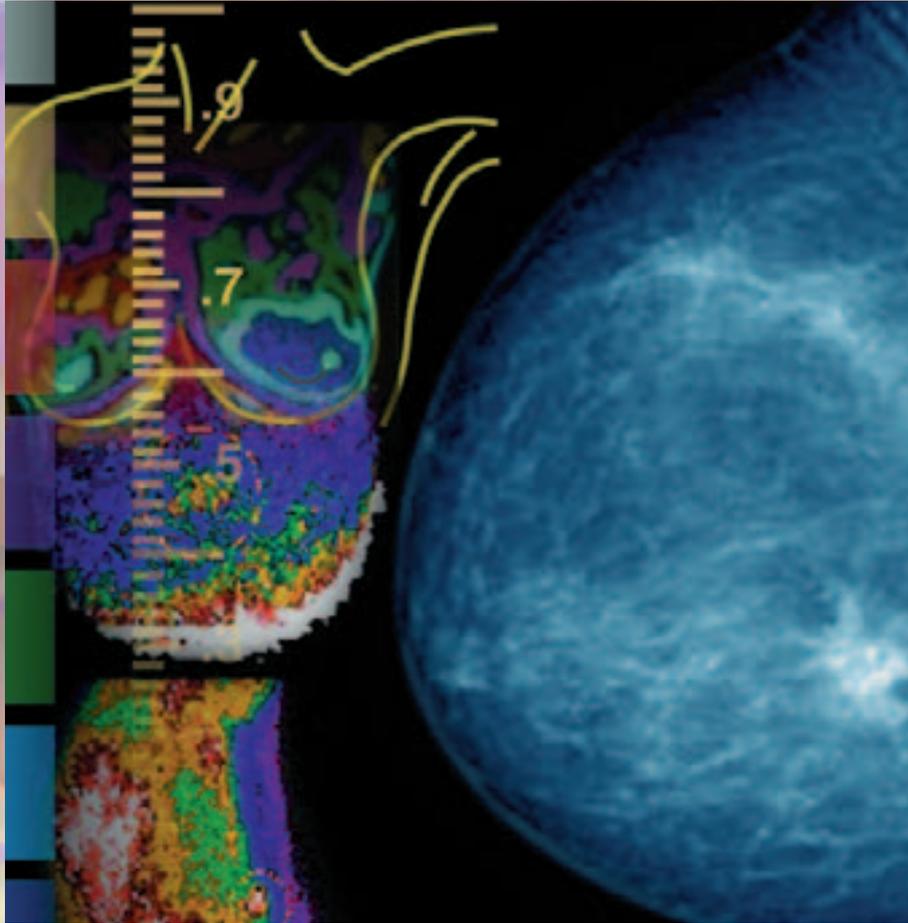


Monitorio

del'Istituto Superiore di Sanità



Diagnosi precoce del cancro della mammella

**Identificazione
presuntiva
di *Bacillus anthracis***

*I care... do you?
Io ci penso... e tu?*

Bollettino Epidemiologico Nazionale

Editoriale



L'Istituto è coinvolto in numerose ricerche di estrema attualità. In questo numero del *Notiziario*, in particolare, il problema "antrace" non poteva essere ignorato. Ci siamo dunque attivati per rendere disponibili alla comunità scientifica italiana le informazioni più utili ad affrontare consapevolmente il problema dell'identificazione del *Bacillus anthracis*. Abbiamo ritenuto necessario pubblicare il protocollo diagnostico per il laboratorio di microbiologia redatto dal Gruppo *ad hoc* del Laboratorio di Batteriologia e Micologia Medica dell'Istituto, coordinato da Antonio Cassone, Direttore del Laboratorio stesso. Il protocollo ha l'obiettivo di guidare un laboratorio di microbiologia di base nella diagnosi di *Bacillus anthracis*, soprattutto nell'ipotesi di un'immissione volontaria di spore nell'ambiente per atto bellico o terroristico. Il 31 ottobre si è svolta in Istituto una Conferenza dal titolo "Antrace e bioterrorismo", organizzata da Antonio Cassone, che ha presentato in modo chiaro e incisivo i diversi risvolti del problema e ha proposto una serie di possibili interventi che hanno acceso un interessante e costruttivo dibattito tra i ricercatori dell'Istituto.

L'articolo portante del mese è dedicato alle tecniche di imaging quale strumento per l'identificazione precoce del cancro della mammella. In Italia vengono diagnosticati ogni anno circa 35 000 casi di carcinoma al seno, il tumore più diffuso nella donna, la cui diagnosi precoce offre buone possibilità di sopravvivenza; i progressi della fisica nucleare hanno portato notevoli sviluppi alle tecniche di imaging, aprendo nuovi orizzonti per la ricerca e la sperimentazione; l'Istituto è direttamente coinvolto in tali ricerche sulla base di collaborazioni a livello nazionale e internazionale.

Infine, in questo fascicolo, il resoconto di un importante convegno internazionale sui progressi nel campo della sperimentazione della terapia cellulare che ha riunito in Istituto le più importanti personalità del settore.



S o m m a r i o

Diagnosi precoce del cancro della mammella: prospettive delle tecniche avanzate di imaging funzionale 3

BEN
L'allontanamento dalla frequenza scolastica come misura di controllo delle malattie infettive. Revisione dell'evidenza i
La sorveglianza delle infezioni da Salmonella nel 2000: il sistema ENTER-NET in Italia ii
www.epicentro.iss.it iv

Identificazione presuntiva di Bacillus anthracis 11

Il convegno del mese 16

Visto... si stampi 18

I care... do you? lo ci penso... e tu? 19

Endocrine disrupting chemicals (EDCs) e salute umana: dai modelli sperimentali agli studi clinici 20

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 19 novembre 2001

Stampa: Chicca - Tivoli

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

Il cancro della mammella è il tumore più diffuso nella donna. In Italia ogni anno vengono diagnosticati circa 35 000 casi di carcinomi al seno, mentre la mortalità si è stabilizzata sui 10 000-12 000 casi all'anno (1). Si tratta quindi di un problema sanitario e sociale rilevante. Le possibilità di cura con successo sono legate fortemente alla diagnosi precoce e quindi della rivelazione di tumori piccoli.

Nel mese di aprile si è tenuto, presso l'ISS, un importante Simposio Internazionale dal titolo "Functional Breast Imaging with Advanced Detectors". Il Simposio, organizzato dal Laboratorio di Fisica dell'ISS in collaborazione con il Dipartimento di Medicina Sperimentale dell'Università degli Studi di Roma "La Sapienza" e con il Jefferson Lab (Department of Energy, Virginia, USA) e con il supporto del Centre Européenne pour l'Energie Nucleaire (CERN), dell'ENEA, dell'Istituto Nazionale di Fisica Nucleare (INFN), e dell'Università di Hampton (Virginia, USA), ha avuto notevole successo. Si è infatti riusciti a mettere insieme i maggiori esperti del settore e, soprattutto, a far incontrare medici, fisici e tecnologi con l'obiettivo di discutere le possibilità offerte dalle nuove tecnologie per risolvere uno specifico problema, molto importante: la diagnosi precoce del cancro della mammella.

Il Simposio si è avvalso di un Comitato d'onore, presieduto dal Ministro della Sanità, U. Veronesi e composto dal Direttore dell'ISS, G. Benagiano, dal Preside della Facoltà di Medicina dell'Università degli Studi "La Sapienza" L. Frati, dal Presidente dell'INFN E. Iarocci, dal Direttore Generale del CERN, L. Maiani, dal Direttore del Jefferson Lab, C. Leeman, e da due premi Nobel per la Fisica, C. Rubbia, Presidente dell'ENEA e G. Charpak del CERN.

I Proceedings del Simposio saranno pubblicati su una prestigiosa rivista internazionale, *Nuclear Instrument and Methods in Physics Research*.

Sarà preparato un Summary Report, che farà il punto sul problema e sarà inviato a tutti gli enti e le istituzioni interessati.

Il Simposio avrà cadenza biennale. L'Università di Hampton e il Jefferson Lab (USA) si sono già offerti per l'organizzazione della seconda edizione per il mese di aprile del 2003.

Nel Convegno sono stati trattati sia il problema medico che i metodi di diagnosi attualmente utilizzati (mammografia, risonanza magnetica nucleare (NMR), ecc.), ma si è fissata l'attenzione su un aspetto particolare: il ruolo dell'imaging funzionale, ancora relativamente poco conosciuto e utilizzato.



Franco Garibaldi

IL PROBLEMA MEDICO

Il numero di morti da tumore della mammella, secondo un recente rapporto dell'American Cancer Society, è in diminuzione negli USA (2,4% per anno dal 1992 al 1998), mentre il numero di nuovi casi aumenta ancora per donne di età maggiore di 50 anni (2) (Figura 1). Il miglioramento delle tecniche di diagnosi precoce spiegherebbe la diminuzione del numero di morti, mentre l'incremento di nuovi casi (1,2% per anno) sarebbe dovuto all'uso di ormoni per terapie postmenopausa.

Lo sviluppo del cancro della mammella deriva da interazioni complesse e poco conosciute all'interno dell'organismo umano e tra questo e l'ambiente e non esiste ancora un metodo per prevenirlo. In presenza di metastasi la cura è molto difficile.

I dati a disposizione mostrano però che la morte può essere evitata o almeno ritardata mediante diagnosi e trattamento precoce. La diagnosi precoce infatti, che dovrebbe consentire la rivelazione di tumori molto piccoli, e quindi presumibilmente senza metastasi, è un fattore decisivo per la cura con successo, anche perché aumenta il numero di opzioni terapeutiche. Il trauma fisico e psicologico della mastectomia nella maggior parte dei casi può essere evitato.

Per questo motivo programmi di screening sono stati avviati con successo in tutto il mondo (3). In

Franco Garibaldi
Laboratorio di Fisica, ISS

questo contesto le tecniche di imaging svolgono un ruolo fondamentale, se non esclusivo.

Le tecniche normalmente utilizzate per la diagnosi precoce sono essenzialmente autopalpazione, ecografia, mammografia, NMR. La tecnica di gran lunga più usata è la mammografia a raggi X.

TECNICHE DI IMAGING

Fino all'inizio del XIX secolo i dispositivi utilizzati dalla medicina erano, essenzialmente, il microscopio, lo stetoscopio, il termometro, il bisturi. Nulla permetteva di "vedere" l'interno dell'organismo. Ciò è invece stato possibile a partire dal 1896, con la scoperta dei raggi X. Occorre rilevare che, da quel momento, la storia delle tecniche di diagnosi per immagini e la loro evoluzione sono strettamente legate alla storia della fisica sperimentale e a quella degli strumenti e tecniche di calcolo. Le tecniche della fisica sperimentale, quelle legate alla fisica nucleare delle alte energie, in particolare, hanno avuto uno sviluppo notevolissimo negli ultimi decenni. Il processo di formazione dell'immagine implica l'interazione di un certo tipo di radiazione con l'oggetto.

La radiazione "modificata" dall'oggetto analizzato interagisce a sua volta con un sistema di rivelazione e fornisce l'immagine.

Possiamo suddividere grossolanamente le tecniche di imaging in morfologiche (o strutturali) e funzionali.

IMAGING MORFOLOGICO

L'immagine mammografica viene formata per differenziazione di assorbimento nei tessuti dei raggi X. La mammografia viene effettuata praticando la compressione del seno per diverse ragioni: riduzione

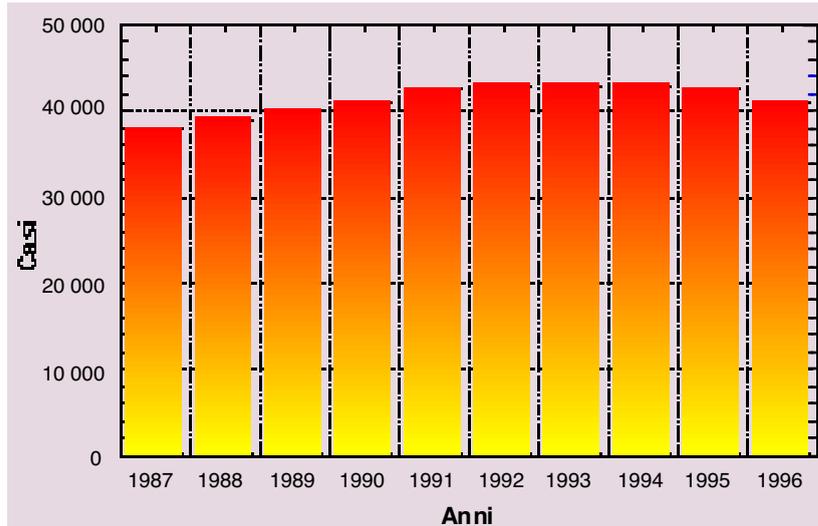


Figura 1 - Mortalità da cancro della mammella

dello spessore del tessuto, immobilizzazione in una posizione riproducibile, riduzione del fondo, riduzione delle dosi, ecc. (4). Si tratta di uno strumento importantissimo, molto sensibile (80-90%), che però mostra difetti in termini di specificità (10-35%) (4,5). È in grado cioè di rivelare con elevata sensibilità lesioni molto piccole, ma non è in grado di determinarne la natura.

La mammografia digitale consentirà probabilmente ulteriori progressi: riduzione del-

le dosi, miglioramento del contrasto, possibilità di trattamento per estrarre maggiore informazione, ecc.

Ci sono inoltre molti casi in cui la mammografia non è utilizzabile, ad esempio in caso di seni radiodensi e di donne mastectomizzate.

In questi casi e nei casi "dubbi" si fa ricorso, oltre che a tecniche morfologiche diverse (ecografia, NMR), ad altre tecniche generalmente invasive, tipicamente il prelievo e l'analisi istologica di campioni di tessuto malato. Data la scarsa specificità della mammografia, un gran numero di biopsie può essere considerato non necessario. La biopsia è una tecnica invasiva,

ansiosa e costosa e lascia piccole cicatrici che possono causare problemi nelle successive indagini mammografiche. È evidente, inoltre, che imprecisioni nella biopsia possono portare a falsi negativi. L'uso di tecniche radiografiche e medico-nucleari consente di ridurre l'imprecisione.

