevano terapie efficaci fino a qualche anno fa. Attualmente i risultati della ricerca biologica più avanzata hanno offerto la possibilità di disporre di terapie, come l'ERT, che non solo bloccano il decorso di alcune malattie lisosomiali, ma ne fanno regredire i sintomi. Il prerequisito per iniziare questo tipo di terapie è una inequivocabile diagnosi basata sul dosaggio dell'enzima coinvolto con ciascuna malattia. L'efficacia dei trattamenti e i possibili effetti collaterali vanno valutati raccogliendo ed elaborando i follow up dei pazienti in un database nazionale.

La positiva esperienza ormai pluriennale nel trattamento della malattia di Gaucher tramite ERT ci rende ottimisti sulla possibilità che un sempre maggior numero di ma-

lattie lisosomiali possa essere curato efficacemente. Risultati molto promettenti si stanno già ottenendo per la malattia di Fabry e di Pompe. Ovviamente lo sviluppo di questi trattamenti innovativi richiederà un comune sforzo organizzativo per predisporre un intervento ottimale di diagnosi e terapia.

Ringraziamenti

Si ringraziano i seguenti Istituti e Ospedali che hanno fornito la maggior parte dei dati necessari alla realizzazione del Registro Nazionale Gaucher. Istituto "Giannina Gaslini", Genova; Istituto "Burlo Garofalo", Trieste; Dip. Ped. Università "Federico II", Napoli; Sezione Ematologia Università "La Sapienza", Roma; Clinica Pediatrica Università, Modena; Clinica Pediatrica Università, Catania; Ospedale "Bambino Gesù", Roma; Servizio Malattie del Metabolismo Università, Cagliari; Divisione Ematologia Ospedali Riuniti, Bergamo; Istituto di Ematologia Università, Ancona; Clinica Ematologica Università, Udine; Istituto Pediatrico Università, Palermo; Dip. Ped. Università Cattolica, Roma.

Riferimenti bibliografici

1. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, editors. The metabolic and molecular bases of inherited disease. New York: McGraw-Hill, Book Co.; 1995.
2. Cox T, Schofield JP. *Bailliere's Clin. Haematol* 1997; 10: 657-89.
3. Beutler E, Demina A, Gelbart T. *Mol. Medicine* 1994; 1: 82-92.
4. Cox T, Lachman R, Hollak C, et al. *Lancet* 2000; 335: 1481-5.
5. Barranger JA, Rice ER, Swaney P. *Neurochem Res* 1999; 24: 601-15.
6. Schiffmann R, Kopp J, Austin H, et al. *JAMA* 2001; 285: 2743-9.
7. Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, et al. *N Engl J Med* 2001; 345(1): 9-16.
8. van den Hout JM, Reuser AJ, de Klerk JB, et al. *J Inherit Metab Dis* 2001; 24: 266-74.
9. NIH Technology assessment Conference: Gaucher disease, current issues in diagnosis and treatment. *JAMA* 1996; 275: 548-53.

In brief

Diagnosis and treatment of lysosomal diseases

The lysosomal storage disorders are a group of genetic diseases due to defects of lysosomal degradative enzymes. The most common is Gaucher's disease, that is caused by inherited deficiency of the lysosomal enzyme glucosylceramidase and the resultant accumulation of glucosylceramide. The lysosomal diseases are associated with striking variation in their clinical manifestations; their unequivocal diagnosis can be established only by demonstration of reduced activity of the enzymes related with each disorder. Some lysosomal disorders can be successfully treated with enzyme replacement therapy (ERT), that consists of periodical infusions of the missing enzyme. ERT for Gaucher disease has been available for almost a decade and has proved to be effective and safe. Clinical trials of ERT for other lysosomal diseases such as Fabry and Pompe disease are now under evaluation. An Italian Registry of Gaucher disease is active at the Istituto Superiore Sanità. The Registry is essential to describe the spectrum of the disease in Italy and the impact of the therapy.



Bookmark

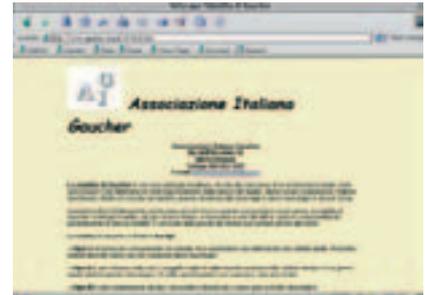
www.kwsalute.kataweb.it/

Viene riportato, oltre a informazioni di carattere generale sulle malattie lisosomiali, un elenco delle suddette malattie fino a oggi conosciute (sono 40), che interessano 1:5000 nati vivi.



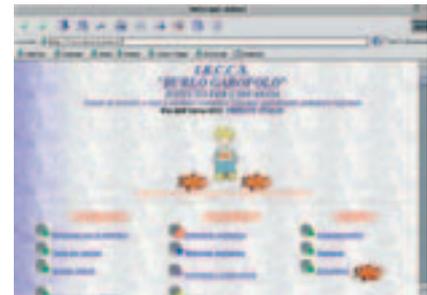
www.gaucher.org.uk/it/first.htm

È il sito ufficiale dell'Associazione italiana di Gaucher, costituita nel 1992, che oltre a diffondere informazioni tra i malati e i familiari, promuove attività di ricerca nell'ambito della malattia di Gaucher. Contiene informazioni anche in inglese e spagnolo.



www.burlo.trieste.it

È il sito dell'IRCCS "Burlo Garofolo" di Trieste, dove è attivo il Centro regionale per il morbo di Gaucher e le malattie congenite del metabolismo.



www.birdfoundation.org

Il Mauro Baschirotto Institute for Rare Diseases è un'associazione fondata per effettuare studi e ricerche nell'ambito di quelle malattie, tra cui quelle lisosomiali, che sono quasi sempre caratterizzate da difficoltà diagnostiche e terapeutiche.



www.telethon.it

Nel sito di Telethon è possibile reperire informazioni sulla malattia di Gaucher, relativamente ai tipi conosciuti, alle cause genetiche e alle modalità di trasmissione, nonché alle terapie esistenti.





**RADIO VATICANA
E LEUCEMIE: DECIDERE
IN PRESENZA DI EVIDENZE
EPIDEMIOLOGICHE FRAGILI**

Negli anni '50 fu costruita una grande stazione radio (Radio Vaticana) in un'area di circa 450 ettari alla periferia nord est di Roma. La stazione contiene vari trasmettitori con potenza da 50 a 500 kw e trasmette al mondo intero. Negli anni successivi, furono costruiti insediamenti residenziali nelle vicinanze dell'impianto: al 1999 oltre 60 mila persone, con circa 10 mila bambini da 0 a 14 anni, vivevano nel raggio di 10 km dall'impianto.

Negli ultimi anni si sono avute lamentele da parte della popolazione locale per l'interferenza della radio con installazioni elettroniche domestiche (citofoni, radio, ecc); inoltre un medico locale ha riferito di un eccesso di casi di leucemia infantile, potenzialmente attribuibile all'impianto radio.

Per rispondere alle crescenti preoccupazioni della popolazione locale, l'Azienda Sanitaria Locale Roma E incaricò l'Osservatorio Epidemiologico Regionale (OER) del Lazio di condurre una serie di studi descrittivi ecologici di mortalità ed incidenza della leucemia nell'area implicata (1-2). Gli studi indicavano un eccesso di leucemia infantile nell'area, in confronto al comune di Roma, ed un gradiente decrescente con la distanza dall'impianto.

Ad aprile 2001 il Ministro della Sanità nominò un gruppo internazionale di esperti con il compito di fare il punto sulla relazione tra campi elettromagnetici da radiofrequenza e leucemie infantili, con specifico riferimento al cluster vaticano già ampiamente pubblicizzato.

Il gruppo completò una approfondita revisione della letteratura scientifica sull'argomento e riesaminò i dati epidemiologici usati negli studi dell'OER del Lazio.

Quest'articolo riassume i principali risultati di questo lavoro: il rapporto completo sarà disponibile nel novembre 2001 nella serie Rapporti Istisan 01/25 (www.iss.it/pubblicazioni).

Risultati epidemiologici

Dal registro regionale di Leucemia Infantile del Lazio erano stati identificati 7 casi di Leucemia Linfocitica Acuta (LLA) e un caso di Leucemia Mieloide Acuta (LMA) tra il 1987 ed il 1999 in bimbi da 0 a 14 anni che vivevano nell'area da almeno sei mesi prima della diagnosi. Era stato calcolato il rapporto standardizzato di incidenza (SIR) di leucemia infantile, per i tredici anni, nell'area in un raggio di 10 km da Radio Vaticana usando, come valori di riferimento, i tassi specifici per età dell'intero Comune di Roma ($SIR = 1,22$ $CL_{95\%} = 0,56-2,27$).

La Fig. 1 mostra l'andamento temporale per sesso ed età. Degli otto casi, sei erano nati nell'area e due erano nati altrove ma si erano trasferiti più tardi nell'area (il caso di 12 anni di LMA ed il caso di 5 anni con LLA).

Inoltre, negli studi eseguiti nell'area di Cesano, i tassi di incidenza furono calcolati per 5 cerchi concentrici, posti ad una distanza di 2, 4, 6, 8 e 10 km dall'impianto. La popolazione pediatrica di ciascun anello fu stimata dalle sezioni censuali giacenti in ciascun anello ed i casi furono collocati nel centroide (centro) della sezione censuale della residenza al momento della diagnosi.

I limiti di confidenza al 95% di ogni SIR contenevano sempre l'unità, tuttavia l'applicazione del test di Stone, per l'omogeneità del SIR in ciascun anello, mostrava una significatività di $p = 0,004$, che deponeva a favore di un gradiente di incidenza decrescente con la distanza dall'impianto.

In particolare, il numero atteso di casi di LLA nel primo anello (0-2 km), nei tredici anni, era meno di un caso (0,16 casi), ma fu identificato un bimbo che a 9 anni, nel 1993, aveva ricevuto diagnosi di leucemia; il centro della sezione censuale della sua residenza giaceva nello stesso anello. I giornali non esitarono a dare grande risonanza al fatto che Radio Vaticana aumentava di sei volte il rischio di far ammalare di leucemia i bambini che abitavano nelle vicinanze, cioè un caso osservato contro 0,16 attesi.

La Commissione ha evidenziato che quel bambino abitava oltre i 2 km dall'impianto, sebbene il centro della sua sezione censuale cadesse nel primo anello e la casa fosse ad oltre 2 km, nel terzo anello.

Inoltre è stato osservato come il test di Stone, il metodo utilizzato per analizzare il rischio spaziale, basato su anelli con casi osservati ed attesi, perde di precisione quando applicato ad anelli privi di casi osservati (3), come 2 dei 5 anelli costruiti nello studio in questione. Quindi la Commissione ha raggruppato i casi nei soli tre anelli ove erano stati osservati casi usando, come distanza, quella tra il centro dell'impianto e la casa di reale residenza, non il centroide censuale

In questo numero . . .

- Radio Vaticana e leucemie: decidere in presenza di evidenze epidemiologiche fragili i**
- Una tossinfezione da Salmonella in provincia di Caserta, 2001 . . . iii**
- SEIEVA - Sorveglianza epidemiologica dell'epatite virale acuta . . v**

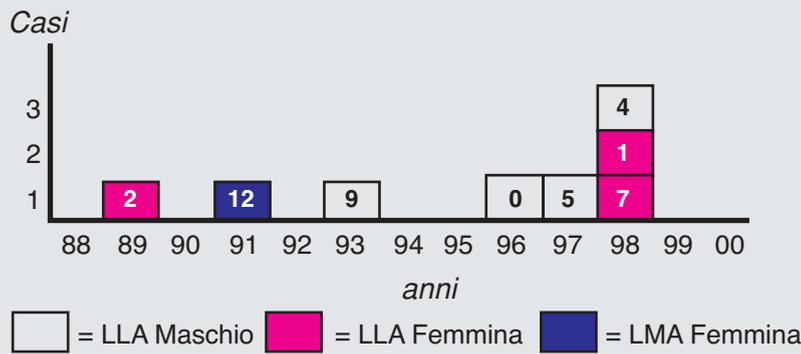


Figura 1 - Casi di leucemia in residenti nei 10 km da RV per anno di diagnosi. Nelle caselle è indicata l'età alla diagnosi

(Fig. 2). Per i tre anelli concentrici (0-4 km, 2 casi; 4-6 km, 4 casi e 6-10 km, 2 casi) i SIR erano rispettivamente 1,96, 1,50 e 0,69 con un SIR di 1,2 complessivo test di Stone = 0,16).

