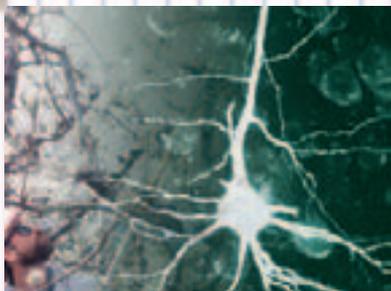




Notiziario

dell'Istituto Superiore di Sanità



**I contaminanti
ambientali con effetti
endocrini: problemi
e prospettive**

**Rischio di sarcoma
dei tessuti molli
in residenze nei pressi
di un inceneritore**



**Affidabilità dei risultati
in medicina di laboratorio
Venti anni di attività
del Progetto METOS**

Inserto BEN
Numero monografico:
rosolia e morbillo



**Volume 16
Numero 5
Maggio 2003**

ISSN 0394-9303

Sommario

I contaminanti ambientali con effetti endocrini: problemi e prospettive	3
Rischio di sarcoma dei tessuti molli in residenze nei pressi di un inceneritore	11
Affidabilità dei risultati in medicina di laboratorio	14
Riflessione etica e ricerca scientifica	16
Visto... si stampi	18

Bollettino Epidemiologico Nazionale (Inserto BEN)

Numero monografico: rosolia e morbillo	i
--	---

L'Istituto Superiore di Sanità

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

Dipartimenti

Sanità alimentare ed animale
Malattie infettive, parassitarie ed immunomediate
Farmaco
Biologia cellulare e neuroscienze
Ematologia, oncologia e medicina molecolare
Tecnologie e salute
Ambiente e connessa prevenzione primaria

Centri nazionali

Centro nazionale per la qualità degli alimenti e per i rischi alimentari
Centro nazionale di epidemiologia, sorveglianza e promozione della salute

Servizi tecnico-scientifici

Servizio biologico e per la gestione della sperimentazione animale
Servizio informatico, documentazione, biblioteca ed attività editoriali

Direttore responsabile: Enrico Garaci

Vice Direttore: Franco Piccinno

Redattore capo: Paola De Castro

Redazione: Carla Faralli

Progetto grafico: Eugenio Morassi

Illustrazioni: Cosimo Marino Curianò

Grafici: Massimo Delle Femmine

Impaginazione: Giovanna Morini

Fotografia: Antonio Sesta

Distribuzione: Patrizia Mochi

Versione online (www.iss.it/notiziario):

Simona Deodati, Marco Ferrari

Istituto Superiore di Sanità

Presidente: Enrico Garaci - *Direttore generale:* Sergio Licheri

Viale Regina Elena, 299 - 00161 Roma

Tel. 0649901 - Fax 0649387118

e-Mail: notiziario@iss.it - Sito Web: www.iss.it

Telex 610071 ISTSAN I

Telegr. ISTISAN - 00161 Roma

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

Registro Stampa Tribunale di Roma

© Istituto Superiore di Sanità 2003

Numero chiuso in redazione il 21 maggio 2003

Stampa: Tipografia Facciotti s.r.l. - Roma

I contaminanti ambientali con effetti endocrini: problemi e prospettive



Francesca Maranghi e Alberto Mantovani

Laboratorio di Tossicologia Comparata ed Ecotossicologia, ISS

Riassunto - I distruttori endocrini (DE) rappresentano motivo di preoccupazione per la comunità scientifica internazionale per i possibili effetti sia sulla salute umana che sull'ambiente. In ambito comunitario sono emerse nuove priorità di ricerca quali: a) evidenziare nuovi bersagli (ad esempio, i sistemi nervoso e immunitario, il tessuto osseo); b) identificare e valutare nuovi gruppi di potenziali DE (ad esempio, ritardanti di fiamma, composti presenti in cosmetici); c) mettere a punto nuovi approcci (ad esempio, *microarray*, biomarcatori) per valutare l'esposizione. L'importanza del problema DE è stato evidenziato con l'avvio di progetti di ricerca mirati quali il Cluster of Research projects on Endocrine DisruptiOn (CREDO) a livello Europeo e, in Italia, con progetti coordinati dall'Istituto Superiore di Sanità.

Parole chiave: valutazione del rischio, ormoni, riproduzione

Summary (*Environmental pollutants with endocrine effects: problems and future developments*) - Considerable concerns for human and environmental health arise from the exposure to Endocrine Disrupting Chemicals (EDCs). At the European Community level, new research priorities are emerging, such as: a) to put into evidence new targets for EDCs (e.g., nervous and immune systems, bone); b) to identify and evaluate new groups of potential EDCs (e.g., flame retardants, compounds in cosmetics); c) to settle new and less invasive approaches for exposure evaluation (e.g., microarrays, biomarkers). In Europe, the importance of EDCs problem has been underlined by the selection of targeted research projects, such as the Cluster of Research projects on Endocrine DisruptiOn (CREDO) and, in Italy, by projects coordinated by the Istituto Superiore di Sanità (Italian National Institute of Health).

Key words: risk assessment, hormones, reproduction

I distruttori endocrini (DE) rappresentano un gruppo di contaminanti dell'ambiente e degli alimenti in grado di interferire con l'omeostasi endocrina, soprattutto degli ormoni sessuali steroidei e degli ormoni tiroidei. La definizione più comunemente accettata riporta: "un distruttore endocrino è una sostanza esogena, o una miscela, che altera la funzionalità del sistema endocrino, causando effetti avversi sulla salute di un organismo, oppure della sua progenie o di una (sotto)popolazione" (1).