Esistono altre tecniche di tipo prevalentemente morfologico-strutturale, l'ecografia e la NMR.

Per quanto riguarda l'ecografia, si può affermare che, con l'eccezione di casi particolari, è utile in diagnosi per valutare lesioni accertate da mammografia o esame fisico, ma non è specifica, cioè non è in grado, in generale, di rivelare la natura delle lesioni (4).

Per quanto riguarda la NMR, più complessa e costosa, la sensibilità è molto elevata (>90%), ma la specificità sembra ancora limitata (30-40%).

Va detto che le tecniche menzionate, come quelle che si descriveranno, sono complementari.

IMAGING FUNZIONALE

In molti casi sarebbe opportuno utilizzare altre tecniche. Tra queste la più specifica, quella cioè che meglio si presta a una diagnosi di "natura" è la scintigrafia, una tecnica di medicina nucleare.

Si inietta un radiofarmaco, cioè un farmaco su cui sia legato un ra-

La scoperta dei raggi X ha permesso di "vedere" all'interno dell'organismo

dionuclide, che si localizza prevalentemente nella eventuale lesione. La rivelazione delle radiazioni emesse consente di evidenziare la presenza o meno della lesione e le sue caratteristiche di malignità. La captazione dei radiofarmaci dipende infatti dalla maggiore attività metabolica del tessuto tumorale rispetto al tessuto sano.

Esistono essenzialmente due tecniche che dipendono dal tipo di radionuclide utilizzato, tecniche con fotone singolo (SPE(M)) e tecniche con emissione di positroni (Positron Emission Tomography, PET).

Nel primo caso si inietta un radiofarmaco (Sestamibi) cui si lega un radionuclide (^{99}Tc) che emette raggi gamma da 140 KeV. La rivelazione dei raggi emessi dal corpo con opportuna elaborazione genera l'immagine. L'emissione è però isotropa, per ottenere una immagine piana è necessario quindi utilizzare collimatori (Figura 2). Questo riduce enormemente (10^4 - 10^5) il numero di gamma rivelabili e quindi limita l'efficienza del sistema di rivelazione. I radionuclidi di questo tipo sono facilmente reperibili sul mercato.

Nella PET si utilizzano radionuclidi a vita media brevissima (devono essere prodotti sul posto mediante macchine acceleratrici di particelle) che emettono elettroni positivi (positroni). Tali positroni, in contatto con la materia interagiscono con elettroni negativi e an-

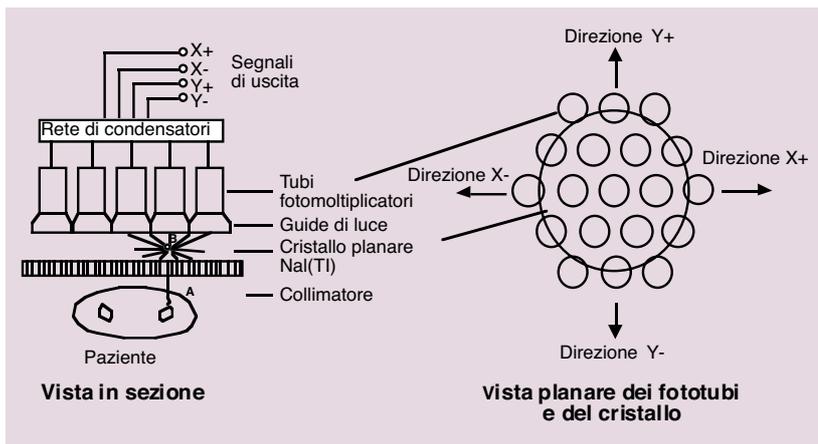


Figura 2 - La Anger camera

nichilano con emissione (a 180°) di due raggi gamma di 511 KeV (Figura 3). La rivelazione dei gamma in coincidenza su molte sezioni (a 360°) e la successiva elaborazione, con tecnica tomografica, generano l'immagine. I vantaggi sono evidenti: la collimazione è elettronica, l'efficienza quindi è decisamente maggiore. La molecola cui si lega il radionuclide sembra inoltre essere captata con maggior efficienza dal tumore. Gli svantaggi sono le limitazioni intrinseche di risoluzione spaziale, la complessità e il costo che ne limitano la diffusione sul territorio.

La mammella non è un tessuto altamente vascolarizzato, la rivelazione di piccoli tumori è perciò molto difficile. Infatti la quantità di radiofarmaco captato è una frazione modesta rispetto al totale captato dall'intero organismo. Il fondo inoltre non è omogeneo e la

captazione è minore per tumori di piccole dimensioni. Quindi al diminuire delle dimensioni del tumore, il numero di raggi gamma emessi diminuisce fortemente (dipende dal volume), mentre il fondo rimane immutato. Il rapporto segnale/rumore, parametro determinante per la rivelazione del tumore, di conseguenza, diminuisce.

Anger camera

La Anger camera inventata nel 1958 e perfezionata nel corso degli ultimi decenni è costituita essenzialmente da un collimatore, da uno scintillatore piano (NaI(Tl)), da una guida di luce e da una serie di fotoregistratori, in questo caso fototubi. Il corretto campionamento della distribuzione spaziale della luce che viene emessa dallo scintillatore per effetto della interazione dei raggi gamma emessi dal Tc^{99} (140 KeV) consente di risalire al punto di emissione, quindi di ricostruire l'immagine. Tale dispositivo è presente in tutti i centri di medicina nucleare.

Le caratteristiche più importanti dei rivelatori sono la risoluzione spaziale che consente di rivelare oggetti piccoli e la risoluzione energetica, che consente di limitare il degrado dell'immagine dovuta alla parte dello spettro energetico derivante da radiazione diffusa per effetto Compton.

La scintimammografia, tecnica introdotta in tempi relativamente recenti negli USA, consiste nel po-

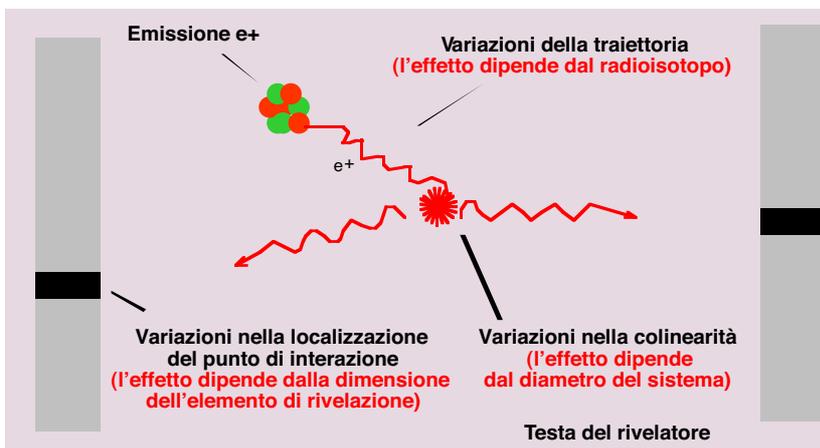


Figura 3 - La Positron Emission Tomography (PET) e sue limitazioni

sizionare la Anger camera lateralmente rispetto al corpo con la paziente in posizione prona e la mammella pendula (Figura 4) (6). Si ha un grande campo di vista ma si è sensibili al fondo che viene dall'intero organismo, in particolare dal fegato e dal cuore. La molecola cui è legato il radionuclide (Sestamibi) infatti si distribuisce, in tutto il corpo, prevalentemente nei tessuti muscolari (si fissa nei mitocondri). Le dimensioni stesse della Anger consentono, inoltre, il posizionamento solo a una distanza considerevole dall'organo. Sono evidenti quindi i limiti in termini di risoluzione spaziale (e quindi nella capacità di rivelare tumori molto piccoli) per questo solo fatto. La risoluzione del sistema è data da

$$(1) \quad R_T = \sqrt{R_i^2 + R_c^2}$$

$$(2) \quad R_c = d(L+z)/L$$

(R_c = risoluzione del collimatore; d = diametro di fori; L = lunghezza del collimatore; z = distanza sorgente-collimatore) e dipende fortemente dalla distanza dalla sorgente (diminuisce all'aumentare di tale distanza). La risoluzione spaziale intrinseca della Anger è inoltre limitata.

La tecnica ha mostrato forti potenzialità nella diagnosi di carcinomi mammari, ma per le caratteristiche geometriche e fisiche del rivelatore, appena descritte, ha mostrato forti limiti di sensibilità per tumori inferiori a 1 cm.

La sensibilità, che è 80-90% per tumori di dimensioni > 1 cm, crolla al 45% per dimensioni < 1 cm.

Inoltre non consente un confronto diretto con le immagini mammografiche (ottenute in compressione).

Per la rivelazione, con alta sensibilità e specificità, di tumori di dimensioni < 1 cm e possibilmente < 0,5 cm sono perciò necessari sistemi di geometria e prestazioni decisamente migliori.

Rivelatori ad alta risoluzione (HRS)

È necessario costruire rivelatori di dimensioni compatibili con l'organo, aventi risoluzioni spaziali ed energetiche ed efficienza migliori.

I progressi nelle tecnologie derivanti dalle ricerche di fisica nucleare delle alte energie hanno messo a disposizione dei ricercatori scintillatori segmentati e fototubi sensibili alla posizione. Ciò ha consentito notevoli passi in avanti.

Si sono utilizzati scintillatori segmentati per "guidare" la luce e generare quindi distribuzioni più strette e fotorivelatori (in questo caso i Position Sensitive PhotoMultipliers Tubes, PSPMT) in grado di campionare correttamente le distribu-

zioni prodotte e quindi ottenere risoluzioni spaziali migliori rispetto alla Anger.

Diversi ricercatori si sono attivati in questo ambito (7-9). Un primo gruppo che ha conseguito risultati significativi è stato quello di Pani, Scopinaro e collaboratori, del Dipartimento di Medicina Sperimentale dell'Università degli Studi Roma "La Sapienza" (7-8,10-11). I test su fantoccio e i primi risultati clinici hanno provato la validità di questo approccio. È stato possibile

I progressi della fisica nucleare hanno consentito un notevole sviluppo delle tecniche di imaging

Risoluzione spaziale nella PSM

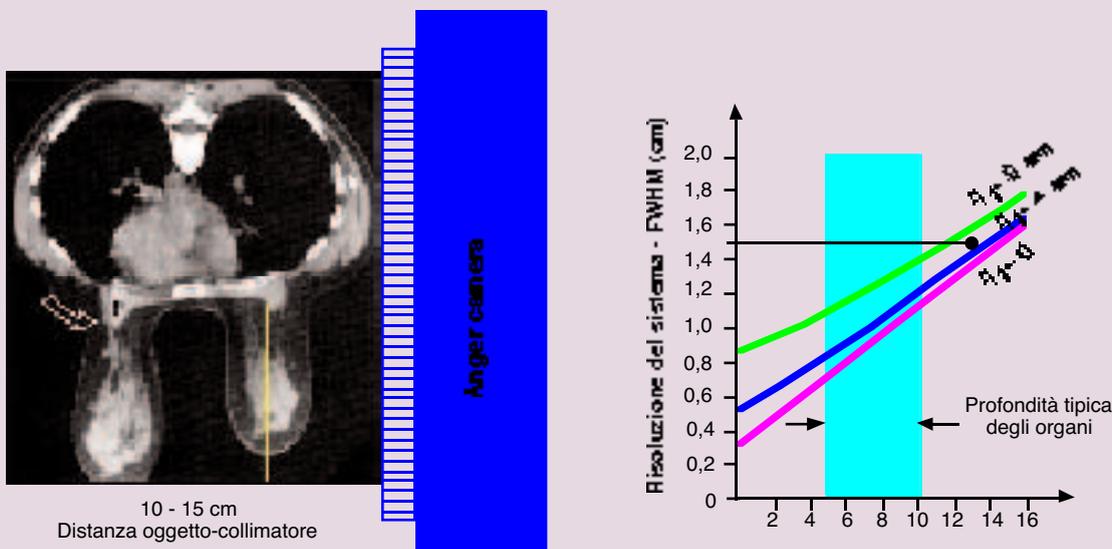


Figura 4 - Limiti della Anger camera. Data la distanza tra organo e rivelatore, la risoluzione totale parziale è dell'ordine di 15 mm

rivelare con buona sensibilità e specificità tumori < 1 cm.

Il miglior campionamento della luce e della carica hanno consentito notevoli miglioramenti nella risoluzione intrinseca e quindi in quella totale. La Figura 5 mostra il notevole miglioramento delle prestazioni rispetto alla Anger. Le due lesioni evidenziate dalla mammografia corrispondono a zone a forte captazione presumibilmente di natura tumorale.

Si noti che le dimensioni ridotte del rivelatore hanno consentito di avvicinarlo alla sorgente, anche mediante la compressione della mammella, con conseguente miglioramento della risoluzione del collimatore e quindi della risoluzione totale. La compressione, oltre a consentire un confronto immediato con le immagini

mammografiche, minimizzando la distanza tumore-camera, consente di migliorare la risoluzione spaziale, ridurre il fondo di radiazione dal tessuto sano quindi rapporto segnale/rumore, e così rende possibile la rivelazione di tumori piccoli (Figura 6).

L'uso di camere ad alta risoluzione è inoltre utile anche in casi in cui si devono eseguire biopsie, anche per tumori palpabili. In alcuni casi infatti si rischierebbe di prelevare tessuto da zone necrotizzate con necessità di ripetizione del prelievo. L'alta risoluzione consente di evidenziare le zone a forte captazione e quindi di individuare esattamente l'area da cui prelevare il tessuto tumorale (11).