Discussione

La leucemia infantile è una malattia fortunatamente rara, colpisce circa 40-45 bambini per milione (da 0 a 14 anni) ogni anno. In Italia, circa 450 casi sono diagnosticati annualmente: circa il 75% come LLA, 20% LMA e 5% di forme croniche. La malattia colpisce prevalentemente bambini da 2 a 5 anni.

Sotto il termine leucemia, sono comprese diverse malattie che differiscono talmente, sia per il loro possibile meccanismo etiologico che per la popolazione bersaglio, che è fuorviante aggregare queste diagnosi in un'unica categoria, specialmente poi se si ricercano meccanismi etiologici o fattori di rischio. Le diverse forme di leucemia hanno molto probabilmente eziologie diverse, quasi certamente multifattoriali.

Per la leucemia infantile, specialmente LLA, c'è una evidenza molto convincente che il processo leucemogeno inizi durante lo sviluppo fetale: ciò sottolinea il ruolo importante di fattori di rischio genetici e delle esposizioni ambientali e comportamentali materne.

L'OMS, in una recente revisione della letteratura, include circa 25 000 studi sugli effetti dei campi elettromagnetici sulla salute.

Le radiofrequenze, RF, (300Hz-300GHz) sono radiazioni non ionizzanti presenti nelle trasmissioni

radio-televisive, nelle telecomunicazioni e in numerosi processi industriali che implicano riscaldamento e saldature così come vari apparecchi medicali diagnostici e terapeutici.

Esse sono in grado di produrre effetti biologici (principalmente i riscaldamenti dei tessuti) che dipendono dalla frequenza e dall'intensità del campo. A livelli molto alti di esposizione, esse possono provocare ustioni della pelle e cataratte oculari; possono inoltre aumentare la temperatura locale. Questo riscaldamento può influenzare lo sviluppo fetale, sebbene effetti teratogeni siano stati osservati soltanto quando la temperatura del feto aumenta di 2 o 3 gradi. Questi effetti tuttavia seguono soltanto esposizioni acute ad altissimi livelli di RF, come quelle molto vicine a potenti radar o sulla cima di trasmettitori radio molto potenti, esposizioni che non si incontrano nella vita quotidiana.

Per quanto riguarda la carcinogenesi, tutti gli studi su animali, linee cellulari e altri modelli biologici, sostengono l'esistenza di un effetto cancerogeno significativo dei campi elettromagnetici e delle radiofrequenze, a livelli così elevati, da renderle assolutamente improbabili nell'uomo (4-5).

In letteratura sono disponibili sei studi sulla mortalità o incidenza dei tumori infantili in popolazioni residenti nelle prossimità di stazioni radiotelevisive (6-7). Questi studi condotti negli Stati Uniti, in Gran Bretagna e in Australia, non hanno dimostrato cluster di leucemie infantili associate con la distanza da trasmettitori radiotelevisivi. Nell'area di Cesano la revisione dei dati disponibili non ha dimostrato una chiara associazione tra l'esposizione alle onde da radiofrequenza e la leucemia infantile.

Gli studi ecologici, come quelli eseguiti nell'area di Cesano, hanno una capacità molto limitata di produrre prove dell'associazione tra campi magnetici e leucemia, specialmente quando mancano precisi dati sull'esposizione individuale.

Nella stessa area, la misura di esposizione è risultata particolarmente problematica, in quanto è stato necessario ricorrere a misure surrogate, ancora più suscettibili di inaccuratezza, a causa di altri fattori quali la variabilità dei pattern di trasmissione nel tempo, il cambio di RF usate, l'effetto di barriere geografiche ed edifici sulla trasmissione di RF.

È chiaramente necessaria ulteriore ricerca per migliorare i meto-



Figura 2 - Distribuzione dei casi di leucemia infantile per residenza

di di misura dell'esposizione a RF. È tuttavia importante, in episodi come questo, non sottovalutare la preoccupazione della comunità, anche se il rischio è soltanto potenziale. Ma gli studi, invece di focalizzarsi su quesiti sconosciuti, non dovrebbero perdere di vista i fattori di rischio che sappiamo influenzano la salute dei bambini.

La possibilità di evitare anche pochi casi di leucemia, particolarmente nei bambini, è una responsabilità morale della nostra società.

Per meglio studiare questi argomenti in futuro, bisognerebbe considerare l'opportunità di un adeguato Registro Nazionale Tumori basato sull'esistente rete dei Registri Tumori e sullo sviluppo di altri Registri nelle Regioni ove oggi non esistono, ma anche sulla strutturazione di un gruppo nazionale di statistica delle piccole aree che possa monitorare l'andamento del cancro in Italia e indagare cluster sospetti in modo sistematico.

Riferimenti bibliografici

1. Regione Lazio, Osservatorio Epidemiologico. Indagine epidemiologica tra i residenti in prossimità della stazione Radio Vaticana di Roma. Draft 1999.
2. Regione Lazio, Agenzia Sanità Pubblica. Mortalità per leucemia nella popolazione adulta ed incidenza di leucemia infantile in un'area caratterizzata dalla presenza di un sito di emissioni di radiofrequenze. Draft, aprile 2001.
3. Barlow RE, Bartholemew, DJ, Bremner, JM, et al. Statistical Inference Under Order Restrictions: the Theory and Application of Isotonic Regression, Wiley, New York, 1972.
4. WHO International EMF Project. Electromagnetic fields and public health: The International EMF Project. Fact Sheet 181. Versione in italiano: http://www.who.int/peh-emf/publications/facts_press/fact_italian.htm
5. Valberg PA. Cancer Causes and Control 1997; 8: 323-32.
6. Selvin S, Schulman J, Merrill DW. Soc Sci Med 1992; 34(7): 769-77.
7. McKenzie DR, Yin Y, Morrell S. Aust N Z J Public Health 1998; 22: 360-7.

Gruppo di studio istituito con DM del Ministro della Sanità del 10 aprile 2001: **Donato Greco** (Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica, Istituto Superiore di Sanità), **Peter Boyle** (Imperial Cancer Research Fund, Londra), **Giuseppe Maserà** (Clinica Pediatrica dell'Università di Milano, Ospedale di Monza) e **Roland Mertelmann** (Dipartimento di Ematologia dell'Università di Friburgo)

Studi dal territorio

UNA TOSSINFEZIONE DA SALMONELLA IN PROVINCIA DI CASERTA, 2001

Il 27 giugno 2001 (mercoledì), 7 persone affette da una seria gastroenterite sono state ricoverate presso l'Ospedale "Cardarelli" di Napoli; tutte avevano partecipato ad una festa svoltasi la domenica precedente a Mondragone.

Il Servizio di Epidemiologia e Prevenzione della ASL Caserta 2 ha ricevuto la segnalazione lo stesso giorno dei primi ricoveri e ha posto l'ipotesi di un focolaio epidemico di origine alimentare.

Tutti gli invitati sono stati intervistati entro 72 ore dalla prima segnalazione, mediante un questionario standard e per tutti i casi ospedalizzati è stato effettuato l'esame colturale delle feci.

Alla festa, cui avevano partecipato 12 persone, erano stati serviti due dolci: tiramisù e babbà mignon, acqua minerale ed aranciata. Inoltre, la sera dopo la festa, un'amica della festeggiata aveva ricevuto 2 porzioni di tiramisù da portare a casa.

Il tiramisù era stato preparato in casa. I babbà mignon, del tipo confezionato, erano stati bagnati nel rum.

Entro 24 ore dalla prima segnalazione, è stato effettuato un prelievo dei residui dell'unico alimento, il tiramisù, ancora disponibile nel frigorifero della festeggiata; nessun residuo degli ingredienti usati era più reperibile. Durante il sopralluogo effettuato presso l'esercizio commerciale dove erano stati acquistati gli ingredienti per la preparazione dei dolci, si è provveduto al sequestro e campionamento di tutte le cinque diverse tipologie di uova disponibili e del mascarpone. Le uova provenivano da due allevamenti avicoli campani.

Il "caso" è stato così definito: persona che abbia presentato diarrea (più di 3 scariche al dì) o febbre (più di 38°) dal lunedì 25

giugno al mercoledì 27 giugno dopo aver consumato alimenti preparati per la festa.

Dieci delle dodici persone presenti alla festa si sono ammalate. Due persone, che hanno consumato le porzioni di tiramisù il giorno successivo, hanno manifestato sintomi. Nove dei 12 casi (75%) sono stati ospedalizzati.

La curva dei tempi di incubazione è riportata nella figura. Il periodo d'incubazione mediano è risultato di 21 ore (range 9 - 62).

Dodici persone erano presenti alla festa, ma due non hanno mangiato dolci e non hanno assunto bevande al di fuori dell'acqua minerale. Tutte le rimanenti 10 hanno mangiato il tiramisù, 8 hanno bevuto aranciata e 6 hanno mangiato i babbà.

Tutti coloro che hanno mangiato il tiramisù si sono ammalati con un tasso di attacco pari al 100%. Sei partecipanti che hanno mangiato, oltre al tiramisù, anche i babbà si sono ammalati; ed altri 4, che hanno mangiato il tiramisù ma non i babbà, si sono ammalate ugualmente. L'aver bevuto o meno aranciata è risultato non associato alla malattia.

Infine, due bambini che non hanno partecipato alla festa, e che il giorno successivo, a casa loro, hanno mangiato del tiramisù, provenienti dallo stesso dolce, si sono ammalate. L'alimento sospetto è risultato il tiramisù.

Su 9 coproculture degli ammalati, 7 sono risultate positive per Salmonella di gruppo D, successivamente tipizzata dall'ISS come *S. enteritidis* Fagotipo 8B. La coltura del residuo di tiramisù è risultata positiva per l'identico microrganismo. Analoga positività per *S. enteritidis* Fagotipo 8B è stata riscontrata su tutte le uova campionate provenienti da entrambi gli allevamenti avicoli: la positività è stata riscontrata sia sul guscio che nel tuorlo di tutte le uova. La contemporanea positività delle uova provenienti da due diversi allevamenti avicoli allo stesso tipo di Salmonella, non ha permesso di risalire univocamente all'origine della catena di trasmissione. Il tiramisù era stato preparato in casa a parti-



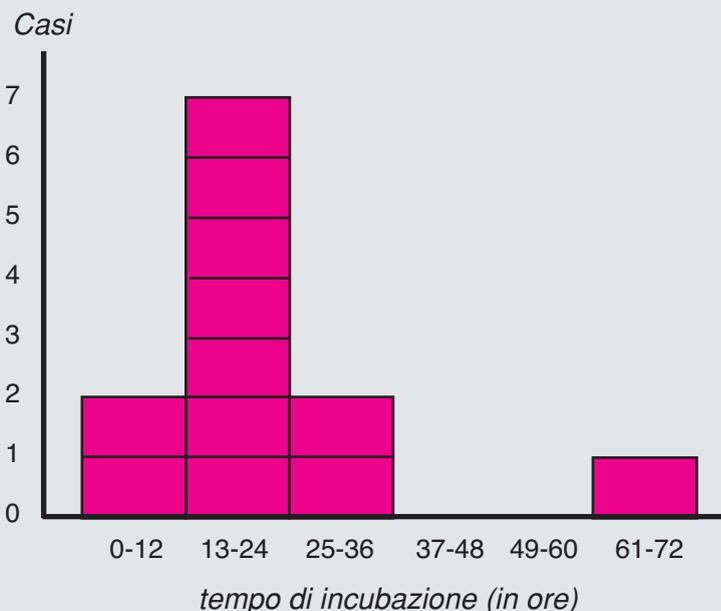


Figura. - Distribuzione dei tempi di incubazione della tossinfezione alimentare (Mondragone, 2001)

re da una crema a base di uova crude che, se contaminate all'origine, in presenza di concause favorevoli (esposizione prolungata a temperatura inadeguata dell'alimento prima del consumo, conservazione inadeguata della crema prima di essere utilizzata) rappresentano un terreno ideale alla moltiplicazione delle salmonelle.