Linfonodo sentinella

Notevole sviluppo hanno avuto recentemente le tecniche legate alla rivelazione del cosiddetto linfonodo sentinella. Si tratta di una tecnica medico-nucleare messa a punto all'Istituto Europeo di Oncologia (IEO)

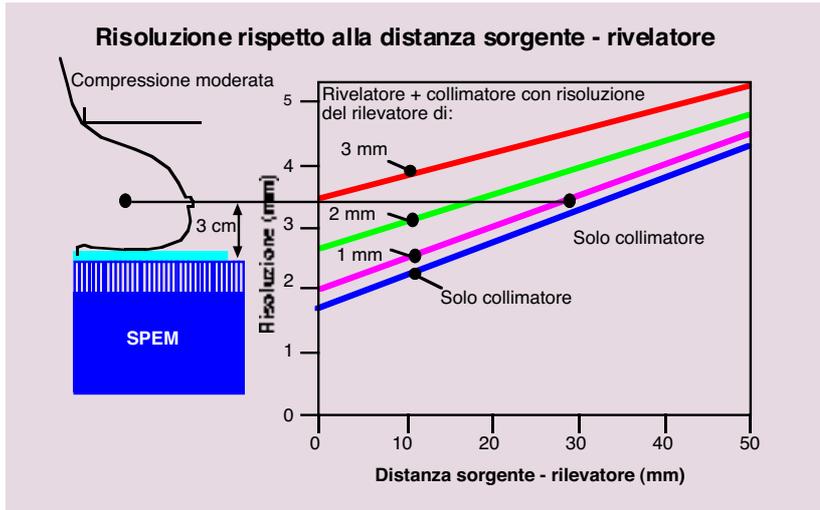


Figura 5 - Risoluzione spaziale della Single Photon Emission Mammography (SPEM). La risoluzione spaziale è dell'ordine di 3,4 mm (cfr. Figura 4)

di Milano da U. Veronesi e G. Paganelli (12). Il radiotracciante viene iniettato *in situ*, si fa l'imaging con i rivelatori descritti, possibilmente quelli ad alta risoluzione,

e si evidenzia il pattern di drenaggio del radiofarmaco. Si identifica il linfonodo sentinella, quello che drena per primo dall'area tumorale. Si hanno quindi informazioni fondamentali sullo stato dei linfonodi ascellari. È il primo segno di una possibile metastasi. Uno studio condotto all'IEO ha mostrato che nel 40,6% dei casi di coinvolgimento del linfonodo sentinella, questo era l'unico interessato alla metastasi (sensibilità 99% e valore predittivo 95,5%) (12). Si può quindi evitare l'asportazione dei linfonodi ascellari.

Limiti dei rivelatori attuali
I rivelatori ad alta risoluzione descritti sono ovviamente solo il primo passo verso la soluzione del problema della diagnosi precoce. Le dimensioni longitudinali sono considerevoli (è necessario poter posizionare il rivelatore in tutte le posizioni attorno alla mammella), il fotoregistratore è circolare, mentre una geometria quadrata o rettangolare consente di aumentare l'area attiva, quindi l'efficienza. La risoluzione spaziale ed energetica è migliorabile.

Prospettive future

Ricerche sono in corso e progetti finalizzati sono stati avviati anche in Italia specialmente sotto l'impulso dell'INFN, del MURST e dell'ISS (15).

L'obiettivo è la rivelazione con grande sensibilità e specificità di tumori di dimensioni < 10 mm, possibilmente < 5 mm.

Il problema è molto complicato. Il segnale (il numero di gamma rivelati) infatti, evidentemente, diminuisce fortemente al diminuire delle dimensioni (il tumore capta meno radioattività), mentre il fondo rimane lo stesso.

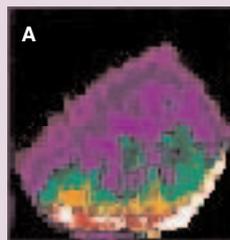
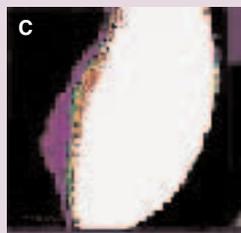
Il rivelatore ideale è frutto di compromessi tra le prestazioni dei diversi componenti del sistema, a

La tecnica ha mostrato forti potenzialità nella diagnosi di carcinomi mammari

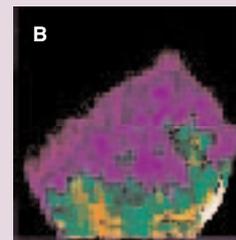
Anche in Italia sono in corso numerose ricerche e collaborazioni nazionali e internazionali

Scintimammografia con ^{99m}Tc sestamibi

Carcinoma della
mammella destra 7 mm



Non compresso



Compresso

- A, B: immagini con camera SPEM, con mammella non compressa (A), e con leggera compressione; nel cerchio rosso la lesione è un'area di maggiore captazione del tracciante
 C: la stessa immagine, con una Anger camera commerciale, non evidenzia patologie
 D: la corrispondente mammografia con raggi X - la lesione è cerchiata in rosso

Figura 6 - Vantaggi della compressione. Una lesione vista con mammografia, con Anger camera e con camere RHS con e senza compressione

volte contrastanti: dimensioni e tipo di collimatore (collimatori ad alta risoluzione spaziale hanno sensibilità ridotta (*cf.* l'equazione n. 2, p. 6), cioè ridotta efficienza di rivelazione (quindi segnale piccolo), tipo, dimensione e grado di segmentazione dello scintillatore, tipo, dimensioni e grado di segmentazione del fotorivelatore. È perciò necessario un notevole lavoro di calcolo e simulazione.

Il Gruppo di fisica nucleare dell'ISS è fortemente coinvolto in questo studio. La notevole esperienza acquisita nella simulazione di complessi apparati sperimentali e nella progettazione e costruzione di fotorivelatori per esperimenti di fisica nucleare è infatti il background ideale per questo tipo di ricerche. Si è messo a punto un insieme di programmi di simulazione di tutti i processi che intervengono nella formazione delle immagini (interazione con il collimatore, deposizione di energia nel cristallo, tracciamento ottico della luce emessa nel cristallo e attraverso le varie superfici, ecc). Tale insieme di programmi è stato validato mediante misure (15) e costituisce importante strumento per la progettazione dei rivelatori. Si sono mostrati, tra l'altro, i vantaggi de-

rivanti dall'accoppiamento di cristalli di CsI di dimensioni $1,5 \times 1,5 \times 3 \text{ mm}^3$ con fototubi con segmentazione anodica molto spinta e lettura di tutti i canali con tecniche di multiplexing (16), rispetto ai sistemi correntemente usati (fototubi con minor grado di segmentazione e lettura con reti resistive).

Negli ultimi anni si è attivata una collaborazione molto stretta tra il Gruppo dell'Università degli Studi di Roma "La Sapienza" e il Gruppo di fisica nucleare dell'ISS.

Sono stati anche avviati programmi di ricerca (finanziati con fondi 1%) *ad hoc* per lo studio di fattibilità di sistemi tomografici dedicati alla mammella. In linea di principio, infatti, le tecniche tomografiche consentono di ottenere migliori prestazioni rispetto alle tecniche planari, in termini di sensibilità di contrasto, e dovrebbero quindi consentire di rivelare tumori piccoli meglio che con tecnica planare. Non si sono avuti ancora risultati conclusivi. Con la tecnica tomografica infatti (un anel-

lo o un cilindro di dimensioni opportune, da posizionare attorno alla mammella) si perdono i vantaggi legati alla compressione.

La ricerca deve essere rivolta, oltre che alla scoperta eventuale di radio-traccianti più specifici che siano cioè captati con maggiore efficienza dal tessuto tumorale, a migliorare il sistema di rivelazione in tutte le sue parti. I problemi tecnici sono essenzialmente gli stessi per SPECT e PET.

Un ruolo fondamentale ha certamente il progetto e la costruzione dei fotorivelatori. È questo un campo in cui si sono fatti i progressi più grandi negli ultimi anni nella progettazione degli apparati per la fisica nucleare delle alte energie (17). Il Gruppo di fisica nucleare dell'ISS ha molta esperienza e know how in questo settore e può quindi dare un notevole contributo.

Nel Simposio tenuto ad aprile in Istituto due sessioni sono state dedicate ai nuovi rivelatori. Riassumiamo qui brevemente quanto emerso nel corso del Convegno.

Il Gruppo di fisica nucleare dell'ISS è fortemente coinvolto nella ricerca

Diversi fotorivelatori hanno le caratteristiche necessarie dal punto di vista delle prestazioni e dimensioni: le ricerche in corso diranno quali sono più adatti. I rivelatori a stato solido (al Si o al Cd) sono sembrati i più promettenti: i fototubi ibridi (HPD), i fotodiodi al silicio, nelle varie versioni (avalanche photodiodes (PD), silicon drift detectors) (Figura 7). Una descrizione dettagliata di tali sofisticati dispositivi (nel progetto e costruzione dei quali i ricercatori italiani, nell'ambito delle ricerche promosse dell' INFN, hanno un ruolo di primissimo piano) esula dagli obiettivi di questa nota. Si vuole solo dire che gli HPD, un ibrido, tra fototubo tradizionale e rivelatore al silicio, mostra caratteristiche molto interessanti in termini di rivelazione di fotone singolo e uniformità di risposta e può essere costruito nelle dimensioni volute, senza zone morte (18). I fotodiodi al Si (19-20) sono di dimensioni molto ridotte, di elevate prestazioni anche per l'ottimo accoppiamento con gli scintillatori più utilizzati (efficienza quantica massima nella zona di lunghezze d'onda di emissione dello scintillatore). Molti problemi devono però essere risolti: messa a punto di sistemi elettronici di lettura particolarmente sofisticati, a basso fondo (i segnali prodotti dai fotodiodi sono molto piccoli) veloci e capaci di gestire un gran numero di canali (fino a migliaia).

Il Gruppo di fisica nucleare dell'ISS sta avviando, a questo proposito, una collaborazione col Politecnico di Bari, con l'Università degli Studi di Trento e con un'industria italiana, per la messa a punto di fotorivelatori basati sull'uso dei fotodiodi.

Una delle prospettive più interessanti è quella legata alla cosiddetta Compton camera, che con-

sentirebbe di ottenere immagini 3D con tecniche di fotone singolo, con collimazione elettronica (21).

Una prospettiva interessante è anche quella legata ai fotorivelatori a gas che hanno il grande vantaggio di poter essere prodotti nelle dimensioni e forma volute, hanno ottime prestazioni in termini di risoluzione spaziale e un costo molto ridotto rispetto ai rivelatori a stato solido (anche un fattore 10).

Il loro limite è, attualmente, una bassa efficienza nel range di lunghezze d'onda della luce emessa (essenzialmente nel visibile) dagli scintillatori attualmente disponibili. Ricerche sono però in corso in due direzioni, la produzione di scintillatori con resa luminosa molto più alta nella regione di interesse di questi rivelatori (ultravioletto) (22) e produzione di fotocatodi per rivelatori a gas nella regione dove è massima la resa luminosa degli scintillatori.

Tali rivelatori comunque, anche con le attuali limitazioni in termini di efficienza di rivelazione, trovano già applicazione nei casi in cui sono necessarie grandi aree di rivelazione, cioè nei casi in cui l'elevato costo dei fotorivelatori a stato solido è fattore

importante se non decisivo (PET 3D). La grande area di rivelazione compensa parzialmente la relativamente bassa efficienza di rivelazione.

Una camera PET di questo tipo è stata costruita dal Royal Marsden Hospital di Londra in collaborazione con il Rutherford Laboratory (23).

Un fotorivelatore a gas del tipo necessario per queste applicazioni, con tecniche simili ma più recenti e per certi versi, meno complicate e più affidabili, è stato costruito recentemente, con ottimi risultati, dal Gruppo di fisica nucleare dell'ISS, nell'ambito di ricerche svolte in collaborazione (e con finanziamenti) con l'INFN, con gruppi del CERN e del Jefferson Lab. Si è fatto uso di diverse tecnologie particolarmente sofisticate, alcune già patrimonio del Laboratorio di Fisica dell'ISS (come l'evaporazione sotto vuoto di film sottili), migliorate e adattate allo scopo (Figura 8).

Si sta considerando la possibilità di proporre la costruzione di un prototipo di questo rivelatore per PET.

CONCLUSIONI

Grandi progressi sono stati conseguiti recentemente nella diagnosi precoce del cancro della mammella con tecniche diverse. Un ruolo importante, per lo screening secondario, possono avere le tecniche di imaging funzionale (medicina nucleare). Sono stati per questo sviluppati rivelatori dedicati.

Le tecniche di imaging funzionale hanno un ruolo importante per lo screening secondario

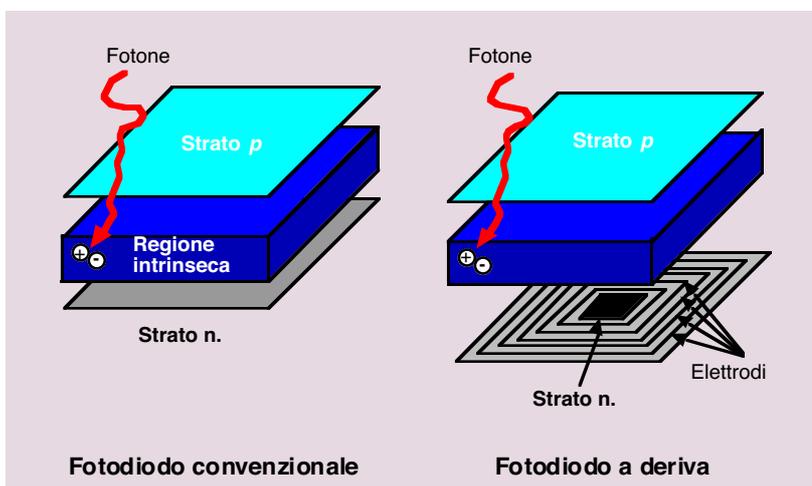


Figura 7 - Fotodiodi al silicio



Figura 8 - Fotocatodo a CsI per un fotorivelatore a gas costruito in ISS, e sistema di evaporazione usato

Molto lavoro resta ancora da fare, ma la disponibilità di tecnologie evolute rese disponibili dalla fisica nucleare delle alte energie rende ottimisti sulla possibilità del pieno raggiungimento dell'obiettivo.