Tuttavia l'intervista a chi aveva preparato i dolci (la festeggiata) non ha evidenziato errori relativamente a modi di preparazione e tempi di conservazione: è da considerare, comunque, l'inevitabile reticenza a fare dichiarazioni da parte di chi si sente in qualche modo responsabile dello stato di malessere di amici e parenti.

Ringraziamenti

Si ringraziano per la collaborazione di S. Sandulli e M. Carullo (Istituto Zooprofilattico Sperimentale del Mezzogiorno, Portici - NA); E. De Simone e S. Marino (Laboratorio Analisi, A.O. Cardarelli, Napoli), R. Colella e A. Somma (UO Prevenzione Collettiva, Distretto 47, ASL NA 1, Napoli).

Angelo D'Argenzio, Marialuigia Trabucco, Rosamaria Graziano e Lorenzo Verregia Servizio di Epidemiologia e Prevenzione, Dipartimento di Prevenzione, ASL Caserta 2

Il commento

Ida Luzzi* e Alfredo Caprioli**

(* Laboratorio di Batteriologia e Micologia Medica, ISS; (** Laboratorio di Medicina Veterinaria, ISS)

Salmonella enteritidis rappresenta ancora il sierotipo di salmonella più comunemente coinvolto in episodi epidemici di tossinfezione alimentare e in casi sporadici di enterite nei Paesi industrializzati. Negli ultimi 10 anni essa ha rappresentato insieme a S. Typhimurium l'80% di tutti gli isolamenti effettuati da fonte umana in Italia.

Mentre S. Typhimurium rappresenta un sierotipo tipicamente ubiquitario, isolato da numerose specie animali, le fonti di isolamento di S. Enteritidis sono rappresentate quasi unicamente dagli alimenti di origine aviaria: carni avicole, uova e prodotti a base di uova.

S. Enteritidis ha causato, a partire dalla metà degli anni '80, una vera e propria pandemia dovuta ad una contaminazione degli allevamenti di galline ovaiole da riproduzione che, in seguito anche a trasmissione verticale dell'infezione asintomatica, si è rapidamente diffusa in molte parti del mondo. Tale diffusione è legata alla struttura tipicamente piramidale dell'allevamento avicolo, in

cui esiste una notevole concentrazione degli animali da riproduzione, dai quali derivano linee produttive esportate in tutto il mondo. Gli allevamenti di galline ovaiole sono in genere sottoposti a controlli meno rigidi rispetto a quelli effettuati per legge sugli allevamenti da riproduzione. Anche prevalenze molto limitate di S. enteritidis negli allevamenti di galline ovaiole possono originare epidemie da tossinfezione a causa dell'utilizzo di grandi quantità di uova durante la preparazione di alcuni cibi.

Oltre agli interventi di profilassi basati su misure di eradicazione dell'infezione dal vertice verso la base della piramide produttiva e sul miglioramento delle condizioni igieniche nella preparazione e conservazione degli alimenti rimane la necessità di attuare un'attenta sorveglianza delle infezioni umane. Nel caso delle salmonellosi tale sorveglianza è basata necessariamente sulla diagnosi di laboratorio e richiede inoltre la tipizzazione sierologica degli isolati. Nel caso dei sierotipi più comuni questa deve essere seguita da una tipizzazione più approfondita come quella fagica e/o molecolare.

In Italia è attivo da anni un sistema di sorveglianza delle infezioni da batteri enteropatogeni che dal 1994 fa parte di una rete europea denominata ENTER-NET. ENTER-NET Italia è coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS) ed è costituito da una rete di 29 laboratori di microbiologia.

Perché tale sistema risulti efficace è indispensabile che i casi di infezione soprattutto a carattere epidemico, riscontrati sul territorio, vengano tempestivamente notificati e sottoposti ad indagini epidemiologiche e microbiologiche che includano anche la tipizzazione dei ceppi isolati.

I laboratori del sistema ENTER-NET Italia sono disponibili a fornire il necessario supporto alle indagini. La lista di tali laboratori presente sul sito web dell'Istituto Superiore di Sanità: <http://www.iss.it/laboratori/leb/enternet/salmo99.htm> insieme alla struttura del sistema di sorveglianza e ai dati raccolti.

SEIEVA **Sorveglianza** **epidemiologica** **dell'epatite virale acuta**

5° WORKSHOP SEIEVA

Dal 30 novembre al 2 dicembre 2000 si è svolto a Bagno Vignoni (SI) il 5° Workshop biennale del SEIEVA. All'incontro hanno partecipato i responsabili regionali del sistema di sorveglianza e alcuni esperti nel campo delle epatiti virali. Di seguito vengono riportati in sintesi gli argomenti trattati e le Tabelle (1-3) relative ai tassi di incidenza dei diversi tipi di epatiti virali.

Epidemiologia e prevenzione dell'epatite A

I dati SEIEVA dell'ultimo anno di osservazione, 1999, mostrano una netta riduzione del tasso d'incidenza dell'epatite A che ha raggiunto i livelli minimi degli altri periodi interepidemici (3 per 100 000) dopo alcuni anni in cui il tasso era stato elevato a causa dell'epidemia verificatasi nel Sud del Paese, particolarmente in Puglia. Il fattore di rischio più importante è sempre rappresentato dal consumo di frutti di mare, dichiarato da circa il 70% dei casi, mentre i viaggi, soprattutto di soggetti residenti al Nord, sono responsabili nel 20% dei casi notificati e il 14% dei soggetti riporta come fattore di rischio il contatto con soggetto itterico.

In Puglia l'epidemia era stata provocata dal consumo di frutti di mare e poi si era protratta attraverso la trasmissione interpersonale, raggiungendo nel 1996-97 un'incidenza di oltre 130 casi/100 000 abitanti. Dal 1998 l'incidenza in questa regione si è notevolmente ridotta. In seguito all'epidemia, la regione Puglia ha avviato una campagna vaccinale nei bambini di 15-18 mesi e negli adolescenti. Nei bambini la copertura vaccinale raggiunta è stata estremamente modesta, mentre negli adolescenti, grazie all'effetto trainante della vaccinazione anti-epatite B, ha raggiunto l'86-96%.

È auspicabile che il nostro Paese, oltre all'impiego del vaccino per i gruppi per i quali è raccomandato, attui adeguati interventi di risanamento ambientale, di controllo sulla provenienza e la commercializzazione dei frutti di mare.

Linee guida per le vaccinazioni anti-epatite A

Nell'ambito del progetto "Percorsi diagnostico-terapeutici", l'Istituto Superiore di Sanità ha avviato i lavori per l'elaborazione di linee guida sull'uso della vaccinazione anti-epatite A in Italia. La metodologia prevede quattro fasi: 1) costituzione di un panel multidisciplinare di esperti; 2) identificazione e formulazione di quesiti clinici specifici; 3) ricerca delle informazioni scientifiche pertinenti, attualmente disponibili sull'argomento, attraverso l'identificazione e la valutazione critica degli studi disponibili che comporta anche l'uso di strategie di ricerca appropriate nelle maggiori banche dati; 4) presentazione della sintesi dei risultati attraverso raccomandazioni con un grading che si riferisce al livello delle informazioni a supporto. I quesiti clinici individuati riguardano le aree seguenti: efficacia del vaccino; profilassi post-esposizione; analisi economica della vaccinazione; vaccinazione di gruppi a rischio; interventi in epidemie. Destinatari sono i responsabili dei distretti, i pediatri, i medici di base, i responsabili di sanità pubblica e coloro che decidono le politiche sanitarie di prevenzione, nonché i cittadini.

Epatiti e procedure invasive

Utilizzando i dati SEIEVA nel periodo 1994-98 è stato stimato il rischio di acquisire l'epatite B o C associato con ogni principale tipo di intervento chirurgico o procedura invasiva. La forza dell'associazione è stata stimata, dopo aver escluso i soggetti che riportavano l'uso di droghe per via endovenosa, i trasfusi e i minori di 15 anni, comparando 2 651 casi di epatite acuta B e 908 casi di epatite acuta C con 6 607 casi di epatite acuta A, utilizzati come controlli. Quasi tutte le procedure invasive considerate sono risultate significativamente associate a un eccesso di rischio di ac-

quisire l'epatite B e C. Per l'epatite B le più forti associazioni sono state rilevate per la chirurgia addominale odds ratio (OR = 4,6), gli interventi oftalmologici (la maggior parte eseguiti per cataratta) (OR = 4,3), gli interventi urologici (OR = 3,9) e gli interventi odontoiatrici (OR = 3,7). Per quanto riguarda l'epatite C le procedure più a rischio sono risultate gli interventi oftalmologici (OR = 23,1), gli interventi ostetrico-ginecologici (OR = 15,4) e gli interventi cardiovascolari (OR = 13,9). Le procedure biotiche ed endoscopiche sono risultate significativamente associate all'epatite C. Considerando che una larga parte della popolazione generale va incontro a interventi chirurgici o altre procedure invasive, questi risultati enfatizzano la necessità di una stretta osservanza delle precauzioni universali e di implementare i metodi per il mantenimento e la sterilizzazione dello strumentario utilizzato nel corso di questi interventi.