Riferimenti bibliografici

1. Veronesi U. Le Scienze Dossier "Donna e salute" Autunno 1999. p. 56.
2. American Cancer Society. Annual Report, 2000.
3. Tabar L, Chen HH, Thurffell E, et al. J Epidemiol Community Health 1998; 43: 107-14.
4. Kopans D.B. Breast Imaging. Lippincott Williams & Wilkins. 1998 (Second edition).
5. Kopans DB. AJR 1992;158: 521-6.
6. Khalkhali I, Mena I, Jowanna E, et al. J Am Coll Surg 1994; 31: 1166-7.
7. Pani R., De Notaristefani F, Scopinaro F, et al. Eur J Nucl Med 1995; 22(8):876.
8. Pani R., Pellegrini R, Scopinaro F, et al. Portable gamma camera for clinical use in Nuclear Medicine. IEEE NSS MIC 1997; 2: 1170-4.
9. Wojcik R, Majewski S, Steinbach D, et al. High spatial resolution gamma imaging detector based on 5" Diameter 3292 Hamamatsu PSPMT. IEEE Transaction on Nuclear Science, 45(3): 487-91, June 1998.

10. Scopinaro F, Pani R, De Vincentis G, et al. Eur J Nucl Med 1999; 26: 1279-88.
11. Scopinaro F. Role and perspectives of Scintimammography. First International Symposium "Functional Breast Imaging with advanced Detectors, Roma, aprile 2001 (in press).
12. Paganelli G. Mammary Lymphoscintigraphy. First International Symposium on Functional Breast Imaging with Advanced Detectors. Roma, aprile 2001 (in press).
13. Garibaldi F, Cisbani E, Cusanno F, et al. NIMA; 2001, 471(1-2): 222-8.
14. Garibaldi F, Cusanno F, Urcioli GM, et al. Imaging Properties Evaluation of Compact PSPMTs for Discrete Gamma Cameras Application. IEEE 2000- Lione, ottobre 2000.

15. Walenta A. Link Between experimental particle physics techniques and medical imaging. First International Symposium on Functional Breast Imaging with Advanced Detectors. Roma, aprile 2001 (in press).
16. Del Guerra A, De Salvo R, Garibaldi F, et al. Prospects for an HPD based Gamma-Ray Imaging Detector for medical Application. Proceedings of the International Conference New Detectors. Erice, novembre 1997. p. 97.
17. Moses W, Holland SE, et al. Pin Photodiode arrays for scintillator readout. First International Symposium on Functional Breast Imaging with Advanced Detectors. Roma, aprile 2001 (in press).
18. Fiorini C, Longoni A. Gamma Ray Imaging detectors based on silicon drift detectors arrays coupled to a single scintillator. First International Symposium on Functional Breast Imaging with Advanced Detectors. Roma, aprile 2001 (in press).
19. Knoll G. Prospects for Compton Imaging using 3D volumetric spectrometers. First International Symposium on Functional Breast Imaging with Advanced Detectors. Roma, aprile 2001 (in press).
20. Tavernier S. (comunicazione personale).
21. Divoli A, Erlandsson K, Flower MA, et al. Volume Imaging with a novel positron camera (PETRRRA). International Conference on Imaging Technologies in Biomedical Sciences. Milos, maggio 2001.
22. Garibaldi F, Cisbani E, Colilli S, et al. Hadron Identification at Jefferson Lab Hall A. Proceedings of the International Conference on New Detectors. Erice, novembre 1997. p. 452.
23. Parker SL et al. CA Cancer J Clin 1997; 47: 5-27.

In brief

Development of advanced detector for functional breast imaging

Breast cancer is a major health problem for women. To reduce mortality due to this disease, screening of asymptomatic women has been advocated to allow for diagnosis in an early stage. Early diagnosis allows good survival chances for woman. The most widely used technique to detect early cancers is the mammography. This technique is very sensitive but not specific. So biopsies are used normally to distinguish malignant cases. Most part of biopsies are negative, most mammography-directed surgical lesions are benign. Therefore complementary diagnosis methods have to be used. Among them, the scintigraphy has a central role. Standard gamma camera shows to be able to distinguish malignant lesions, but they have not enough sensitivity for small lesions. Dedicated gamma cameras shows to be able to greatly increase the sensitivity for small lesions. Novel technologies are needed for these new detectors. Many of these new technologies arise as spin-offs from the investments in basic research a specifically in experimental nuclear sciences.



L'ALLONTANAMENTO DALLA FREQUENZA SCOLASTICA COME MISURA DI CONTROLLO DELLE MALATTIE INFETTIVE. REVISIONE DELL'EVIDENZA

L'allontanamento da scuola dei bambini affetti da malattie infettive è una misura preventiva che mira a diminuire il numero di casi secondari nella collettività; nelle scuole, infatti, bambini e ragazzi trascorrono molte ore a stretto contatto fisico, favorendo la trasmissione degli agenti infettivi.

A livello internazionale esistono numerose linee guida sui periodi di allontanamento scolastico (1, 2); in Italia le raccomandazioni in tema di isolamento dei pazienti con malattie infettive, inclusi i bambini che frequentano la scuola, sono contenute nella Circolare del Ministero della Sanità "Misure di profilassi per esigenze di sanità pubblica", n. 4 del 13 marzo 1998.

Il periodo di allontanamento scolastico varia da malattia a malattia e dipende soprattutto dalla durata della contagiosità; tuttavia, molte malattie infettive sono trasmissibili da persona a persona già prima dell'inizio dei sintomi clinici e l'efficacia dell'allontanamento è quindi spesso oggetto di discussione. Al di là del necessario periodo di cure a casa, infatti, la mancata frequenza scolastica può comportare numerosi problemi sia al bambino che alla sua famiglia, soprattutto in una società in cui sempre più di frequente entrambi i genitori lavorano, o un solo genitore si prende cura dei figli.

Un articolo recentemente pubblicato ha verificato le evidenze disponibili sul periodo di incubazione, la durata della contagiosità e l'efficacia dell'esclusione da scuola

per 41 malattie infettive, selezionate perché frequenti o potenzialmente gravi in bambini in età scolare (3). Per ogni infezione è stata effettuata una revisione sistematica della letteratura pubblicata tra il 1966 e il 1998. La qualità delle informazioni disponibili è stata elencata secondo quattro livelli progressivi di evidenza; in base alla qualità delle informazioni raccolte sono state raccomandate politiche di esclusione scolastica categorizzate in tre livelli decrescenti di validità, da A a C (Tabella 1).

Sono stati valutati oltre 3 000 articoli, di questi circa il 20% hanno fornito informazioni utili. Su 41 infezioni considerate, è stato possibile effettuare raccomandazioni di grado A solo per tre malattie: varicella, malattia di Lyme e tubercolosi. Per 17 malattie è stata effettuata una raccomandazione di grado B e per 21 una raccomandazione di grado C. In generale, i

risultati di questo studio hanno evidenziato una buona corrispondenza tra le evidenze fornite dalla revisione della letteratura e quanto comunemente riportato sui testi di malattie infettive. Non potendo in questa sede riportare le raccomandazioni per tutte le malattie prese in esame, abbiamo identificato un sottogruppo di 11 condizioni particolarmente comuni o rilevanti in Italia. Per queste malattie abbiamo confrontato le raccomandazioni basate sull'evidenza pubblicate nel suddetto articolo (3) con le raccomandazioni italiane e statunitensi. I risultati sono riportati in Tabella 2.

Come si vede le raccomandazioni sono simili tra loro, tuttavia quelle basate sull'evidenza forniscono alcuni spunti che meritano di essere discussi. In particolare, gli Autori ritengono che 5 giorni di allontanamento siano sufficienti anche per rosolia e parotite, mentre per l'epatite A non viene racco-

Tabella 1 - Livello di evidenza e grado di raccomandazione per l'esclusione dalla frequenza scolastica in corso di malattia infettiva

Livello di evidenza	Fonte dei dati
I	Revisione sistematica, meta-analisi o studi epidemiologici ben disegnati o sperimentali con > 50 partecipanti
II	Studi epidemiologici ben disegnati o sperimentali con 5-50 partecipanti
III	Descrizione di casi con < 5 partecipanti, o studi di maggiori dimensioni di qualità non elevata
IV	Opinioni o esperienze cliniche di esperti (non sostenute da dati pubblicati)
Grado di raccomandazione	Definizione
A	Tratto da evidenze di livello I
B	Tratto da evidenze di livello II sul periodo di contagiosità e/o l'efficacia dell'esclusione scolastica, oppure da evidenze di livello I-II sulla durata dell'escrezione del germe e/o dell'intervallo tra casi primari e secondari
C	Tratto da evidenze di livello III o IV su periodo di contagiosità, efficacia dell'esclusione scolastica, durata dell'escrezione e/o dell'intervallo tra casi primari e secondari

Marta Luisa Ciofi degli Atti (Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica, ISS)

Tabella 2 - Raccomandazioni sui periodi di esclusione dalla frequenza scolastica in corso di malattie infettive

Malattia	Raccomandazione basata sull'evidenza ^a (grado di raccomandazione)	Raccomandazione CDC ^b	Raccomandazione Ministero della Sanità ^c
Varicella	5 giorni dall'esordio dell'esantema (A)	5 giorni dall'esordio dell'esantema	5 giorni dall'esordio dell'esantema
Morbillo	5 giorni dall'esordio dell'esantema (B)	5 giorni dall'esordio dell'esantema	5 giorni dall'esordio dell'esantema
Rosolia	5 giorni dall'esordio dell'esantema (B)	6 giorni dall'esordio dell'esantema	7 giorni dall'esordio dell'esantema
Parotite	5 giorni dall'esordio (B)	9 giorni dall'esordio	9 giorni dall'esordio
Pertosse	5 giorni dall'inizio del trattamento antibiotico 3 settimane in assenza di trattamento (B)	5 giorni dall'inizio del trattamento antibiotico 3 settimane in assenza di trattamento (B)	5 giorni dall'inizio del trattamento antibiotico
Epatite A	Bambini < 5 anni: 5 giorni Bambini > 5 anni: nessuna restrizione (B)	Una settimana dall'esordio	Nessuna restrizione, precauzioni enteriche per 15 giorni dall'esordio dell'ittero
Mononucleosi infettiva	Nessuna restrizione (B)	Nessuna restrizione	Non riportato
Faringite streptococcica	Nessuna restrizione (B)	24 ore dall'inizio del trattamento antibiotico	Non riportato
Scarlattina	5 giorni dall'inizio del trattamento antibiotico (B)	Non riportato	48 ore dall'inizio del trattamento antibiotico
Pediculosi del capo	Nessuna restrizione (C)	24 ore dall'inizio del trattamento	Fino all'avvio del trattamento certificato dal medico curante
Salmonellosi	< 5 anni: almeno un campione fecale negativo > 5 anni: almeno 24 ore dall'ultimo episodio di diarrea (C)	Nessuna restrizione	Nessuna restrizione

(a) cfr. riferimento bibliografico 3

(b) cfr. riferimento bibliografico 2

(c) cfr. Circolare Ministero della Sanità n. 4 del 13 marzo 1998

mandata l'esclusione da scuola nei bambini > 5 anni, visto che la contagiosità è massima prima della comparsa dei sintomi e che nei bambini spesso la malattia è asintomatica. L'allontanamento è invece raccomandato per i bambini più piccoli, che rappresentano una frequente fonte di infezione per gli adulti suscettibili. L'esclusione da scuola non viene raccomandata neanche in caso di mononucleosi infettiva e faringite streptococcica. Al contrario, per la scarlattina il periodo di esclusione raccomandato è maggiore rispetto a quello italiano. Infine si vuole segnalare come per alcune infezioni molto comuni, come la pediculosi del capo e le enteriti da *Salmonella*, i dati a disposizione siano scarsi, tali da permettere solo raccomandazioni di grado C.

La revisione sistematica della letteratura è uno strumento molto importante per valutare l'evi-

denza scientifica circa l'efficacia di misure preventive e terapeutiche, che ha consentito negli ultimi anni di migliorare in molti campi la pratica clinica. L'allontanamento scolastico spesso è raccomandato più per tradizione che per comprovata efficacia dell'intervento, quindi la revisione delle evidenze disponibili è fondamentale, sia per aggiornare le raccomandazioni in uso che per identificare aree di scarsa conoscenza in cui è necessario condurre ulteriori ricerche.

Riferimenti bibliografici

1. Guidance for infection control in schools. CDR Weekly 1999; 9: 269.
2. Hale CM, Polder JA. The ABCs of safe and healthy child care: a handbook for child care providers. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention; 1996.
3. Richardson M, Elliman D, Maguire H, et al. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 380-91.

Studi dal territorio

LA SORVEGLIANZA DELLE INFEZIONI DA SALMONELLA NEL 2000: IL SISTEMA ENTER-NET ITALIA

Le infezioni da *Salmonella* in Italia provocano circa 12 000 casi/anno e rappresentano un importante problema di sanità pubblica sia per l'elevata morbosità, sia per il peso economico che esse comportano (1). Per controllare la loro elevata capacità di diffusione, anche oltre i confini delle singole nazioni, è attivo un sistema di sorveglianza denominato ENTER-NET che comprende al momento 23 Paesi europei e 3 Paesi non europei. I microbiologi dei la-

boratori di riferimento e gli epidemiologi responsabili delle attività di sanità pubblica a livello nazionale sono i protagonisti di questo network.

Dal 1997 è attivo a livello nazionale il sistema ENTER-NET Italia, basato su una rete di laboratori di microbiologia attualmente costituita da 29 laboratori di riferimento (2).

L'intera rete è coordinata dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS) che affierisce al centro di coordinamento europeo, presso il Public Health Laboratory Service (PHLS) Communicable Disease di Londra.