Vaccinazione di madri HBsAg+

Per valutare l'efficacia protettiva e l'immunogenicità a lungo termine della vaccinazione anti-epatite B, nel 1998-99, sono state studiate la persistenza dei livelli protettivi di anticorpi anti-HBs e l'incidenza di infezioni da virus selvaggio o da mutanti HBV nei neonati da madre HBsAg positiva, che avevano ricevuto la profilassi post-esposizione con immunoglobuline e la vaccinazione alla nascita. Di 522 nati da madre HBsAg positiva nel periodo 1985-94 e sottoposti a immunoprofilassi passiva e/o vaccinazione attiva anti-HBV in tre ospedali della Campania, 17 sono risultati infettati naturalmente dal virus (anti-HBc positivi), 3 dei quali hanno sviluppato un'infezione cronica (HBsAg e HBV-DNA positivi). In due di questi ultimi, è stata dimostrata la variante e-minus del virus perfettamente identica a quella materna, mentre nel terzo si è osservato il virus selvaggio "e" positivo con doppia sostituzione di una prolina al posto della valina a livello della determinante a del gene s (P120S, P127S). Dei 505 soggetti immunizzati e non infettati, 400 (79,2%) erano ancora protetti (titolo anticorpale > 10 mU/mL), mentre

Tabella 1 - Tassi di incidenza (per 100 000 abitanti) di epatite A in Italia per anno e per classi di età

| Età | Anni | | | | | | | | | | | | | | | |
|---------------|-----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|-----------|----------|----------|----------|
| | 1985 | 1986 | 1987 | 1988 | 1989 | 1990 | 1991 | 1992 | 1993 | 1994 | 1995 | 1996 | 1997 | 1998 | 1999 | 2000* |
| 0 - 14 | 29 | 4 | 6 | 4 | 2 | 3 | 8 | 11 | 7 | 11 | 5 | 10 | 31 | 8 | 3 | 3 |
| 15 - 24 | 16 | 7 | 6 | 5 | 4 | 5 | 7 | 15 | 9 | 14 | 6 | 18 | 57 | 15 | 5 | 5 |
| ≥ 25 | 2 | 3 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 3 | 2 | 1 | 3 | 6 | 4 | 2 | 2 |
| Totale | 10 | 4 | 2 | 2 | 2 | 2 | 4 | 6 | 5 | 6 | 3 | 7 | 19 | 6 | 3 | 3 |

Tabella 2 - Tassi di incidenza (per 100 000 abitanti) di epatite B in Italia per anno e per classi di età

| Età | Anni | | | | | | | | | | | | | | | |
|---------------|-----------|-----------|-----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| | 1985 | 1986 | 1987 | 1988 | 1989 | 1990 | 1991 | 1992 | 1993 | 1994 | 1995 | 1996 | 1997 | 1998 | 1999 | 2000* |
| 0 - 14 | 6 | 3 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0,5 | 0,4 | 0,3 | 0,1 |
| 15 - 24 | 41 | 35 | 31 | 22 | 19 | 17 | 12 | 10 | 10 | 6 | 6 | 5 | 5 | 4 | 3 | 2 |
| ≥ 25 | 7 | 9 | 8 | 5 | 5 | 4 | 4 | 3 | 4 | 4 | 3 | 3 | 4 | 3 | 3 | 2 |
| Totale | 12 | 12 | 10 | 7 | 6 | 5 | 5 | 4 | 4 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 2 |

Tabella 3 - Tassi di incidenza (per 100 000 abitanti) di epatite non-A, non-B in Italia per anno e per classi di età

| Età | Anni | | | | | | | | | | | | | | | |
|---------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|------------|
| | 1985 | 1986 | 1987 | 1988 | 1989 | 1990 | 1991 | 1992 | 1993 | 1994 | 1995 | 1996 | 1997 | 1998 | 1999 | 2000* |
| 0 - 14 | 2 | 1 | 0,5 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,2 | 0,1 |
| 15 - 24 | 16 | 10 | 8 | 9 | 8 | 6 | 5 | 4 | 3 | 3 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 0,7 |
| ≥ 25 | 4 | 4 | 3 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0,7 |
| Totale | 5 | 4 | 3 | 3 | 3 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0,6 |

(*) I dati per il 2000 sono provvisori

nei rimanenti 105 (20,8%) l'anticorpo era indosabile. Questi dati indicano che l'efficacia protettiva a medio-lungo termine del vaccino anti-epatite B è buona e ha permesso di contenere il rischio infettivo nei nati e successivamente conviventi di madri HBsAg positive. Al termine della sessione, sono state avanzate due nuove proposte di studio: uno studio retrospettivo-prospettico sulla storia naturale dell'epatite C basato sui casi di epatite C notificati dal 1991 al SEIEVA; un trial clinico sull'uso della lamivudina in casi di epatite acuta B.

Le epatiti da farmaci

La sorveglianza delle epatiti acute la cui eziologia è potenzialmente attribuibile a farmaci è oggetto di sorveglianza da parte del SEIEVA dal 1997, anno in cui è stata aggiunta la specifica voce di raccolta dati nella scheda.

In tre anni di sorveglianza (1997-99) la frequenza relativa di epatiti nonA-nonB-nonC è risultata pari al 2,3% (265 casi); tuttavia nel 40% dei casi (104) era man-

cante il dato relativo al consumo di farmaci; nel 34% dei casi in cui l'anamnesi farmacologica era stata effettuata ed era positiva per consumo di farmaci (55 casi), non risultava specificato il farmaco che poteva rappresentare il fattore di rischio.

I dati sono risultati quindi di qualità non adeguata per consentire una corretta e utile analisi. Nonostante i risultati, si è deciso di mantenere la voce nella scheda, promuovendo da parte degli utilizzatori una più accurata e completa raccolta dell'informazione, al fine di migliorarne la qualità e rendere il dato adeguato per l'elaborazione.

Sono stati riassunti, nell'intervento relativo allo "Studio multicentrico SEPAF", i risultati dello studio caso-controllo sulle epatopatie acute idiopatiche o da possibile causa farmacologica. Lo studio pilota di fattibilità è stato condotto con un disegno caso-controllo da gennaio a dicembre 1999. I 45 Centri partecipanti hanno segnalato 40 epatiti criptogenetiche e 2 epatiti acute da HBV; non è stato possibile costruire un campione adeguato di controlli,

probabilmente per la particolare attenzione che i Centri partecipanti hanno riservato alle epatiti non virali. L'analisi dell'anamnesi farmacologica ha evidenziato in 22 casi (su 23 valutabili) esposizione a farmaci e/o a prodotti omeopatici o di erboristeria. Al termine della presentazione, è stato proposto di proseguire lo studio con una sorveglianza intensiva specialistica, ampliando la numerosità della casistica attraverso il coinvolgimento di altri Centri. Si è sottolineata l'importanza di disporre di campioni di sangue dei pazienti per eventuali indagini farmacogenetiche. La presenza di farmaci utilizzati nelle medicine alternative ha enfatizzato la necessità di porre attenzione ai prodotti della medicina omeopatica e omotossicologica.

Discordanze tra sistemi di sorveglianza per le epatiti acute

Due regioni (Piemonte e Puglia) hanno analizzato, mediante un *linkage* sulle informazioni comuni disponibili, la concordanza tra notifica del sistema SIMI, SEIEVA e scheda di dimissione ospedaliera. In par-

ticolare il Piemonte ha analizzato i dati relativi a epatite A e B sul 1998 e la Puglia ha analizzato la situazione per l'epatite A dal 1997 al 1999. Le discordanze numeriche riscontrate sono di tipologia diversa e possono essere attribuite a sovrastima per erronea classificazione di epatiti non acute (SDO), a sottostima per carenze nei flussi informativi (SEIEVA), discordanze nella definizione di caso sulla base dei differenti criteri diagnostici utilizzati.

Si è discusso circa l'utilizzo di un sistema di "cattura-ricattura" applicato alle tre fonti informative per valutare la sensibilità nella rilevazione della morbosità.

Di particolare interesse

EPATITE C

Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. Zeuzem S, Victor Feinman S, Rase-nack J, et al. N Eng J Med 2000; 343 (23): 1666-72.

Questo studio paragona gli effetti clinici di due tipi di trattamento, uno con peginterferon alfa-2a e l'altro con interferon alfa-2a in pazienti con epatite cronica C mai trattati in precedenza.

Il peginterferon alfa-2a deriva dall'unione covalente di una catena ramificata di glicole polietilenico con la molecola interferon alfa-2a: ne risulta un assorbimento prolungato, una minore *clearance* e una maggiore emivita rispetto alla molecola originaria.

Un totale di 531 pazienti con positività per anti-HCV, livelli di ALT superiori alla norma in almeno due occasioni nei sei mesi precedenti, HCV RNA superiore a 2 000 copie/ml e diagnosi istologica di epatite cronica, sono stati randomizzati in due gruppi. Al primo, di 267 pazienti, è stato somministrato un dosaggio di 180 µg di peginterferon alfa-2a sottocute una volta a settimana per 48 settimane. Al secondo gruppo, di 264 pazienti, sono state somministrate 6 milioni di unità di interferon alfa-2a sottocute tre volte a settimana per 12 settimane, seguite poi da 3 milioni di unità tre volte a settimana per 36 settimane.

La valutazione dell'efficacia del trattamento è stata eseguita dopo 72 settimane adottando come criteri di *outcome* l'abbassamento della viremia (meno di 100 copie/ml) e la normalizzazione della alanina-aminotrasferasi (ALT).

Dei 267 pazienti che hanno ricevuto il peginterferon alfa-2a, 223 hanno completato il trattamento e 206 il follow up. Dei 264 pazienti che hanno ricevuto l'interferon alfa-2a, 161 hanno completato il trattamento e 154 il follow up. L'analisi dei risultati alla luce della *intention to treat* dimostra come il trattamento con peginterferon alfa-2a sia associato a una più marcata riduzione della viremia rispetto al trattamento con interferon alfa-2a.

Dopo 48 settimane, ovvero alla fine della terapia, il 69% dei pazienti trattati con peginterferon alfa-2a ha presentato un sostenuto abbassamento della viremia (P = 0,001) contro il 28% di quelli trattati con interferon alfa-2a.

Le rispettive percentuali sono state il 39% contro 19% dopo 72 settimane (alla fine del follow up). Anche la risposta biochimica (normalizzazione della ALT) è risultata di maggiore entità nel gruppo di pazienti trattati con il peginterferon alfa-2a (45% contro 25% P = 0,001). Un miglioramento istologico, definito sulla base di una comparazione pre e post trattamento, è stata osservata nel 63% dei pazienti trattati con peginterferon alfa-2a e nel 55% dei pazienti trattati con l'interferon.

Gli Autori hanno riscontrato un alto grado di correlazione tra l'abbassamento della viremia e la normalizzazione della ALT, in quanto l'84% dei pazienti del primo gruppo e il 71% di quelli del secondo gruppo hanno presentato entrambe. Viene inoltre descritto un abbassamento sostenuto della viremia, a fine follow-up, maggiore tra quei pazienti trattati con peginterferon alfa-2a che, a fine terapia, non avevano una normalizzazione della ALT, rispetto a quelli che invece mostravano entrambi i miglioramenti (64% contro 50%). Analogamente si è osservata una normalizzazione della ALT oltre le 72 settimane (67% contro 60%) e un più mar-

cato miglioramento istologico (79% contro 64%). Il motivo di questa differente risposta tra le due categorie di pazienti non è noto, ma gli Autori ipotizzano una maggiore risposta immunitaria dell'ospite e una eradicazione dei *reservoirs* di cellule infettate. Il netto miglioramento istologico indica inoltre che il peginterferon alfa-2a non ha effetti avversi a lungo termine sul fegato. Gli Autori concludono che un trattamento con peginterferon alfa-2a somministrato una volta a settimana è più efficace di un trattamento con interferon alfa-2a dato tre volte a settimana in pazienti con epatite cronica C.

Mother-to-child transmission of hepatitis C virus: evidence for preventable peripartum transmission. Gibb DM, Goodall RL, Dunn DT, et al. Lancet 2001; 356: 904-7.

Questo studio di coorte esamina gli effetti di alcuni fattori di rischio, inclusa la modalità di espletamento del parto, sul tasso di trasmissione verticale dell'infezione da HCV e utilizza come criteri di valutazione il tempo di scomparsa degli anticorpi nei bambini sani e l'accuratezza della PCR per la ricerca dell'HCV RNA.

I dati raccolti, provenienti da tre ospedali di Dublino e dalla British Paediatric Surveillance Unit, riguardano madri HCV positive e neonati con test positivo per gli anticorpi anti-HCV entro tre mesi dalla nascita.

Sono state arruolate in totale 441 coppie madre-figlio.

I fattori di rischio riportati sono stati uso di droghe (78%), trasfusioni di sangue ed emoderivati (7%), cause non riconosciute (15%). La coinfezione con HIV si è rilevata nel 5% dei casi, mentre nel 21% lo status anti-HIV non era noto. L'età media delle donne era di 27 anni.

Centoquarantaquattro bambini (33%) hanno negativizzato gli anticorpi anti-HCV, di cui il 50% entro gli otto mesi di età. Solo due tra i 32 bambini testati oltre i 18 mesi di età sono risultati positivi. Per quanto riguarda gli altri soggetti inferiori ai 18 mesi di età, 156 hanno eseguito una sola volta la PCR e 6 di loro sono risultati positivi. Degli altri 92 bambini che hanno eseguito la

PCR più di una volta, 8 sono risultati positivi, 71 negativi e 13 hanno mostrato dei risultati discordanti.