Gli obiettivi primari sono la sorveglianza delle infezioni da *Salmonella*, da *Escherichia coli* O157 e altri *E. coli* produttori di verocitotossina (VTEC), di infezioni sostenute da altri batteri enteropatogeni e il monitoraggio dell'antibioticoresistenza in queste specie batteriche.

Lo scopo è confrontare l'epidemiologia delle malattie trasmesse attraverso gli alimenti in Paesi diversi e di riconoscere tempestivamente episodi epidemici a livello nazionale e/o internazionale, basandosi sulla tipizzazione dei ceppi batterici isolati e sul rapido assemblaggio dei dati in un database comune (3).

I laboratori coinvolti effettuano gli isolamenti di *Salmonella*, *E. coli* O157 o altri batteri enteropatogeni, da fonte umana e non umana e raccolgono in un'apposita scheda di notifica le informazioni clinico-epidemiologiche, microbiologiche e di sensibilità agli antibiotici relative al ceppo isolato. Tali dati devono essere inviati all'ISS ogni 30 giorni in modo da poter essere tempestivamente analizzati.

L'ISS compie un'analisi dei dati rilevando eventuali incrementi inusuali nello spazio e nel tempo di particolari sierotipi di *Salmonella* e valutando i trend nazionali e regionali degli isolati notificati. L'ISS trasmette periodicamente i dati al PHLS di Londra e provvede al feed-back delle informazioni ai laboratori partecipanti attraverso messaggi di allerta, report periodici e il sito Internet (www.iss.it/laboratori/leb/enternet/enternetalia.htm).

Nel 2000 la sorveglianza delle infezioni da *Salmonella* ha coinvolto complessivamente 19 laboratori di riferimento e numerosi laboratori periferici del Servizio Sanitario Nazionale. Il numero totale degli isolamenti è stato di 10 864, di cui il 54,9% da fonte umana, il 10,2% da animali e il 34,2% da alimenti e dall'ambiente. Si è riscontrato un aumento quasi doppio di isolamenti non umani rispetto al 1999, mentre la percentuale degli isolamenti provenienti da fonte non nota è diminuita dall'1,5% del 1999 allo 0,7% del 2000.

La distribuzione delle notifiche di *Salmonella* non è stata uniforme: la maggior parte degli isolamenti proveniva dalle regioni del nord Italia (71,1%) e si è evidenziato un addensamento stagionale tipico delle patologie gastroenteriche, con valori massimi nel periodo estivo e inizio-autunnale (Figura).

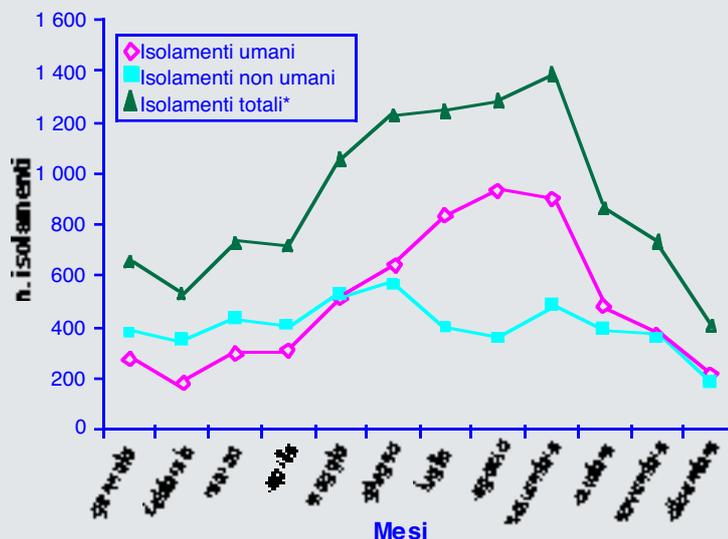
S. typhimurium e *S. enteritidis* sono stati gli isolati più frequenti in Italia da fonte umana e non umana (Tabella).

Complessivamente, *S. enteritidis* è stato il sierotipo più frequentemente isolato dall'uomo, mentre *S. typhimurium* si confermava il sierotipo più ubiquitario poiché ampiamente diffuso nell'uomo (31,0%), negli animali (24,8%), negli alimenti (23,8%), e nell'ambiente (15,9%).

Anche *S. Derby*, *S. Bredeney* e *S. Blockley* avevano una distribuzione ubiquitaria. Sembra invece che altri sierotipi abbiano occupato "nicchie ecologiche" con specifici serbatoi di infezione e diverse capacità di contaminare l'ambiente e gli alimenti.

Durante il 2000, ENTER-NET Italia ha raccolto informazioni sui sierotipi di *Salmonella* circolanti sul territorio nazionale, consentendo di descrivere trend stagionali e di comparare queste informazioni con le situazioni in altri Paesi.

Ha inoltre fornito indicazioni di carattere ecologico confrontando dati ottenuti da diverse origini (infezioni umane, controlli su alimenti, animali e ambiente). Nel corso dell'anno sono stati raccolti



(*) Gli isolamenti totali sono comprensivi anche degli isolamenti da fonte non nota

Figura - Distribuzione mensile degli isolamenti di *Salmonella* per numero totale e fonte di isolamento (2000)

Simona Gorietti, Tiziana Pichiorri, Giuliano Siepi, Alberto Eugenio Tozzi (Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica, ISS), **Luca Busani, a nome del Gruppo ENTER-NET Italia: Alfredo Caprioli** (Laboratorio di Medicina Veterinaria, ISS), **Ida Luzzi** (Laboratorio di Batteriologia e Micologia Medica, ISS) e i referenti dei laboratori di microbiologia del sistema di sorveglianza

Tabella - Distribuzione dei primi 10 sierotipi di *Salmonella* isolati sul territorio nazionale distinti per fonte di isolamento (2000)

Sierotipi	Uomo		Animali		Alimenti/Ambiente*		Non noto		Totale	
	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%
<i>Typhimurium</i>	1 848	31,0	274	24,8	716	19,2	8	11,0	2 846	26,2
<i>Enteritidis</i>	2 459	41,2	50	4,5	241	6,5	7	9,6	2 757	25,4
<i>Infantis</i>	434	7,3	19	1,7	436	11,7	15	20,5	904	8,3
<i>Derby</i>	113	1,9	45	4,1	331	8,9	4	5,5	493	4,5
<i>Livingstone</i>	38	0,6	212	19,2	175	4,7	1	1,4	426	3,9
<i>Bredeney</i>	72	1,2	39	3,5	129	3,5	4	5,5	244	2,2
<i>Blockley</i>	61	1,0	42	3,8	99	2,7	4	5,5	206	1,9
<i>Anatum</i>	23	0,4	22	2,0	125	3,4	3	4,1	173	1,6
<i>Brandenburg</i>	102	1,7	5	0,5	54	1,5	1	1,4	162	1,5
<i>London</i>	31	0,5	10	0,9	111	3,0	0	0,0	152	1,4
Altri	785	13,2	387	35,0	1 303	35,0	26	35,6	2 501	23,0
Totale	5 966	100,0	1 105	100,0	3 720	100,0	73	100,0	10 864	100,0

(*) Isolamenti di *Salmonella* provenienti da alimenti e da fonte ambientale

dati su altri patogeni enterici, quali *Campylobacter* spp e VTEC. Tuttavia, riguardo agli scopi per cui è stato attivato, questo sistema presenta ancora dei limiti: non fornisce dati relativi all'incidenza delle infezioni e non è in grado di rilevare tempestivamente epidemie a causa della difficoltà nella raccolta e nel flusso dei dati, anche se i messaggi di allerta inviati durante situazioni "anomale" sensibilizzano i laboratori delle rete e consentono di definire l'entità di eventuali episodi epidemici.

Recentemente si è svolto presso l'Istituto Superiore di Sanità un workshop, a cui hanno partecipato tutti i protagonisti della rete ENTER-NET Italia, durante il quale sono stati esaminati i punti critici del sistema e sono stati pianificati gli interventi da attuare in futuro, necessari a migliorare le attività di sorveglianza.

ENTER-NET Italia rappresenta comunque un esempio concreto dell'importanza che un sistema di sorveglianza nazionale può avere come parte integrante di un programma europeo.

Riferimenti bibliografici

1. Demicheli V, et al. MECOSAN 1994; 11: 8-15.
2. Tozzi AE, Gorietti S, Pichiorri T, et al. Microbiol Medica 2001; 16(1): 114-7.
3. Fisher IST, on behalf of the Enter-net participants. Eurosurveillance 1999; 4(5): 52-5.

In breve

WWW.EPICENTRO.ISS.IT

L'ISS, tramite il Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica, ha recentemente aperto il portale Epicentro per favorire l'accesso all'informazione epidemiologica da parte di ASL e regioni al fine di consentire la condivisione di risorse.

Epicentro è uno strumento indirizzato a persone che lavorano in servizi di prevenzione, direzioni sanitarie, assessorati alla sanità, agenzie regionali, e osservatori epidemiologici. È progettato per favorire l'accesso a:

- Informazioni sulle strutture di epidemiologia e di sanità pubblica italiane che operano a livello nazionale e regionale: cosa fanno, come mettersi in contatto e quali documenti o informazioni producono
- Banche dati dinamiche, interrogabili online riguardanti, ad esempio, popolazione, ospedalizzazioni, cause di morte, malattie infettive, ecc. Le banche dati possono essere regionali, nazionali e internazionali
- Bollettino Epidemiologico Nazionale
- Documentazione scientifica: riviste scientifiche disponibili in Internet e banche dati di letteratura medica

- Linee guida nazionali e internazionali tramite il collegamento al sito del Programma Nazionale Linee Guida
- Varie tematiche riguardanti la salute pubblica quali ad esempio: problemi sanitari del Paese, documenti, legislazione, progetti e iniziative dell'Istituto Superiore di Sanità e di altre istituzioni italiane, link importanti, progetti di sorveglianza, campagne informative, immagini, depliant informativi. La lista di argomenti trattati andrà ad accrescersi nei prossimi mesi
- Programmi informatici gratuiti per l'epidemiologia, come Epiinfo
- Formazione online contenente programmi di insegnamento a distanza dell'epidemiologia sul web
- Link con le istituzioni sanitarie nazionali e internazionali
- La lavagna, una componente della home page aggiornata ogni settimana e contenente problemi di salute attuali, novità nel campo della ricerca epidemiologica, corsi di formazione e altro ancora.

**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

Identificazione presuntiva di *Bacillus anthracis*

Protocollo diagnostico per i laboratori di microbiologia

Questo protocollo è mirato a guidare i laboratori di microbiologia di base nella diagnosi di *Bacillus anthracis*, soprattutto nell'ipotesi di una immissione volontaria di spore nell'ambiente per atto bellico o terroristico. Il suo contenuto è in linea con i protocolli internazionali.

INTRODUZIONE

Il carbonchio (o antrace) è una malattia zoonotica causata da *B. anthracis*, un batterio sporigeno Gram-positivo (Figura 1). I principali fattori di virulenza di questo batterio sono rappresentati dalla capsula e dalle tossine, codificate da due plasmidi. La malattia naturale colpisce gli erbivori, sia animali da allevamento (pecore, capre mucche, ecc.), che specie selvatiche, soprattutto nei Paesi in via di sviluppo dove questa malattia è più frequente. L'infezione avviene attraverso l'ingestione di spore presenti nel terreno o nell'acqua contaminata da carcasse di animali infetti. Le spore di *B. anthracis* possono rimanere vitali nel terreno per molti anni (Figura 2).

Infezione umana da *B. anthracis*

Vi sono tre forme di carbonchio nell'uomo, a seconda della via di trasmissione. La forma più comune è il carbonchio cutaneo, che

si può contrarre in seguito al contatto con batteri o spore, ad esempio, durante la lavorazione di prodotti animali contaminati (pelli, lane). Il batterio o le spore penetrano nella cute attraverso un taglio o un'abrasione, ma non possono penetrare nella cute integra. La malattia è caratterizzata dalla tipica pustola carbonchiosa, un nodulo con area centrale necrotica.

Il carbonchio gastrointestinale è dovuto al consumo di carne di animali infetti ed è caratterizzato da un'infiammazione acuta del tratto intestinale. È stata anche descritta una forma, peraltro assai rara, di carbonchio orofaringeo. La forma inalatoria (o polmonare) può conseguire all'inalazione di spore presenti in prodotti animali contaminati come la lana (malattia dei cardatori di lana). La mortalità di questa forma è estremamente elevata.

La trasmissione da uomo a uomo non è riportata.

Il carbonchio è una malattia zoonotica causata dal batterio *Bacillus anthracis*

L'uso terroristico di *B. anthracis* consiste nel rilascio di spore nell'ambiente sotto forma di aerosol

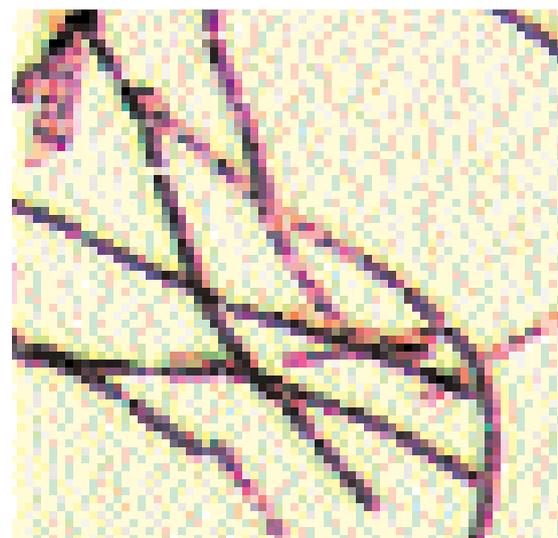


Figura 1 - Colorazione di Gram di *B. anthracis* con spore, ingrandimento 1 000 x

Il carbonchio è presente in Italia, anche se la malattia è divenuta rara. Si stima che ogni anno vi siano da 20 a 30 focolai di carbonchio animale, comprendenti non più di 50 animali in totale, e da 5 a 10 casi di carbonchio cutaneo in genere in soggetti professionalmente esposti (veterinari, allevatori, altri addetti del settore zootecnico).