Il rischio complessivo stimato di trasmissione verticale dell'infezione da HCV è stato del 6,7%. Le madri coinfectate con HIV dimostravano un rischio 3,8 volte maggiore (18,6%) rispetto a quelle HIV-negative (6,8%). Tale aumento può essere ricondotto alla notevole carica viremica associata con la immunodeficienza.

L'allattamento non è risultato un fattore di rischio significativo per la trasmissione del virus.

Nessuno dei 32 bambini nati con parto cesareo elettivo ha mostrato evidenza di infezione. Contrariamente, il rischio stimato di trasmissione dell'infezione è risultato del 7,7% per il parto per via vaginale e del 5,9% per il parto cesareo condotto in emergenza.

La sensibilità della PCR è risultata essere del 22% durante il primo mese di vita, per poi salire al 97% nei mesi seguenti. Gli Autori ritengono, di conseguenza, poco utile eseguire tale test nel primo mese e considerano indicativo di quasi certa assenza di infezione un risultato negativo dello stesso dopo il primo mese.

Se si ha una positività del test, il rischio di infezione è del 73% per cui gli Autori ravvisano la necessità di eseguirne un altro, sebbene i risultati classificati come falsi positivi possano includere anche i bambini che eliminano l'infezione e perdono gli anticorpi.

Gli Autori concludono affermando che se la riduzione della trasmissione dell'infezione da HCV nei parti cesarei d'elezione verrà confermata in altri studi, si dovrà valutare l'opportunità di uno screening prenatale, prendendo in considerazione l'accettabilità tra le pazienti tossicodipendenti e valutando il suo rapporto costo-beneficio.

EPATITE B

Effectiveness of hepatitis B vaccination in babies born to hepatitis B surface antigen-positive mothers in Italy. Mele A, Tancredi F, Romanò L, et al. *J Infect Dis* 2001; 184 (7): 905-8.

In questo lavoro è stata analizzata l'efficacia della vaccinazione anti epatite B in una popolazione ad alto rischio di infezione ed è stata valutata la necessità di somministrare una dose di richiamo di vaccino per sostenere nel tempo l'immunità.

A questo scopo è stato indagato lo stato immunitario di 522 bambini, nati da madri HBsAg positive dal 1985 al 1994, ai quali alla nascita erano stati somministrati il vaccino e le immunoglobuline anti epatite B. A 5-14 anni di distanza 17 bambini risultarono anti-HBc positivi, di cui 3 erano anche positivi per HbsAg. Due di questi bambini erano infettati dal virus selvaggio, mentre il terzo aveva una doppia sostituzione prolina->serina alle posizioni 120 e 127 del gene S dell'HBV. Quest'ultimo bambino era HBeAg positivo ed aveva elevati titoli di anti-HBs, mentre la madre era portatrice del virus selvaggio e era anti Hbe positiva. Dei rimanenti 505 bambini, 400 (79,2%) avevano ancora livelli di anti-HBs protettivi (< 10 mU/mL).

Gli Autori sottolineando l'efficacia a lungo termine della vaccinazione nei neonati da madri HBsAg, affermano che la possibile emergenza di mutanti in seguito alla vaccinazione non sembra influenzarne la validità.

Dalla letteratura internazionale

EPATITE A:

Control of a community-wide outbreak of hepatitis A by mass vaccination with inactivated hepatitis A vaccine. Zamir C, Rishpon S, Zamir D, et al. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20 (3): 185-7.

The possible role of hepatitis A virus in the pathogenesis of atherosclerosis. Zhu J, Quyyummi AA, Norman JE, et al. *J Infect Dis* 2000; 182: 1583-7.

Protracted, but not acute, hepatitis A virus infection is strongly associated with HLA-DRB1 1301, a marker for pediatric autoimmune hepatitis. Fainboim L, Canero Velasco MC, Marcos CY, et al. *Hepatology* 2001; 33 (6): 1512-7.

EPATITE B:

A dominant hepatitis B virus population defective in virus secretion because of several S-gene mutations from a patient with fulminant hepatitis. Kalinina T, Riu A, Fischer L, et al. *Hepatology* 2001; 34 (2): 385-94.

Hepatitis B infection in patients with acute liver failure in the United States. K. Teo E, Ostapowicz G, Hussain M, et al. *Hepatology* 2001; 33 (4): 972-6.

EPATITE C:

Long-term mortality and morbidity of transfusion associated non-A, non-B and type C hepatitis: a national Heart, Lung and Blood Institute collaborative study. Seef LB, Hollinger FB, Alter HJ, et al. *Hepatology* 2001; 33: 455-63.

Cigarette smoking and hepatic lesions in patients with chronic hepatitis C. Pessione F, Ramond MJ, Njapoum C, et al. *Hepatology* 2001; 34: 121-5.

Risk of parenterally transmitted hepatitis following exposure to surgery or other invasive procedures: results from the hepatitis surveillance system in Italy. Mele A, Spada E, Sagliocca L, et al. *J Hepatology* 2001; 35: 284-9.

ALTRI TIPI VIRALI:

SEN Virus infection and its relationship to transfused-associated hepatitis. Umemura T, Yeo AET, Sottini A, et al. *Hepatology* 2001; 33: 1303-11.

Responsabile SEIEVA: Alfonso Mele Hanno collaborato: Enea Spada, Maria Elena Tosti, Fabrizio Marzolini, Andre' Salem Szklo, Elvira Bianco, Loreta Kondili, Isabella Richichi, Simonetta Crateri, Valeria Wenzel, Pina Iantosca e Tommaso Stroffolini

Donato Greco,
Nancy Binkin, Paolo D'Argenio

Comitato editoriale BEN

Full English version is available at:
www.ben.iss.it
e-Mail: ben@iss.it

L'impiego dei modelli animali in campo biomedico: i modelli chimerici uomo-topo



Filippo Belardelli

I modelli animali rivestono un ruolo importante per la ricerca biomedica applicata alla salute dell'uomo. In particolare, sono impiegati nel saggiare in fase preclinica la sicurezza ed efficacia di nuovi farmaci per la profilassi e terapia di varie malattie umane. Ognuno dei modelli animali attualmente in uso o potenzialmente candidati alla sperimentazione preclinica di nuovi farmaci mostra vantaggi e svantaggi. Le specie maggiormente utilizzate negli studi preclinici appartengono ai roditori, i quali, malgrado la loro distanza evolutiva dall'uomo, offrono indubbiamente vantaggi di elevata praticità e manipolabilità, e per questi si dispone del più ampio bagaglio di conoscenze. Tuttavia, proprio a causa delle distanze filogenetiche dall'uomo, questi modelli non sono in grado di fornire dati predittivi della risposta clinica dell'uomo, specialmente se utilizzati per saggiare l'attività di farmaci di origine biologica. In particolare, la specie-specificità, l'immunogenicità, la cross-reattività con altri antigeni, la presenza di inibitori nella specie animale in cui si effettua la sperimentazione, possono costituire elementi di disturbo e introdurre incertezze sul profilo di tossicità, farmacocinetica e farmacodinamica delle sostanze che si intendono valutare. Tutto ciò impone delle restrizioni sulla scel-

ta dei modelli animali da utilizzare per studi preclinici di sicurezza ed efficacia.

Sulla base di tali considerazioni, l'uso dei primati non umani rimane al momento una necessità irrinunciabile, nonostante la sperimentazione in questi animali mostri limiti per un uso su larga scala (costi, spazi, tempi di valutazione).

Una delle questioni particolarmente urgenti da definire rimane la validazione di nuovi

I modelli animali sono importanti per la ricerca biomedica applicata alla salute dell'uomo

modelli animali utili per saggiare sicurezza ed efficacia preclinica di nuove strategie profilattiche e terapeutiche. Fra questi, i modelli chimerici uomo-topo hanno sollevato negli ultimi anni un certo interesse nella comunità biomedica.

I primi lavori scientifici che hanno descritto i modelli chimerici di topi immunodeficienti trapiantati con cellule umane sono apparsi quasi contemporaneamente nel 1988 come contributo di tre diversi gruppi: il modello hu-PBL-SCID, il modello SCID-hu, e quello del topo bg/nu/xid ri-

L'efficacia e la sicurezza dei nuovi farmaci vengono testati sui topi

popolato con cellule progenitrici del sistema ematopoietico umano (1-3). Negli anni successivi sono stati sviluppati altri modelli derivanti da quelli originariamente descritti, applicati allo studio di varie patologie umane, e, nel tempo, si è generato un consenso più ampio sull'utilizzo di questi sistemi chimerici come modelli preclinici per la valutazione di interventi terapeutici contro alcune malattie umane, nonché di aspetti patogenetici riguardanti un'ampia gamma di patologie di origine infettiva e non.

Questi modelli possiedono caratteristiche esclusive. Sono gli unici modelli, infatti, che permettono di studiare le interazioni *in vivo* tra cellule umane e patogeni, con potenziali vantaggi rispetto ad altri modelli che, come i primati, richiedono costi maggiori e

tempi di sperimentazione più lunghi, e, inoltre, sollevano questioni etiche più importanti. Da ciò è emersa l'esigenza di considerare con maggiore attenzione questo campo

della ricerca e stabilire se i topi SCID umanizzati possano, in alcuni casi, sostituire i modelli dei primati non umani per studi prelini-

Paola Rizza¹, Stefano Fais², Carlo Pini², Enrico Proietti¹ e Filippo Belardelli¹

¹ Laboratorio di Virologia, ISS

² Laboratorio di Immunologia, ISS



ci sulla sicurezza di nuovi farmaci e terapie di derivazione biologica e biotecnologica.

All'Istituto Superiore di Sanità è stato da alcuni anni allestito uno stabulario speciale per topi immunodepressi con caratteristiche di protezione di livello 3, per effettuare la sperimentazione *in vivo* con HIV in topi chimerici. Tali stabulari/laboratori P3 rappresentano un polo di riferimento, in Italia, per la sperimentazione, anche su larga scala, in questi piccoli modelli animali che mostrano oggi crescenti prospettive di attrazione come modelli preclinici. L'attivazione di tale struttura e la sperimentazione condotta in questi anni ha generato la convinzione dell'opportunità di promuovere da parte dell'Istituto Superiore di Sanità, in quanto ente impegnato nella promozione e nel coordinamento della ricerca biomedica, un dibattito critico costruttivo, focalizzato sull'uso e sulle prospettive di questi modelli chimerici come sistemi preclinici e predittivi della risposta clinica nei pazienti. Tale dibattito ha avuto

uno spazio interamente dedicato in occasione del "First International Workshop on Human/SCID Mouse Models", organizzato dal

Istituto, che si è svolto nei giorni 27 e 28 novembre 2000. Il Convegno ha rappresentato un momento di incontro e di dibattito sulle applicazioni correnti di questi modelli animali in campo biomedico, e di riflessione sul loro possibile impiego come modelli preclinici per la terapia e profassi di diverse malattie umane.

Scienziati di fama internazionale impegnati da anni nello sviluppo di diversi modelli chimerici applicati alla ricerca biomedica hanno partecipato attivamente al convegno, presentando la loro esperienza e discutendo i progressi più recenti e le prospettive in questo campo (J.M. McCune, USA, D.E. Mosier, USA, C.A. Stoddart, USA, R.B.

Bankert, USA, J.M. Carballido, Austria, J.E. Dick, Canada, H. Goldstein, USA, R. Ploemacher, Paesi Bassi, A. Tsicopoulos, Francia, J.A. Zack, USA, M.A. Duchosal, Svizzera, D. Camerini, USA, R.E. Jones, USA, P. Hardy, Francia, F. Belardelli, Italia, S. Fais, Italia, E. Proietti, Italia, S. Di Fabio, Italia).