Rilascio intenzionale di *B. anthracis*

L'uso bellico o terroristico di *B. anthracis* consiste nel rilascio di spore nell'ambiente, sotto forma di aerosol o frammiste a polveri. Le spore devono essere altamente disperse in particelle di 1-5 μm per raggiungere efficacemente gli alveoli polmonari. La dose che causa malattia polmonare nel 50% dei soggetti esposti (ID_{50}) è elevata, ed è stata stimata essere di 10 000-30 000 spore. Il periodo di incubazione può variare da 1 gior-

Antonio Cassone, Ida Luzzi, Annalisa Pantosti, Alessandra Carattoli e Alessandra Ciervo

Laboratorio di Batteriologia e Micologia Medica, ISS

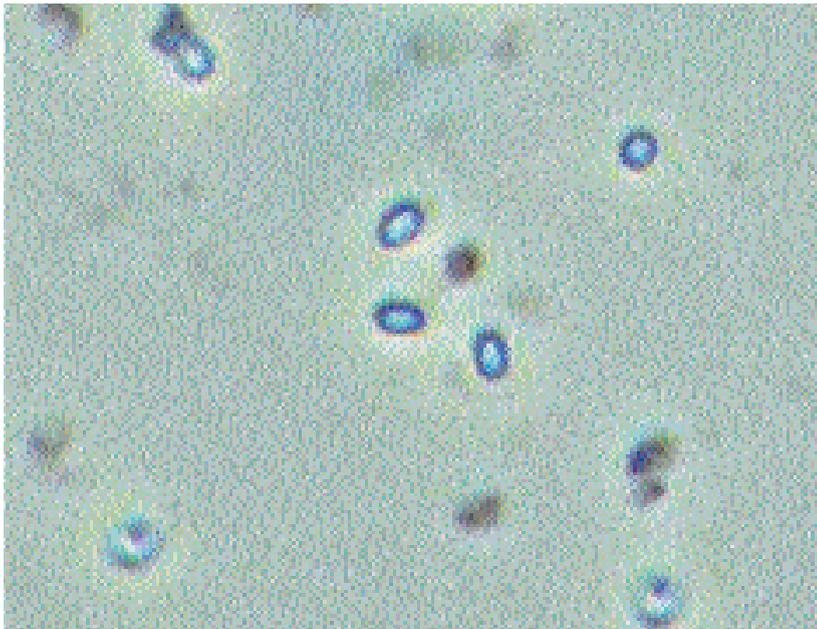


Figura 2 - Spore di *Bacillus* spp che appaiono rifrangenti all'osservazione microscopica a contrasto di fase

no a 8 settimane (in media 5 giorni). Poiché la dose infettante per contatto in presenza di una lesione della cute è molto bassa, la manipolazione di polveri in cui siano presenti poche spore può provocare carbonchio cutaneo. Il periodo di incubazione della forma cutanea è di 1-7 giorni.

Terapia e profilassi

La maggior parte dei ceppi di *B. anthracis* è sensibile a vari antibiotici. Ciprofloxacina o doxiciclina sono generalmente raccomandate per il trattamento del carbonchio, perché si sono dimostrate efficaci nel trattamento di animali di laboratorio con antrace polmonare sperimentale.

Per essere efficace il trattamento antibiotico deve essere iniziato prima della fase conclamata della malattia.

La profilassi degli individui esposti si attua con ciprofloxacina o doxiciclina per 60 giorni. In Italia non è disponibile un vaccino per uso umano. Negli Stati Uniti, invece, è disponibile un vaccino acellulare, ottenuto da filtrati di coltura batterica. La vaccinazione è autorizzata solo per il personale militare e per categorie di lavoratori a rischio, non per la vaccinazione di massa.

PROCEDURE DI LABORATORIO PER L'IDENTIFICAZIONE DI *B. ANTHRACIS*

a. Ruolo dei laboratori di microbiologia clinica

Il ruolo dei laboratori di microbiologia clinica consiste essenzialmente nell'effettuare una diagnosi presuntiva. I laboratori debbono essere in grado di escludere che si sia in presenza di *B. anthracis*. Se invece la diagnosi presuntiva di laboratorio non può escludere la possibilità che si tratti di *B. anthracis*, il campione e/o le colture devono essere inviate a un laboratorio di riferimento, che posseda aree di lavoro corrispondenti al terzo livello di contenimento (P3), per la diagnosi definitiva.

b. Considerazioni sulla biosicurezza

B. anthracis non è contagioso da persona a persona e la suscettibilità umana all'infezione non è alta. L'infezione cutanea avviene solo at-

traverso soluzioni di continuo della cute e la forma polmonare necessita di una elevata carica di spore di idonee dimensioni, per cui il rischio di trasmissione in laboratorio è praticamente nullo. Nel caso di campioni potenzialmente infetti è necessario adottare misure corrispondenti almeno a quelle del secondo livello di contenimento. È raccomandato l'utilizzo di una cappa a flusso di classe 2 con filtri HEPA. Gli operatori devono indossare indumenti di protezioni personale (camici monouso, guanti di lattice, mascherine). Sono raccomandati anche occhiali o schermi di protezione. Le procedure devono essere eseguite da microbiologi o tecnici esperti. Nel caso si giunga a una identificazione presuntiva della presenza di *B. anthracis*, è sconsigliato allestire ulteriori procedure identificative. Il campione e/o la coltura devono essere inviati a un laboratorio di riferimento per la diagnosi definitiva.

c. Decontaminazione e smaltimento dei rifiuti

I piani di lavoro e le altre superfici che sono state a contatto con materiali infetti devono essere decontaminate con ipoclorito di sodio allo 0,5% (5 000 ppm). Si raccomanda di utilizzare soluzioni di ipoclorito a uso ospedaliero e non domestico in quanto la concentrazione deve essere certa. Tutti gli altri materiali devono essere autoclavati seguendo le procedure per i materiali infetti in vigore nel laboratorio.

d. Campioni clinici da esaminare

- *Pazienti con sospetta esposizione a spore di antrace*

I tamponi nasali vanno prelevati usando un tampone inumidito in

I laboratori di microbiologia clinica effettuano una diagnosi presuntiva

fisiologica o brodo. È preferibile non usare terreno di trasporto in quanto in questo modo si previene la crescita di altre specie batteriche, mentre le spore restano vitali, soprattutto se l'esame colturale non viene effettuato in tempi brevi. La negatività del tampone nasale non esclude l'esposizione. L'utilità del tampone nasale deve essere vista all'interno di un'indagine epidemiologica per valutare l'entità e la diffusione di una possibile esposizione. Non ha utilità pratica per il singolo paziente, in quanto nessuna decisione profilattica può essere presa solo sulla base del risultato dell'esame colturale del tampone nasale.

- *Pazienti con malattia acuta*

Possono essere esaminati sangue, altri fluidi biologici (liquor, espettorato nel caso della forma polmonare, o feci nel caso della forma gastroenterica) e tamponi da pustole cutanee. Nella forma polmonare le colture si positivizzano solo nelle fasi conclamate della malattia. L'emocoltura è più frequentemente positiva che non l'espettorato: la forma polmonare di antrace è primariamente una mediastinite, quindi è possibile che i batteri non siano riscontrabili nell'espettorato fino alla fase terminale. Il trattamento antibiotico può rendere negative le colture.

- *Post mortem*

In caso di diagnosi dubbia, può essere utile ottenere campioni *post mortem*: sangue (in caso di carbonchio non vi è coagulazione del sangue) tamponi di essudati. Nel sospetto di morte per carbonchio non è peraltro consigliabile eseguire esame autoptico per il rischio di contaminazione ambientale.

e. Esame diretto da campioni clinici

È possibile, soprattutto nelle fasi conclamate di malattia, che siano presenti sufficienti bacilli da essere visualizzati in un esame diretto del campione (sangue, liquor, ecc.). Uno striscio del materiale in

esame (fissato per 1 min con etanolo assoluto oppure 10 min con metanolo) può essere colorato con il Gram o con il Giemsa e osservato al microscopio in immersione. La presenza al Gram di grossi bacilli Gram-positivi (1-1,5 x 2-8

µm), con estremità squadrate e in corte catene di 2-4 cellule suggerisce la presenza di *B. anthracis*. La colorazione di Giemsa può mettere in evidenza la presenza di capsula. Nel liquor la presenza di capsula può essere messa in evidenza mediante colorazione di contrasto con inchiostro di china. La presenza di grossi bacilli Gram-positivi capsulati in un fluido biologico è fortemente indicativa della presenza di *B. anthracis*. Le spore non sono presenti nei campioni clinici a

I campioni clinici da esaminare possono essere: tamponi nasali, sangue e altri fluidi biologici, tamponi da pustole cutanee

meno che non vengano esposti all'aria atmosferica. Infatti i livelli di CO₂ presenti nel corpo umano sono sufficienti a inibire la sporulazione.

La colorazione di M'Fadyean (blu di metilene policromatico) (Figura 3) ha lo scopo di mettere in evidenza la capsula, ma non è di facile reperimento o preparazione e può essere sostituita dal Giemsa.

f. Esame colturale

B. anthracis cresce rapidamente sui comuni terreni colturali. È consigliabile allestire una coltura su Agar Sangue di montone (AS), perché su questo terreno è possibile mettere in evidenza alcune caratteristiche distintive di *B. anthracis*. La piastra va incubata a 35°-37 °C in un termostato ad aria per 18-24 ore. È utile allestire in contemporanea colture su altri tipi di terreni secondo le normali procedure vigenti nel laboratorio per i diversi tipi di campioni clinici. Per le emocolture sono sufficienti i terreni usati normalmente nel laboratorio. *B. anthracis* può rendere torbida una emocoltura in 8 ore, pertanto si può eseguire subito uno striscio colorato col Gram direttamente dalla brodocoltura. Per i tamponi nasali è sufficiente una semina diretta su piastre di

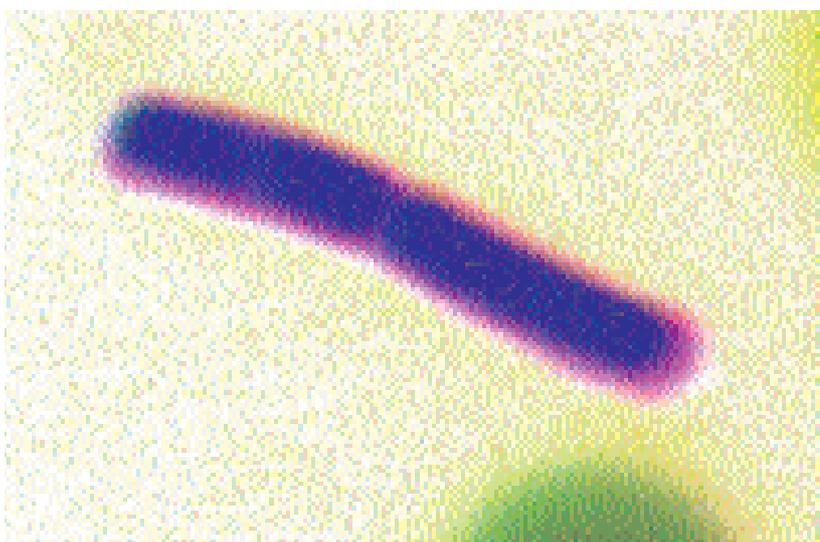


Figura 3 - Visualizzazione della capsula di *B. anthracis* mediante colorazione di M'Fadyean

AS. Per rendere più facile la rilevazione di *B. anthracis* può essere utilizzato, parallelamente alla semina diretta, un trattamento termico al fine di eliminare la flora batterica commensale. In questo caso il tampone va stemperato in 1 ml circa di diluente (soluzione fisiologica o brodo). La sospensione può essere sottoposta a shock termico in bagnomaria a 65 °C per 30 min. Dopo il trattamento possono essere seminate una o più piastre di AS con 0,1-0,2 ml della sospensione.

g. Caratteristiche colturali

Dopo un'incubazione di 15-24 ore a 35-37 °C, le colonie isolate di *B. anthracis* hanno un diametro di 2-5 µm, sono biancastre, rotonde o irregolari, piane o leggermente convesse, hanno margini frastagliati e somigliano a vetro smerigliato (Figura 4). A una attenta osservazione si possono notare delle proiezioni a forma di virgola che protrudono dal bordo della colonia, producendo il tipico aspetto a *caput Medusae*.

Le colonie di *B. anthracis* non sono emolitiche, a differenza di quelle di altre specie simili di *Bacillus*, quali *B. cereus* e *B. thuringiensis*, che producono su AS beta-emolisi (emolisi completa) (Figura 5). Le colonie cresciute su AS di solito hanno una consistenza notevole. Se raccolte con un'ansa sono appiccicose e filanti.

La rapidità di crescita di *B. anthracis* può essere sfruttata per isolare il microrganismo da una coltura mista, dato che è possibile ottenere colonie isolate in 12-15 ore. Uno striscio colorato col Gram va preparato da colonie con morfologia sospetta: i batteri cresciuti su AS in aria non producono capsula e appaiono come lunghe catene di bacilli Gram-positivi. Sono invece visibili spore, più o meno numerose, terminali o subterminali, ovali, che non dilatano il corpo batterico.