Il Convegno si è articolato in diverse sessioni scientifiche che hanno affrontato tematiche specifiche, seguite al termine da una tavola rotonda finalizzata a un dibattito sullo stato dell'arte e le prospettive offerte da questi modelli per una ricerca applicativa.

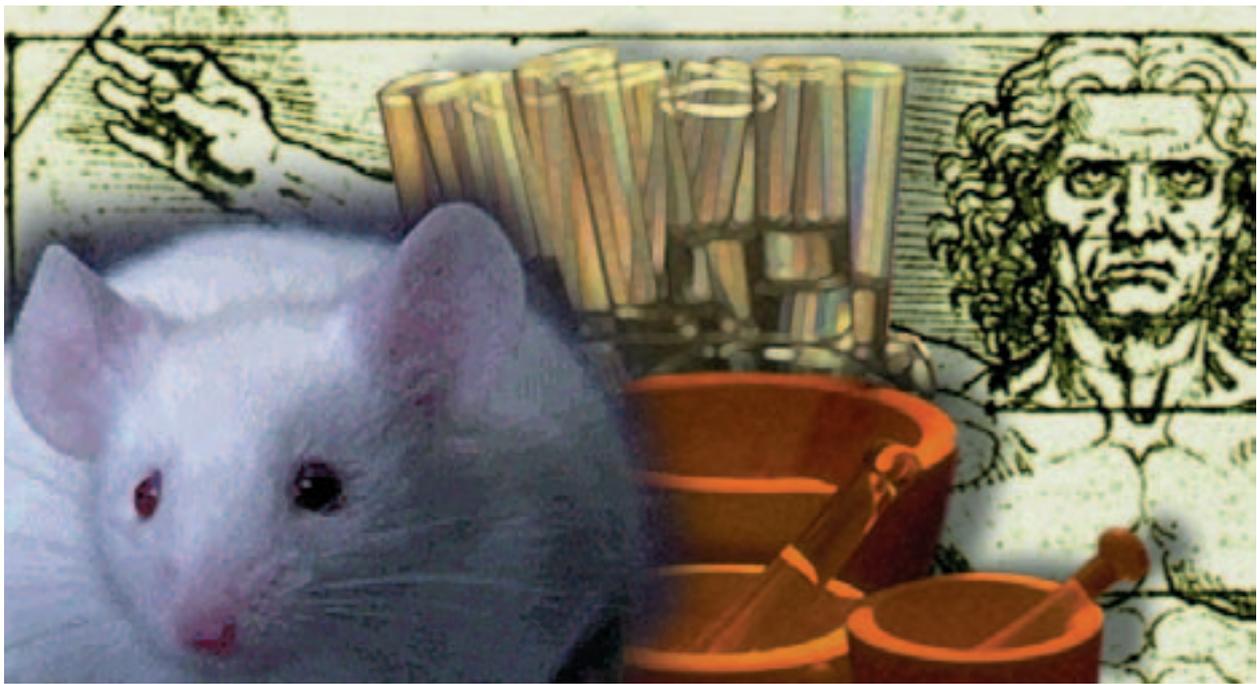
I partecipanti si sono alternati nel dibattito, fornendo esempi della loro esperienza sulle interazioni con le industrie farmaceutiche e gli enti regolatori circa l'impiego dei modelli chimerici uomo-topo SCID per valutare l'efficacia di farmaci antivirali e biologici.

Uno dei maggiori punti emersi dalla discussione è stato la tendenza, da parte delle compagnie farmaceutiche, a non tenere in considerazione l'uso dei modelli

Presso l'ISS è stato allestito uno stabulario speciale per topi immunodepressi

L'ISS è impegnato nel promuovere un dibattito costruttivo sull'uso e sulle prospettive di modelli chimerici

- 
- Patogenesi delle Infezioni virali (HIV, HBV, EBV)
 - Patologie del sistema immunitario (autoimmunità, allergie)
 - Immunobiologia dei trapianti
 - Funzione immunitaria
 - Ematopoiesi
 - Tumorigenesi (leucemie, linfomi)
 - Vaccini per malattie infettive e tumorali
 - Terapia (farmacologica, genica, immune) antivirale e del cancro



SCID negli ultimi dieci anni per passare direttamente alla sperimentazione nell'uomo. In realtà, l'utilizzo dei modelli SCID per pre-selezionare potenziali composti candidati all'applicazione clinica potrebbe costituire un grande vantaggio sia a livello economico che sanitario. Sarebbe auspicabile, quindi, da parte dei gruppi che lavorano sui modelli SCID, un impegno coordinato finalizzato a un'attenta verifica della validità di questi modelli, consentendone un'approvazione definitiva come modelli preclinici e/o predittivi.

Per quanto riguarda studi di terapia, sembra piuttosto evidente che i modelli chimerici uomo/SCID abbiano raggiunto uno stadio sufficientemente maturo da essere accettati come modelli preclinici. Sul fronte dei vaccini, tuttavia, ancora insufficienti risultano le conoscenze in merito alle loro potenzialità di impiego nel saggiare l'efficacia di nuovi vaccini umani, anche se recentemente sono stati ottenuti risultati incoraggianti dal gruppo co-

ordinato in Istituto da F. Belardelli, circa l'impiego di cellule dendritiche come strategia vaccinale per HIV. Numerosi sforzi devono ancora essere effettuati in

L'impiego di cellule dendritiche come strategia vaccinale ha ottenuto risultati incoraggianti nel modello hu-PBL-SCID

questa direzione al fine di migliorare e implementare i modelli attualmente disponibili per studi di efficacia preclinica di vac-

cini umani. L'uso dei topi SCID umanizzati come modelli per saggiare l'efficacia di terapie antitumorali si è andata consolidando in questi ultimi anni. La possibilità di studiare

sia il tumore che le sue interazioni con il sistema immunitario umano, una volta trapiantati nel topo SCID, ha aperto nuove frontiere, consentendo di saggiare sia approcci di chemioterapia che di immunoterapia e terapia genica.

Le considerazioni generali emerse durante la tavola rotonda sono state elaborate in un *documento consensus*, discusso e approvato da tutti i partecipanti, che viene qui di seguito riportato.

Riferimenti bibliografici

1. Mosier DE, Gulizia RJ, Baird SM, et al. *Nature* 1988; 335: 256-9.
2. McCune JM, Namikawa R, Kaneshima H, et al. *Science* 1988; 241: 1632-9.
3. Kamel-Reid S, Dick JE. *Science* 1988; 42: 1706-9.

In brief

The use of animal models in biomedical field: chimeric uman/SCID mouse models

Biomedical research needs suitable animal models for testing pre-clinical efficacy and safety of new prophylactic/therapeutic strategies, before their translation into clinical studies. In recent years, human/SCID mouse models have acquired more widespread acceptance as useful systems for selected preclinical in vivo studies. The current applications of these chimeric models and the perspectives on their possible use as preclinical models have been discussed at the "First International Workshop on Human/SCID Mouse Models", which was organized by the Istituto Superiore di Sanità on November 27-28th 2000. At the end of the conference, a consensus on major critical issues was achieved by all participants.

Documento consensus sul valore e le prospettive dell'uso dei topi SCID umanizzati come modelli validi per studi preclinici

Diversi modelli di topi SCID umanizzati sono stati sviluppati e ognuno di essi mostra vantaggi e limiti specifici, dipendentemente dal campo di applicazione.

A) L'USO DEI MODELLI SCID UMANIZZATI PER STUDI DI PATOGENESI DI MALATTIE UMANE

Numerosi studi hanno evidenziato che i meccanismi e gli eventi patogenetici operanti nei modelli di topi SCID umanizzati ripropongono per alcuni versi quelli osservabili nei pazienti, indicando quindi validità e potenzialità di questi modelli per studi di patogenesi.

Un esempio di patologia umana che ha trovato grandi opportunità di studi in tali modelli è l'infezione da HIV-1.

B) L'USO DEI MODELLI SCID UMANIZZATI PER SAGGIARE SOSTANZE ANTIVIRALI

Una consistente mole di lavori ha indicato che queste xenochimere sono in grado di fornire un valore aggiunto importante e spesso differente rispetto ai risultati raggiunti in sistemi *in vitro*. Prendendo in considerazione l'HIV-1 come esempio, numerosi studi hanno messo in evidenza una buona correlazione tra efficacia terapeutica di certi farmaci antivirali nel modello SCID-hu e quella rilevata nei pazienti, mentre studi *in vitro* sono generalmente non predittivi della risposta *in vivo*.

Quindi, i topi SCID-hu hanno raggiunto uno stadio maturo tale da consentire una piena accettazione come modelli animali validi e potenzialmente predittivi della risposta clinica ad alcune terapie anti-HIV. In anni passati, la pressione delle industrie a procedere all'applicazione clinica di nuovi farmaci anti-HIV direttamente nei pazienti ha portato ad una sottovalutazione dell'uso dei modelli SCID come fase preclinica della sperimentazione.

Tuttavia dovrebbe oggi essere incoraggiato un uso più ampio di questi piccoli modelli animali, finalizzato ad una rapida selezione di farmaci potenzialmente attivi e sicuri da introdurre successivamente in fase clinica.

Da ciò ne potrebbero derivare vantaggi cospicui sia per le industrie che per la salute pubblica, in quanto una tale procedura permetterebbe di focalizzare le risorse economiche e la ricerca su quelle applicazioni cliniche caratterizzate da una alta probabilità di essere tradotte in terapie mediche correnti.

Alcuni modelli di topi SCID-hu e hu-PBL-SCID sono stati utilizzati su scala ridotta per tali scopi con discreto successo. Il passo successivo dovrebbe consistere in un trasferimento dell'esperienza sviluppata alle industrie e a laboratori di riferimento, al fine di confermare la piena validità di questi modelli animali.

Resta tuttavia l'esigenza di implementare e conseguentemente convalidare alcuni nuovi modelli sviluppati di recente per saggiare nuove terapie per il trattamento dell'infezione da HIV e di altre malattie infettive.

C) L'USO DEI MODELLI SCID PER STUDI SUI VACCINI E STRATEGIE DI INTERVENTO IMMUNOLOGICO

Allo stato attuale, c'è una necessità di verifica e implementazione dei modelli chimerici per un loro uso finalizzato alla valutazione di vaccini umani. Ad oggi, i modelli chimerici trapiantati con cellule umane sono stati utilizzati per studiare alcune strategie vaccinali con risultati piuttosto variabili. I maggiori limiti di questi sistemi includono complessità dei modelli sviluppati, scarsa riproducibilità e, in alcuni casi, la restrizione all'uso di cellule dendritiche esposte ad antigene, per facilitare la generazione della risposta immune primaria.

Dato che il "testing" *in vivo* dei vaccini umani rappresenta un passaggio importante di verifica, è auspicabile che istituzioni pubbliche e private incoraggino e promuovano iniziative strategiche finalizzate al coordinamento di gruppi di collaborazione che si impegnino su questo fronte della ricerca.

I modelli di topi SCID umanizzati sviluppati più recentemente, in cui è ottenibile una efficiente risposta primaria sia da parte di cellule T che B, potranno essere utilizzati con successo per saggiare l'efficacia di composti biologici specificamente disegnati per modulare la funzione immune umana.

Tuttavia un fattore limitante ad un loro ampio impiego come modelli preclinici è costituito dalla complessità di allestimento. La necessità di strutture speciali e bagaglio tecnico altamente specialistico potrebbe, almeno allo stato attuale, costituire un ostacolo ad un loro uso corrente.

D) L'USO DEI MODELLI SCID UMANIZZATI PER LA TERAPIA DEL CANCRO

L'impiego del topo o del ratto come modelli per studiare la terapia o l'immunoterapia del cancro presenta alcuni vantaggi, in quanto le reazioni dell'ospite al trattamento con farmaci disegnati per modificare le risposte biologiche o alle terapie cellulari non sono predittive delle risposte nell'uomo.