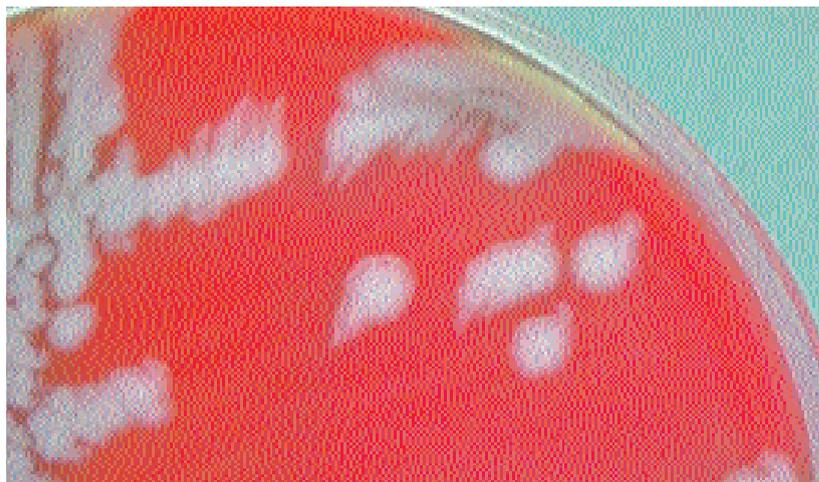


Figura 4 - Morfologia della colonia di *B. anthracis* su Agar Sangue dopo incubazione di 18 ore

h. Test addizionali

All'interno del genere *Bacillus* (bacilli Gram-positivi sporigeni) le specie appartenenti al gruppo *B. cereus*, tra cui *B. anthracis*, producono su AS colonie con aspetto simile. Alcuni test addizionali sono utili per l'identificazione presuntiva di *B. anthracis* (Tabella). Sono però da considerarsi opzionali rispetto agli esami colturali e alle procedure batterioscopiche descritte sopra. Vanno eseguiti solo da un operatore esperto e rispettando le norme per la biosicurezza.

• Saggio per la motilità

B. anthracis non è mobile. Questa caratteristica non è comune tra le specie di *Bacillus* ed è perciò utile nell'identificazione presuntiva di *B. anthracis*. Il test per la motilità può essere eseguito con osservazione diretta al microscopio di una goccia di brodocoltura o di sospensione batterica, oppure mediante crescita in un terreno semisolido incubato per 18-24 ore a 35-37 °C. È opportuno eseguire parallelamente controlli positivi e negativi.

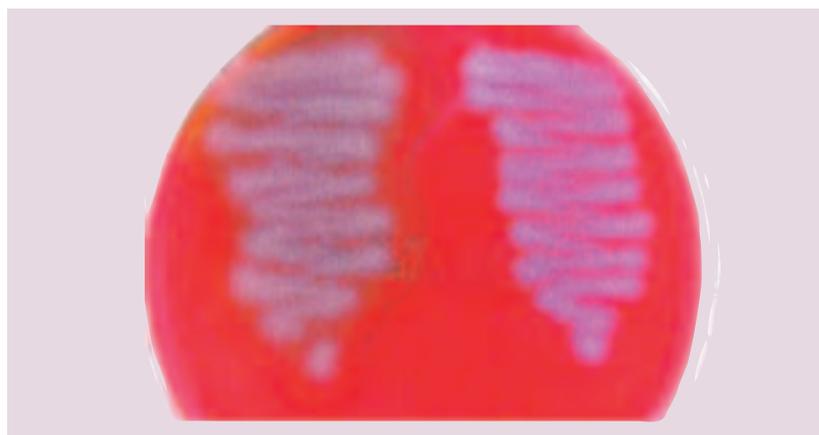


Figura 5 - Caratteristiche colturali di *B. anthracis* (a destra) e *B. cereus* (a sinistra) su Agar Sangue dopo incubazione di 18 ore

Tabella - Differenziazione tra *B. anthracis* e altre specie del gruppo di *B. cereus*

Specie di bacillus	Beta-emolisi	Motilità	Capsula
<i>B. anthracis</i>	-	-	+
<i>B. cereus</i>	+	+	-
<i>B. cereus var. mycoides</i>	-	V*	-
<i>B. thuringiensis</i>	+	+	-

(*) V = variabile

- *Saggio per dimostrare la presenza di capsula*: mentre la capsula è prodotta da *B. anthracis* nell'infezione *in vivo*, non è prodotta nei normali terreni colturali, ma solo in condizioni particolari. La capsula viene prodotta dai ceppi virulenti (esistono nell'ambiente ceppi non virulenti che non producono capsula) su terreni contenenti 0,8% di bicarbonato di sodio o su Agar nutriente in presenza del 5% di CO₂. La capsula può essere messa in evidenza con la colorazione negativa all'inchiostro di china o con colorazione di M'Fadyean.

i. Identificazione definitiva di *B. anthracis*

In caso di identificazione presuntiva di *B. anthracis* da campioni clinici o da coltura si raccomanda di non eseguire altre indagini o procedure, ma di inviare la coltura e/o il campione clinico a un centro di riferimento. La conferma dell'identificazione di *B. anthracis* è effettuata dal centro di riferimento mediante tecniche molecolari (PCR).

j. Schema riassuntivo delle procedure

Lo schema procedurale è riportato in Figura 6.

MODALITÀ DI CONFEZIONAMENTO DEI CAMPIONI PER LA SPEDIZIONE

I campioni devono essere confezionati seguendo le attuali normative per materiali infetti. In particolare bisogna seguire il seguente schema:

- Campione > busta di plastica
 - > 1° contenitore rigido
 - > 2° contenitore rigido
 - > scatola di cartone

Il campione (un contenitore a tenuta ben chiuso) o la piastra di coltura devono essere inseriti in una busta di plastica sigillata al calore o chiusa con nastro adesivo e non con punti metallici. Il campione deve essere quindi posto in

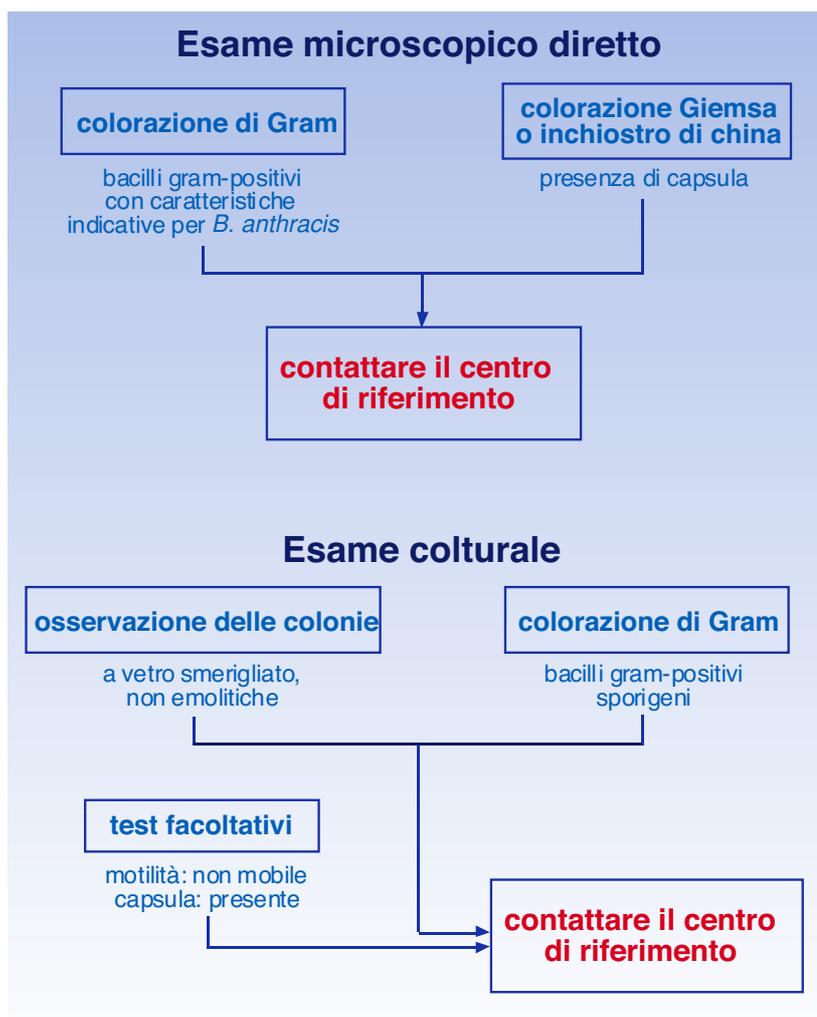


Figura 6 - Schema procedurale per la diagnosi di *B. anthracis*

un contenitore rigido e avvolto in materiale assorbente in quantità tale da poter assorbire completamente una eventuale fuoriuscita di liquido. Questo contenitore va posto in un secondo contenitore rigido capace di resistere agli urti. Per le spedizioni occorre quindi un'ultima scatola esterna di cartone su cui va posta la chiara indi-

cazione di materiale infetto. Per ogni ulteriore dettaglio si consiglia di fare riferimento al documento: WHO/EMC/97.3 "Safe Transport of Infectious Substances", accessibile all'indirizzo: www.who.int/emc/biosafety.html

Maggiori informazioni possono essere recuperate nel sito dell'ISS: www.iss.it

In brief

Presumptive identification of *Bacillus anthracis*

These guidelines are intended for the clinical microbiology laboratory to help in the identification of *Bacillus anthracis* in clinical samples. In the event of a deliberate release of anthrax spores, the most probable and dreadful clinical presentation is the inhalation anthrax. It is important that a diagnosis be made promptly. The clinical microbiology laboratory should be able to carry out simple laboratory procedures and tests in order to rule out the presence of *B. anthracis*. If a presumptive diagnosis of *B. anthracis* is made the laboratory should immediately send the isolate to the reference laboratory for confirmation. Safety and transportation issues are presented in the framework of WHO regulations.

Il convegno del mese

Cell therapy: filling the gap between basic science and clinical trials

Scopo del Workshop internazionale, che si è tenuto nell'aula Pocchiarri dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) dal 15 al 17 di ottobre, è stato di fornire una panoramica generale sugli ultimi progressi nel campo della sperimentazione della terapia cellulare, sulle sue proiezioni di sviluppo e sulla regolamentazione in Italia di questa terapia ancora in fase sperimentale. Si è voluto anche riassumere gli obiettivi raggiunti fino a ora dai primi protocolli di sperimentazione clinica approvati in Italia. Il Congresso è stato articolato in 5 sessioni scientifiche (Immunoterapia, Epiteli, Rigenerazione Ossea-cartilaginea, Emopoiesi e Direzioni Future) e una tavola rotonda sulla regolamentazione.

La terapia cellulare rappresenta l'ultima frontiera terapeutica di un percorso cominciato quasi 40 anni fa per la cura di quelle patologie causate da un mancato funzionamento di un determinato tipo cellulare. Queste malattie possono essere curate con la sostituzione delle cellule malate con altre ottenute da donatori sani o dallo stesso paziente. Si parla più convenzionalmente di trapianto quando le cellule che sostituiranno quelle malate derivano direttamente dal donatore. Si parla, invece, di terapia cellulare in



tutti quei casi in cui le cellule da trapiantare siano state purificate, attivate, amplificate o comunque alterate prima di essere somministrate al paziente. Queste terapie, a differenza dei trapianti di tessuto o di organo propriamente detti e che vengono effettuati per curare patologie molto gravi e che mettono in pericolo la vita del paziente, sono anche dirette a migliorare le condizioni di vita in patologie non termi-

nali ma che possono essere molto debilitanti (quali il trapianto di cornea), o avere costi, non per questo meno importanti, principalmente psicologici, come nel caso del trapianto di pelle per la cura della vitiligine, o sociali, come il trapianto di cellule stromali per abbreviare il tempo necessario per il recupero della completa funzionalità dopo fratture ossee.

Nella sezione di Immunoterapia, coordinata da Filippo Belardelli e Maurizio Cianfriglia, e che ha visto come oratori Giuseppe Pantaleo, Antonio Lanzavecchia, Giorgio Permiani, Akihiro Shimomura e Stefano Santini, si è riassunto il ruolo delle cellule dendritiche nella risposta anticorpale e si è discusso la possibilità di attivare o disattivare, mediante manipolazione *in vitro* delle cellule dendritiche, la risposta dei linfociti verso determinati antigeni.

Nella sezione sugli Epiteli, coordinata da Michele De Luca e Yann Barrandon, Catherine Booth, Graziella Pellegrini, Sandra Papini e gli stessi De Luca e Barrandon hanno discusso il concetto della cellula staminale epiteliale e il suo uso clinico, una volta espansa *in vitro*, per la cura degli ustionati gravi, dei pazienti affetti da vitiligine o da nei deturpanti e per i trapianti di cornea autologhi.

Nella sezione sulla Rigenerazione Osteo-cartilaginea, coordinata da Rodolfo Quarto e da Andrea Fac-

Il Convegno ha presentato gli ultimi sviluppi nella sperimentazione della terapia cellulare

Anna Rita Migliaccio

Laboratorio di Biochimica Clinica,
ISS

chini, Ralph Huss, Ivan Martin, Livia Roseti e lo stesso Rodolfo hanno discusso la possibilità di applicazione di cellule stromali ottenute dal midollo osseo dei pazienti per la cura delle fratture gravi in ortopedia.

Nella sezione sull'Emopoiesi, coordinata da Sergio Amadori e da Giovanni Migliaccio, Willem Fibbe, Jacques Hatzefeld e Rosa Bacchetta hanno discusso la possibilità di applicare l'uso di cellule stromali, di trattamento con TGF- β e di cellule T anergizzate *in vitro* con interleukina-10, al miglioramento di vari aspetti del trapianto di midollo quali la velocità di attecchimento e la prevenzione del rigetto dell'ospite da parte delle cellule trapiantate salvaguardando la loro capacità di reagire contro le cellule tumorali.

Nella sezione sulle Direzioni future, coordinata da Cesare Peschle e Maria Orlando, Giulio Cossu, Mohandas Narla, Wanda Piacibello, Ezio Laconi e lo stesso Peschle hanno discusso la possibilità futura dell'uso di cellule modificate *in vitro* per la cura di malattie del sistema muscolare, sia scheletrico che cardiaco, per la terapia trasfusionale e per la cura di disfunzionalità epatiche gravi.

Negli ultimi due anni sono state sottoposte al Ministero 10 richieste di autorizzazioni da parte di ricercatori italiani che intendono iniziare un protocollo clinico o commercializzare un prodotto per terapia cellulare e sono state effettuate 12 audizioni informative.