Tuttavia, occorre fare una distinzione. I modelli costituiti da topi SCID semplicemente trapiantati con tumori umani hanno un valore limitato se utilizzati per studiare l'effetto di citochine o di strategie di intervento immunologico. Al contrario, questi modelli possono essere di grande utilità per saggiare l'efficacia antitumorale del trasferimento adottivo di linfociti T citotossici o di cellule "natural killer".

A tale proposito occorre tenere in considerazione il fenomeno di reazione dell'ospite *vs* il trapianto e viceversa che

potrebbero essere operanti in tali sistemi eterologhi, interferendo sia con la funzione delle cellule immunocompetenti che delle cellule tumorali trapiantate.

Topi ricostituiti con cellule immunocompetenti umane e trapiantati con tumore autologo possono rappresentare un valido modello preclinico per l'immunoterapia del cancro.

Anche in questo campo, è auspicabile che la ricerca sviluppi metodi per la standardizzazione, implementazione e verifica di alcuni di questi modelli per valutare in che misura questi modelli possano essere predittivi della risposta clinica.

Tali attività di ricerca dovrebbero essere incentivate e promosse soprattutto da

iniziative congiunte tra istituzioni pubbliche e private deputate al controllo della salute dell'uomo.

E) L'USO DI MODELLI SCID/HU PER STUDIARE IL SISTEMA EMATOPOIETICO UMANO E LA TERAPIA GENICA

Diversi sistemi chimerici uomo/topo sono stati utilizzati per studiare le cellule progenitrici del compartimento ematopoietico e per valutare approcci di terapia genica.

Questi modelli si sono rivelati estremamente utili in questo campo, e ogni modello permette applicazioni diverse dipendentemente dall'obiettivo prefisso.

In conclusione, i partecipanti al convegno hanno concordato che questi modelli chimerici offrono caratteristiche di ampia versatilità, con grandi potenzialità di implementazione per migliori opportunità di impiego nella ricerca biomedica e, in particolare, nella valutazione preclinica di nuove strategie di intervento terapeutico contro le malattie umane.

L'auspicio per il futuro è che questi modelli possano diffondersi e offrire le loro potenzialità a un numero crescente di laboratori, e che un loro utilizzo finalizzato possa essere funzionale ad una ricerca applicata al miglioramento della salute dell'uomo.

Istituto Superiore di Sanità International Meeting

CYTOKINES AS NATURAL ADJUVANTS: PERSPECTIVES FOR VACCINE DEVELOPMENT

Roma, 22-24 aprile 2002

Comitato scientifico

F. Belardelli, M. Ferrantini, A. Mantovani, G. Parmiani

Segreteria del convegno

A. Ferrigno, F. Moretti
Laboratorio di Virologia, Istituto Superiore di Sanità
Viale Regina Elena, 29900161, Roma
Tel: +39-06-49903247
Fax: +39-06-49902097
E-mail: fmoret@iss.it

Sono previste le seguenti sessioni:

Dendritic Cells and Immune Response
Cytokines/Chemokines and Immunity
Adjuvants and Cytokines in Infectious Diseases
Cytokines and Cancer Vaccines
Clinical Use of Cytokines in Vaccine Development

Informazioni più dettagliate sono accessibili sul sito dell'Istituto:

www.iss.it

Il convegno del mese

Aspetti tossicologici dell'alluminio in campo clinico-farmacologico: ancora un problema aperto nel terzo millennio?

Sono trascorsi circa 30 anni da quando, per la prima volta, l'utilizzo di soluzioni di dialisi contaminate da alluminio (Al) è stato sospettato essere la causa scatenante di quadri di tossicità acuta fatale in pazienti uremici sottoposti a emodialisi cronica. In questi stessi pazienti veniva successivamente osservato un accumulo cronico di Al nei tessuti, in particolare in quello osseo, e di varie patologie a carico del sistema nervoso e degli apparati ematopoietico e osseo. Nella genesi dell'accumulo, un ruolo importante era rivestito dall'assorbimento per via gastrointestinale di farmaci a base di Al somministrati per diminuire l'assorbimento del fosforo alimentare e contrastare i meccanismi patogenetici dell'iperparatiroidismo secondario. Sin dal 1981, l'ISS in collaborazione con la Società Italiana di Nefrologia, l'Associazione Nazionale Emodializzati e vari Enti Ospedalieri, ha intrapreso iniziative per conoscere la situazione nazionale, sensibilizzare gli operatori del settore e svolgere ricerche sulla tematica.

Il Convegno che si è tenuto il 18 settembre 2001 ha rappresentato un'occasione per discutere quale fosse l'attuale situazione nazionale in campo clinico-farmacologico ponendo l'accento sui temi della pre-

venzione e del controllo. Nel corso dell'incontro sono stati presentati i risultati di una indagine effettuata, mediante questionario, dall'ISS e dalla Società Italiana di Nefrologia sul monitoraggio dei livelli di Al nel siero degli emodializzati e nelle soluzioni emodialitiche. Dai dati, confermati da tutti i relatori intervenuti al Convegno, è emerso che attualmente il rischio di intossicazione da Al nei pazienti in dialisi è generalmente contenuto. A

Il rischio di intossicazione da alluminio nei pazienti dializzati è oggi contenuto

questo netto miglioramento hanno senza dubbio contribuito le strategie di prevenzione che sono consistite da un lato nella produzione di soluzioni per dialisi e di alcune specialità medicinali, quali quelle a base di albumina, a basso contenuto di alluminio; dall'altro una ottimale purificazione delle soluzioni da parte dei Centri di dialisi.

Dal punto di vista clinico, la conoscenza del problema e delle sue dinamiche ha senza dubbio favorito l'affinamento dei protocolli terapeutici rendendoli sem-

pre più idonei a garantire la qualità del trattamento dei pazienti. Pur tuttavia, la sporadica presenza di livelli sierici di alluminio al di sopra dei limiti raccomandati dalla UE, e attribuibili ancora oggi alla somministrazione di farmaci a base di Al, richiede che l'attenzione per il problema sia tenuta ancora alta e costante.

Nel corso dei lavori, sono emerse l'esigenza e l'opportunità di un adeguato programma di controllo e di prevenzione nel campo della nutrizione parenterale, per la quale una potenziale situazione di rischio di esposizione all'alluminio e ad altri elementi sembra effettivamente sussistere. Tale situazione è stata probabilmente determinata dal fatto che in pazienti sottoposti a nutrizione parenterale, anche in presenza di una funzione renale integra, è stato messo in evidenza un rischio di accumulo. Durante il dibattito sono stati evidenziati i punti critici di questa nuova problematica e sono stati presi accordi di collaborazione tra i vari gruppi interessati, al fine di predisporre un programma scientifico a carattere multidisciplinare, coordinato dall'ISS, per il controllo sia dei pazienti che dei prodotti assunti.

In brief

Toxicological aspects of aluminium in the clinical-pharmacological field: still an open problem in the third millennium?

The meeting held at ISS on September, 18, 2001, addressed several issues relating to clinical and pharmacological aspects of aluminium intoxication. In addition, problems related to the monitoring of aluminium in both serum of patients and dialysis fluids were also addressed. During the meeting the results of a national survey, carried out by ISS and the National Society of Nephrology, were presented and discussed. The results of the questionnaire, confirmed by data presented by other speakers, suggest that the risk of aluminium intoxication in dialysis patients has been consistently reduced over the last decade. Notwithstanding this improvement, aluminium intoxication is an emerging issue for patients undergoing parenteral nutrition. For this reason, a national multidisciplinary scientific project on this topic has been proposed.

**Sergio Costantini¹
e Antonio Menditto²**

¹ Laboratorio di Tossicologia Applicata, ISS

² Laboratorio di Biochimica Clinica, ISS

La pagina web del Centro italiano di documentazione della WHO

Il Centro italiano di documentazione della World Health Organization/Regional Office for Europe (WHO/EURO) - che ha sede presso l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) dal 1991 - ha presentato la sua pagina web in occasione del Convegno 2001: *Cyberspace Odyssey*, organizzato ad Alghero dal 7 al 9 giugno 2001 dalla European Association for Health Information and Libraries (EAHIL), uno dei fori privilegiati per gli specialisti dell'informazione di ambito biomedico. Il sito è stato realizzato per rispondere alla necessità di fornire la più ampia informazione sull'attività del Centro secondo i compiti previsti dalle Raccomandazioni del WHO/EURO (1, 2), oltre che per proporsi quale strumento di aggregazione e convergenza di risorse informative sparse nella Rete. La presentazione di questa pagina web si è inserita in un contesto che ha visto bibliotecari/documentalisti provenienti da varie parti del mondo confrontarsi sugli attuali orientamenti della loro professione per gestirne adeguatamente la transizione nel nuovo millennio alla luce della rivoluzione causata dalle incalzanti sollecitazioni della tecnologia digitale.

La realizzazione del sito si è articolata nei due momenti successivi di impostazione delle pagine e definizione del loro contenuto. Al riguardo ci si è ispirati alle linee guida predisposte da organismi internazionali in materia di costruzione di pagine web e largamente riportate in letteratura (3), facendo

contestualmente riferimento a siti relativi al settore della salute pubblica con particolare attenzione a quelli dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (4).

Dal punto di vista strettamente formale si è optato per una struttura essenziale che limitasse il più possibile l'uso di artifici grafici. Quanto alla definizione del contenuto, questo ha comportato sia la scelta degli accessi principali e secondari per ogni pagina, sia la selezione ed attivazione dei link a risorse informative pertinenti agli argomenti trattati nelle singole sezioni. È stato poi necessario procedere al controllo e aggiornamento delle liste dei Centri di collaborazione WHO attivi in ISS e in Italia, nonché all'invi-

duazione delle traduzioni in lingua italiana dei documenti WHO con particolare attenzione a quelle curate dall'ISS. Per quanto riguarda la produzione del catalogo online dei documenti WHO, questa è stata possibile grazie al supporto tecnico del Servizio Elaborazione Dati (SED) e ha richiesto l'identificazione, la selezione e l'estrazione di alcuni campi dei record bibliogra-



G. Poppi, R. Ferrara e C. Mancini

fici presenti negli archivi del DOBIS/LIBIS (D/L) - sistema di gestione integrata attualmente in uso presso la Biblioteca dell'ISS. I dati così ricavati sono stati poi opportunamente rielaborati al fine di ottenere un prodotto funzionante in ambiente Windows.

Il Centro italiano di documentazione WHO/EURO, raggiungibile all'indirizzo www.whodc.iss.it, è composto da una pagina introduttiva e cinque sezioni dedicate ai seguenti argomenti: Informazioni, Servizi, Documenti WHO, WHO Collaborating Centres, WHO Documentation Centres. Relativamente al contenuto delle singole sezioni, nelle *Informazioni* viene tracciata sommariamente la storia del Centro con particolare

riferimento alla sua struttura nonché ai suoi compiti e programmi. Alla voce *Servizi* sono fornite informazioni dettagliate su quelli offerti dal Centro che sono nell'ordine: consultazione, ricerche bibliografiche, recupero/fornitura dei documenti, traduzioni in lingua italiana di documenti WHO (i documenti tradotti dall'ISS - limitatamente a quelli pubblicati a partire dal 2001 - sono accessibili nella versione a testo completo).