Poiché la modalità di queste richieste è molto elaborata e richiede un notevole impegno di tempo e finanziario sia da parte di chi le sottopone che da parte di chi le deve valutare, è stata molto utile la Tavola rotonda, coordinata da Giuliano D'Agnolo e Carlo Pini, sullo stato attuale della regolamentazione in Italia, il cui scopo è stato quello di verificare l'operatività delle linee guida elaborate e applicate fino a ora.



Alcuni partecipanti al Convegno

La regolamentazione italiana e il suo inquadramento nell'ambito delle linee guida sulla terapia cellulare che sta elaborando l'EMA (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products) per la comunità europea è stata descritta da C. Tomino, del Ministero della Salute, e da Marino Massotti, Carlo Pini e Giovanni Migliaccio, dell'ISS. Alcuni dei protocolli per la sperimentazione clinica di terapie cellulari elaborati fino a ora sono stati descritti dai rispettivi proponenti, Roberto Lemoli, dell'Ospedale Sant'Orsola di Bologna, Rosaria Giordano, dell'Istituto di Immunologia dei Trapianti di Milano e Maria Grazia Roncarolo, dell'Ospedale San Raffaele di Milano che hanno anche discusso le difficoltà incontrate nello scrivere le domande di autorizzazione. Inoltre, Francesco Frassoni, dell'Istituto Tumori di Genova, ha discusso quale potrebbe essere l'aiuto che la comunità scientifica inter-

nazionale, rappresentata dalle specifiche organizzazioni scientifiche, potrebbe dare all'elaborazione di linee guida che garantiscano contemporaneamente la salute del paziente e il diritto alla scoperta del ricercatore.

Gli organizzatori del Congresso sono onorati dall'alta qualità degli abstract sottoposti per presentazione al Workshop dai ricercatori italiani, solo alcuni dei quali, per ragioni di tempo, sono stati presentati oralmente. In particolare, si intendono segnalare, per qualità, le comunicazioni presentate da tre giovani ricercatori, Rosa Bacchetta, dell'Istituto Ortopedici Rizzoli di Bologna, Sandra Papini, dell'Istituto di Mutagenesi e differenziazione CNR di Pisa e Stefano Santini, dell'ISS.

Il programma definitivo del Congresso e gli abstract sono stati pubblicati nella serie *ISTISAN Congressi* (n. 74) e sono accessibili on line dal sito dell'Istituto: www.iss.it/publicazioni

In brief

Cell therapy: filling the gap between basic science and clinical trials

The Istituto Superiore di Sanità, in collaboration with Istituto Dermatopatico dell'Immacolata - Roma, Istituto Nazionale Ricerca Cancro-Centro Biotecnologie Avanzate - Genova and University G. D'Annunzio - Chieti, has organized an international workshop (Rome, 15-17 October 2001) to provide an overview of the most recent developments in cell therapy, the future perspectives for these clinical trials and the regulatory issues they involve as well as a progress report on the clinical protocols which have been approved up to now in Italy. The meeting has included 6 scientific sessions (Immunotherapy, Epithelium, Osteo-rigeneration, Hemopoiesis, Future Perspectives and Overview of the National and International Regulations) which have involved lectures from Italian and foreign scientists.

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 sulle modalità di acquisizione delle singole serie sono disponibili sul sito dell'Istituto. Per richieste specifiche scrivere a: pubblicazioni@iss.it

Annali

Annali dell'Istituto Superiore di Sanità
Vol. 37, n. 2 (2001)

Sezione I
Intossicazioni acute
da antiparassitari in Italia:
stato delle conoscenze
e prospettive di indagine
A cura di Laura Settimi

Il termine "antiparassitari" indica un'ampia ed eterogenea categoria di composti, caratterizzati, per definizione, dall'essere biologicamente attivi.

Gli effetti di tipo acuto di questi agenti rappresentano tuttora un rilevante problema sanitario, con particolare riferimento ai paesi in via di sviluppo.

In Italia il fenomeno delle intossicazioni acute da antiparassitari non è stato sino ad ora oggetto di indagini mirate. I dati più recenti disponibili vengono forniti dai centri antiveleni (CAV) che nel 1998 hanno segnalato circa 3500 casi di intossicazioni da antiparassitari presunte o accertate, pari a circa il 5% dell'insieme delle consulenze prestate [...].

Tale carenza informativa risulta particolarmente problematica in considerazione del fatto che l'Italia è tra i paesi che, a livello mondiale, registrano un più elevato consumo di antiparassitari. Infatti, la mancata disponibilità di stime accurate dell'entità del fenomeno e di informazioni in grado di evidenziare le problematiche di maggiore rilievo, pongono un serio limite alla verifica dell'efficacia delle misure adottate a livello nazionale per la prevenzione dei rischi sanitari da antiparassitari.

In tale contesto, il presente contributo si è posto l'obiettivo di fornire una prima disamina dei dati disponibili presso vari centri e servizi, di fornire un aggiornamento su tematiche specifiche, di particolare interesse per la problematica in esame e di presentare il piano di lavoro coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità, in collaborazione con il Ministero della Sanità, per la messa a punto di un sistema di sorveglianza delle intossicazioni acute da antiparassitari, attivo su base nazionale, in grado di identificare priorità di intervento per la prevenzione e di studio per l'approfondimento di tematiche specifiche.

Dalla *Prefazione*
di Laura Settimi

Sezione II

Ricerche e metodologie

On the social responsibility of scientists - *Jon Beckwith*

Gli indirizzi dati da alcuni atti internazionali alla normativa italiana relativa agli aspetti bioetici della ricerca scientifica - *Gabriella Scuderi*

Un algoritmo interattivo su personal computer per il calcolo della contaminazione e delle dosi conseguenti ad un incidente nucleare in Europa - *Eugenio Tabet*

Leucemia infantile ed esposizione a campi magnetici a 50/60 Hz: una rassegna delle evidenze epidemiologiche al 2000 - *Susanna Lagorio e Alberto Salvan*

Optimization of intensity modulated radiation therapy: assessing the complexity of the problem - *Simona Marzi, Maurizio Mattia, Paolo Del Giudice, Barbara Caccia and Marcello Benassi*

Implementation of neuromorphic systems: from discrete components to analog VLSI chips (testing and communication issues) - *Vittorio Dante, Paolo Del Giudice and Maurizio Mattia*

Aedes albopictus in Italia: un problema sanitario sottovalutato - *Roberto Romi*

Aedes albopictus a Roma: monitoraggio nel triennio 1998-2000 - *Marco Di Luca, Luciano Toma, Francesco Severini, Fortunato D'Ancona e Roberto Romi*

Recenti sviluppi nella terapia delle leishmaniosi - *Luigi Gradoni*

I simbionti batterici (Wolbachia) delle filarie: implicazioni per il trattamento e la patologia delle filariosi - *Chiara Bazzocchi, Fabrizio Ceciliani e Norbert Brattig*

L'informazione nella lotta contro l'infezione da HIV e l'AIDS: risultati di un'indagine conoscitiva tra medici di medicina generale, giornalisti e utenti del Telefono Verde AIDS - *Équipe del Progetto "Valutazione della comunicazione sociale nella lotta contro l'infezione da HIV e l'AIDS"*

The DAI prospective study on macrovascular complications in patients with type 2 diabetes. Characteristics of the study population - *The DAI study group*

Identificazione della 4-bromo-2,5-dimetossiamfetamina (DOB) in compresse clandestine sequestrate in Italia - *Carmelo Furnari, Valeria Ottaviano e Felice Rosati*

Sintesi degli studi significativi inerenti la neoformazione di cloruro di vinile monomero in impianti di discarica di rifiuti urbani - *Mirella Bellino, Tiziana Forte e Loredana Musmeci*

I care... do you? Io ci penso... e tu?

**Giornata mondiale per la lotta
contro l'AIDS - 1° dicembre 2001**

I care... do you?
Io ci penso... e tu? è lo slogan proposto quest'anno dall'UNAIDS in occasione del 1° dicembre, giorno in cui tutto il mondo celebra la giornata di lotta contro l'AIDS. Ancora una volta si focalizza l'attenzione sulla responsabilità di ognuno di noi nell'evitare la diffusione della malattia e sull'importanza primaria della prevenzione.

Nella lotta all'AIDS l'informazione ha costituito uno strumento elettivo fin dai primi anni ottanta. Ciò ha richiesto un notevole investimento di risorse e la definizione di tecniche di comunicazione specifiche per migliorare la qualità dei messaggi informativi così da raggiungere ampie fasce di popolazione. In tale ambito il counselling rappresenta, così come indicato dall'OMS, uno degli interventi privilegiati per l'erogazione di informazioni "personalizzate" volte a prevenire e/o modificare comportamenti a rischio.

L'Italia ha risposto a questa esigenza istituendo nel 1987, presso l'Istituto Superiore di Sanità, il Telefono Verde AIDS (TVA), primo servizio pubblico nazionale che svolge attività di counselling telefonico sull'infezione da HIV/AIDS e utilizza il telefono per un intervento di educazione sanitaria mirata.

**Anna Maria Luzi¹,
Laura Camoni¹, Anna Colucci¹,
Pietro Gallo¹, Enrica Rosa¹,
Rudi Valli¹ e Anna Rosa Frati²**

¹ Equipe del Telefono Verde AIDS, ISS

² Centro Operativo AIDS,
Ministero della Salute

Il TVA, a tutt'oggi, rappresenta un punto di riferimento per quanti, in modo anonimo e gratuito, desiderano ricevere informazioni sulle problematiche relative all'infezione da HIV/AIDS ed è attivo tutti i giorni (dal lunedì al venerdì) nella fascia oraria 13.00-18.00.

Durante l'attività di counselling telefonico, svolta da più di quattordici anni (giugno 1987-settembre 2001), l'équipe del TVA ha ricevuto 470 822 telefonate e ha risposto a 1 239 335 quesiti posti dagli utenti.

Inoltre, alcuni ricercatori del servizio collaborano a studi e ricerche in ambito nazionale e internazionale, al fine di individuare strategie sempre più efficaci nel campo dell'informazione e della prevenzione dell'infezione da HIV/AIDS e, dal 1997, partecipano al progetto europeo "AIDS & Mobility". Tale progetto, che coinvolge tutti gli Stati membri dell'Unione Europea, ha permesso di istituire in ogni nazione un "National Focal Point".

All'attività di counselling e di ricerca si aggiunge l'attività di formazione sul counselling *vis à vis* e telefonico e la conduzione di seminari di educazione sanitaria rivolti a studenti di scuole medie inferiori e superiori, nell'ambito delle vi-

site organizzate ogni anno dalla Segreteria per le Attività Culturali (SAC) dell'Istituto.

INIZIATIVE PREVISTE PER LA GIORNATA DEL 1° DICEMBRE 2001

In occasione della Giornata mondiale per la lotta contro l'AIDS, sabato 1° dicembre, il TVA sarà attivo dalle ore 10.00 alle ore 18.00.

Parallelamente, l'organizzazione e il coordinamento degli eventi promossi dal Ministero della Salute prevedono: una Conferenza stampa del Ministro il 28 novembre; l'incontro scientifico istituzionale il 30 novembre nell'ambito del convegno organizzato dall'Ospedale Spallanzani, con la partecipazione di rappresentanti del mondo scientifico e politico; il richiamo al tema dell'AIDS da parte del Santo Padre nell'ambito del convegno sul volontariato cattolico che si terrà in Vaticano il 30 novembre e il 1° dicembre; il messaggio del Presidente della Repubblica; il coinvolgimento delle reti televisive per l'organizzazione di dibattiti nell'ambito di trasmissioni già esistenti; il coordinamento delle attività regionali programmate per il 1° dicembre 2001, nell'ambito del progetto ministeriale di informazione "Community Program"; il coordinamento delle iniziative organizzate dalle associazioni di volontariato per il 1° dicembre che verteranno su temi specifici (popolazione carceraria, tossicodipendenti, omosessuali, donne) e infine l'utilizzo di Internet con relative "chat room" e di SMS.

In brief

I care... do you? World Day for the fight against AIDS. December 1, 2001

WHO chooses the first of December as the World Day for the fight against AIDS. The slogan of the 2001 AIDS World Day is "I care... do you?", so as to recall the great responsibility everybody has in avoiding infection. Updated and personalized scientific information is necessary for an effective prevention strategy which should reach all groups of population. It is to reach this same objective that the Telefono Verde AIDS (TVA) of the Istituto Superiore di Sanità is carrying on its activities. This work briefly describes the activities by TVA as well as all interventions promoted by the Italian Ministry of Health for the first of December 2001.

Workshop

ENDOCRINE DISRUPTING CHEMICALS (EDC_s) E SALUTE UMANA: DAI MODELLI SPERIMENTALI AGLI STUDI CLINICI

Istituto Superiore di Sanità - Roma, 17-19 dicembre 2001

Nell'incontro verranno presentati i progressi scientifici in campo sanitario realizzati negli ultimi anni in relazione ai rischi derivanti dall'esposizione involontaria agli EDC_s.

Contestualmente l'argomento verrà aperto a una discussione/valutazione multidisciplinare tra esperti di settore. Fra gli obiettivi della manifestazione vi è anche il confronto tra le diverse modalità di valutazione/comunicazione del rischio e l'elaborazione di criteri di qualità per l'informazione da fornire agli operatori sanitari.

Comitato organizzatore

E. De Felip Tel. 06 49902077, E-mail: defelip@iss.it
A. Di Domenico Tel. 06 49902826, E-mail: addeke@iss.it
A. Mantovani Tel. 06 49902529, E-mail: alberto@iss.it
A. Menditto Tel. 0649902559, E-mail: a.mendit@iss.it

Segreteria tecnica

A.M. Lopomo Tel. 06 49902077, E-mail: lopomo@iss.it

Iscrizione

La partecipazione è gratuita. Per motivi organizzativi si prega di comunicare la propria adesione alla Segreteria Tecnica entro il 7 Dicembre 2001.

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

Esposizione umana a sostanze chimiche a effetti endocrini e salute riproduttiva

Un centro didattico per la formazione a distanza dell'ISS