Presso l'ISS ha sede
il Centro italiano
di documentazione
della WHO

Il Centro attivo presso
l'ISS promuove,
in Italia, la diffusione
dei prodotti della WHO





Nella sezione *Documenti WHO* è consultabile il catalogo delle pubblicazioni WHO disponibili presso la Biblioteca dell'ISS, che possiede la collezione più completa - in Italia - dei documenti editi e/o pubblicati dalla WHO Headquarters e WHO/EURO oltre ad un'ampia raccolta di letteratura prodotta dagli altri Regional Office e Joint Committee. Il catalogo, aggiornato al 15 maggio 2001, contiene più di quattromila documenti divisi per tipologia (monografie, periodici, pubblicazioni in serie) e organizzati in ordine alfabetico di titolo. Questa raccolta di pubblicazioni, tuttavia, non rappresenta il posseduto globale WHO della Biblioteca, essendo tuttora in corso il recupero in linea del materiale librario acquisito prima del 1984. Relativamente poi ai documenti non posseduti dalla Biblioteca è attivo un collegamento al catalogo WHOLIS dell'Organizzazione Mondiale della Sanità.

Si è ritenuto utile inoltre poter offrire, nella pagina dedicata agli *WHO Collaborating Centres (WHO/CC)*, sia la lista dei centri attivi presso l'ISS che un link alla lista degli WHO/CC presenti in Italia, mentre nella pagina relativa agli *WHO Documentation Centres (WHO/DC)* è stato attivato un collegamento alla lista dei Centri di documentazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità presenti in Europa.

Si segnala infine che sulla pagina web è già attivo un servizio di posta elettronica e che entro l'anno saranno disponibili anche le edizioni in lingua inglese e francese del sito.

La decisione di progettare uno strumento quale il sito web si ricollega, in buona sostanza, al terremoto elettronico che ha investito il mondo delle biblioteche nell'ultima decade. Questo infatti, se da un lato ha moltiplicato in modo esponenziale il numero di accessi amichevoli alle informazioni, dall'altro, anziché facilitare l'identificazione di dati rilevanti, ha creato disorientamento nell'utenza sopraffatta da una quantità incontrollabile di informazioni talvolta di dubbia qualità. Inoltre, l'universo informativo a disposizione sulla Rete cresce a dismisura ed è spesso difficile star dietro a quanto di nuovo viene quotidianamente proposto dagli editori di pagine web; ciò è tanto più vero nel caso di settori quali la biomedicina e la salute pubblica fortemente influenzati dall'incalzante evoluzione della scienza, della tecnologia nonché dalle pressanti esigenze di chi opera nel settore della ricerca scientifica. Di conseguenza, nell'era di Internet, la biblioteca digitale gioca un ruolo essenziale nella aggregazione e diffusione dell'informazione a vari livelli (5); tra le sfide che i bibliotecari/documentalisti sono chiamati ad affrontare per favorire il recupero

di una informazione pertinente e affidabile si colloca certamente lo sviluppo di siti web in grado di rispondere alle esigenze di una comunità scientifica che oggi più di ieri chiede l'accesso - improntato a criteri di efficacia ed efficienza - a risorse informative accreditate (6).

Naturalmente, la pagina appena descritta rappresenta solo lo sforzo iniziale verso un prodotto che possa distinguersi per chiarezza ed esaustività di contenuto ed è importante che un impegno in tal senso sia diretto a soddisfare le esigenze degli utenti, destinatari ultimi dei servizi online. È infatti essenziale che ciascun universo informativo venga confrontato con le sollecitazioni implicite ed esplicite dei fruitori del servizio, se si vuole ottenere un risultato consono alle loro aspettative (7). In quest'ottica, fin da ora sono state previste alcune implementazioni che serviranno ad arricchire il contenuto delle pagine del Centro italiano di documentazione WHO/EURO. Tra queste si segnalano: la disponibilità dell'elenco completo delle traduzioni italiane di documenti WHO, l'attivazione di ulteriori collegamenti a pagine web su argomenti relativi alla salute pubblica, l'accesso online alla rubrica "WHO Publications" degli *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*, la consultazione del catalogo OPAC della Biblioteca dell'ISS attualmente disponibile in Intranet. È inoltre auspicabile che i destinatari ultimi del servizio partecipino essi stessi al processo di sviluppo del sito segnalando notizie utili all'aggiornamento e completamento delle informazioni offerte. Da questa interazione tra utilizzatori e produttori di pagine web potrà delinearci una nuova figura di utente non più semplice consumatore di risorse informative, bensì attore nella costruzione della biblioteca digitale (8).

Riferimenti bibliografici

1. "WHO Documentation Centres: building an information network in

- the European region. Report on a WHO Meeting, Copenhagen 15-17 November 1993" (1994), WHO/ROE, Copenhagen.
2. "WHO documentation and health for all in Europe. Report on a WHO Working Group, Berlin 12-15 November 1990" (1991), WHO/ROE, Copenhagen.
 3. HON-Health on the Net Foundation (www.hon.ch/HONcode); WHO-World Health Organization (www.who.int/hlt/virtuallibrary/English/evaluat.htm); NLM-National Library of Medicine (www.nlm.nih.gov/medlineplus/criteria.html).
 4. World Health Organization/Regional Office for Europe (<http://www.who.dk>); World Health Organization Headquarters (<http://www.who.int>); WHO/EURO European Centre for Environment and Health (<http://www.who.it>).
 5. Kochtanek TR, Hein KK, Kassim ARC. Online information review 2001; 25(1): 29-40.
 6. Greenstein D. Library trends 2000; 49 (2): 290-303.
 7. Comba V. Bibliografia e biblioteconomia 2000; 58.
 8. Salarelli A., Tammaro A.M. Bibliografia e biblioteconomia 2000; 57.

In brief

The Italian WHO Documentation Centre and web pages

A web site, accessible from the page of the World Health Organization/Regional Office for Europe (WHO/EURO), was developed in order to disseminate information about the tasks of the Italian WHO Documentation Centre (WHO/DC) which is active since 1992 at the Istituto Superiore di Sanità (ISS). The Italian WHO/DC web pages give direct access to the following items: general information, services, WHO documents held by the ISS library, Italian WHO Collaborating Centres, WHO Documentation Centres. Further implementation of text storage and retrieval technology is foreseen.

Visto... si stampi

A cura del Servizio per le Attività Editoriali

L'Istituto pubblica una rivista trimestrale, *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*, e diverse serie di rapporti: *Rapporti ISTISAN*, *Strumenti di riferimento*, *ISTISAN Congressi*. In questa rubrica sono annunciate tutte pubblicazioni "fresche di stampa" che dal 2001 sono accessibili online in full-text: www.iss.it/pubblicazioni Maggiori informazioni sui contenuti e le modalità di acquisizione delle singole serie sono disponibili sul sito dell'Istituto. Per richieste specifiche scrivere a: pubblicazioni@iss.it

Rapporti

Rapporti ISTISAN 01/14

FLU-ISS: Sistema di sorveglianza sentinella dell'influenza basata su medici di medicina generale e pediatri di libera scelta. Rapporto sulla stagione 2000-2001.

Gruppo di lavoro FLU-ISS
2001, viii, 89 p.

Durante il primo anno di sorveglianza la rete sentinella si è dimostrata uno strumento essenziale per descrivere l'andamento della sindrome influenzale in Italia e fornire informazioni che consentano di costruire la linea di base per valutare l'incidenza futura della malattia. Per questo motivo e perché l'influenza continua a costituire un rilevante problema di sanità pubblica, dalla stagione influenzale 2000-01, la sorveglianza sentinella è passata da una fase sperimentale a una fase istituzionale, attraverso la collaborazione delle regioni, dell'ISS e del Centro Interuniversitario di Ricerca sull'Influenza, dei medici di medicina generale e dei pediatri di libera scelta, dei Laboratori Universitari di riferimento. Nel presente rapporto sono illustrati i risultati della sorveglianza epidemiologica e virologica relativi alla stagione influenzale 2000-01.

Rapporti

Rapporti ISTISAN 01/15

Valutazione del trattamento superficiale sulle prestazioni meccaniche a fatica di impianti in titanio plasma-sprayed e titanio sabbiato e mordenzato.

Rossella Bedini, Giorgio De Angelis,
Giuseppe Di Cintio, Rosario Ielapi,
Marco Tallarico, Umberto Romeo
2001, 27 p.

Questo studio descrive le prestazioni meccaniche a fatica di due tipi diversi di impianti dentali, quelli in titanio plasma-sprayed (Titanium Plasma-Sprayed, TPS) e quelli in titanio sabbiato e mordenzato (Sandblasted Large-grid and Acid-etched, SLA). La parte apicale di ogni impianto dentale è stata immobilizzata in resina per 13 mm, come se fosse inserita in osso. Una macchina servoidraulica per test a fatica è stata utilizzata per applicare il carico tramite un punzone metallico di forma cilindrica con una punta arrotondata del diametro di 0,5 mm. I campioni sono stati immobilizzati con una inclinazione di 15° e soggetti ad un carico ciclico alla frequenza di 2 Hz per un totale di 600 000 cicli. Tutti i campioni sono stati soggetti alla procedura completa del test senza mostrare segni di rottura o frattura.

Rapporti

Rapporti ISTISAN 01/16

Concentrazioni di ozono misurate dalla centralina di rilevamento degli inquinanti fotochimici dell'Istituto Superiore di Sanità presso l'Orto Botanico di Roma negli anni 1999-2000.

Salvatore Puledda, Marco Inglessis,
Marcello Ferdinandi
2001, 83 p.

Sono riportate le misure in continuo di ozono troposferico effettuate dal 1 luglio 1999 al 30 settembre 2000 presso l'Orto Botanico di Roma. Si è scelto questo sito perché la concentrazione di ozono troposferico tende a crescere nelle aree verdi in quanto la sua formazione è innescata da precursori che possono essere di origine anche vegetale e non solo antropica. Un altro fattore determinante in questa scelta è stata la controversia sulla validità del limite europeo per la protezione della vegetazione sulla base della media giornaliera, che è di $65 \mu\text{g}/\text{m}_3$. Tra le conclusioni che i dati presentati permettono di trarre, la più interessante è che non si è notato alcun danno apparente in specie arboree sensibili all'ozono presenti nell'Orto, nonostante la percentuale di superamenti del limite giornaliero di $65 \mu\text{g}/\text{m}_3$ per la protezione della vegetazione sia stata dell'81% nel luglio 1999 e del 68% nell'agosto 1999.

Rapporti

Rapporti ISTISAN 01/17

Monitoraggio della qualità dell'aria ambiente nella stazione di rilevamento dell'Istituto Superiore di Sanità nel 1999.

Marcello Ferdinandi, Marco Inglessis,
Salvatore Puledda, Giuseppe Viviano
2001, 76 p.

Vengono elaborati e valutati i risultati del rilevamento degli inquinanti atmosferici, effettuato tramite a stazione di rilevamento dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) nell'anno 1999. Detta stazione, che non ha scopi di controllo ma soltanto di valutazione di metodiche e di studio, misura, in continuo, le concentrazioni dei seguenti inquinanti: monossido di carbonio (CO), biossido di azoto (NO_2), ozono (O_3). Per ogni inquinante, sono presentate le medie mensili, giornaliere, l'andamento delle concentrazioni per ora del giorno e per i diversi giorni della settimana giornate tipo: festivi, semifestivi, feriali. I dati ottenuti sono confrontati, a titolo indicativo, con i valori stabiliti dalle norme vigenti come valori limite e livelli di attenzione e di allarme. Di ogni inquinante vengono inoltre descritte le caratteristiche generali, la normativa vigente in Italia e gli effetti sulla salute.

Notiziario

La Redazione del **Notiziario**

è a disposizione dei lettori per accogliere commenti e suggerimenti e rendere questo strumento sempre più utile e rispondente alle reali esigenze degli operatori sanitari

Notiziario
dell'Istituto Superiore di Sanità

Viale Regina Elena, 299
00161 Roma

Tel. 06 4990 3374

Fax 06 4990 2253

e-Mail: notiziario@iss.it
<http://www.iss.it/notiziario>

Nei prossimi numeri

Diagnosi precoce del cancro della mammella: prospettive delle tecniche avanzate di imaging funzionale