La fase più sensibile all'azione dei DE è sicuramente quella riproduttiva, considerata come un *continuum* che va dalla produzione di gameti alla fertilizzazione fino al

lo sviluppo intrauterino e postnatale della progenie. Particolare attenzione va riservata alla valutazione dei rischi per l'infanzia, dato il ruolo fondamentale svolto dal sistema endocrino nelle prime fasi della vita.

I distruttori endocrini sono un gruppo di contaminanti dell'ambiente e degli alimenti

Tuttavia, possono considerarsi potenziali bersagli dei DE tutti quei tessuti/organi in cui siano presenti recettori specifici per gli ormoni steroidei e tiroidei, tra cui anche il tessuto scheletrico, il sistema cardiovascolare, il sistema nervoso centrale (SNC); esiste inoltre un'ampia gamma di effetti che prescindono dalla semplice competizione per il legame al recettore. Pertanto, è verosimile che i rischi sanitari associati all'esposizione ai DE non si esauriscano con interferenze sulla funzione riproduttiva.

I principali DE sono costituiti da contaminanti organici persistenti (acronimo in inglese, POPs) (ad esempio, policlorobifenili-PCBs), diversi pesticidi e biocidi (ad esempio, stannorganici), sostanze di uso industriale (ad esempio, gli ftalati e i ritardanti di fiamma polibromurati) e recentemente suscitano attenzione gli effetti endocrini di alcuni metalli, come i composti dell'arsenico (As) (<http://www.iss.it/sitp/dist/index.html>). È opportuno ricordare che possono considerarsi DE anche sostanze diverse dai tipici contaminanti ambientali e/o alimentari, come i fitoestrogeni, sostanze di origine vegetale. I meccanismi d'azione dei DE comprendono interazioni recettoriali, interazioni con enzimi e con il trasporto degli ormoni, influenze sull'asse ipotalamo-ipofisario. Tuttavia, queste distinzioni non vanno prese in maniera eccessivamente rigida: il tipo di effetti indotti da alcuni DE può infatti variare con il sesso e l'età dell'organismo esposto.

È dunque evidente una molteplicità di usi con una conseguente, potenziale esposizione multipla nell'ambiente, negli alimenti, in ambiente lavorativo e/o domestico, e inoltre, una varietà di meccanismi con bersagli ed effetti molteplici. La ricerca dovrà tenere conto di tale complessità nella valutazione dei DE.

“
Gli effetti indotti da alcuni distruttori endocrini possono variare con il sesso e l'età dell'organismo esposto
”

Nella storia del problema dei DE e dei suoi riflessi sanitari (2) è importante ricordare che i primi segnali sono arrivati dall'osservazione di alterazioni riproduttive in popolazioni selvatiche (ad esempio, fenomeni di *imposex* in molluschi

provenienti da bacini contaminati da tributilstagno; la mascolinizzazione in alcune specie di pesci esposti a effluenti industriali). I DE pertanto vanno affrontati utilizzando un approccio olistico e interdisciplinare che integri la componente ambientale con la valutazione dei rischi per la salute umana.

NUOVE PATOLOGIE E NUOVI ASPETTI NELLA RICERCA SUI DISTRUTTORI ENDOCRINI

La crescente disponibilità di dati scientifici e l'utilizzo di nuove tecnologie hanno permesso di allargare gli orizzonti di ricerca a ulteriori tessuti, organi e patologie associati all'esposizione ai DE.

Queste nuove priorità sono emerse da alcuni recenti incontri internazionali sull'argomento: lo "SCOPE/IUPAC International Symposium on endocrine active substances" (Yokohama, novembre 2002), lo "Scientific Meeting: are endocrine active chemicals bad for your health?" (Cambridge, gennaio 2003), il "Common Kick-off Meeting of endocrine disrupters projects" (Milano, febbraio 2003).



Inoltre, anche da un punto di vista dell'attività regolatoria, a livello comunitario emergono priorità e nuove strategie di intervento. Per i DE si sottolinea l'importanza di definire linee guida adottate a livello internazionale (www.oecd.org), per saggi tossicologici specifici - punto di partenza per una valutazione del rischio scientificamente accurata - e, qualora necessario, per modificare la legislazione vigente sulla base dei nuovi dati disponibili, ad esempio: a) includere l'analisi di DE nell'acqua potabile; b) includere sostanze da bandire nella Direttiva quadro sulle acque; c) inserire i DE nel "Libro Bianco" dell'Unione Europea (UE) sulle sostanze chimiche; d) modificare la regolamentazione dei pesticidi finalizzata a un loro uso sostenibile.

Crescente interesse è manifestato dalla comunità scientifica per l'omeostasi steroidea, compresa l'interazione recettoriale, anche in tessuti non direttamente coinvolti con il processo riproduttivo, dunque non tradizionalmente considerati bersaglio dei DE, quali il cervello, il tessuto osseo, l'apparato cardiovascolare, il tessuto adiposo e il sistema immunitario che esprimono, anche se in misura diversa, recettori estrogeni sia di tipo α che β e recettori androgenici. Di conseguenza, la ricerca sui DE si sta dirigendo verso patologie quali l'osteoporosi, il diabete, le patologie autoimmuni e cardiovascolari.

Il sistema immunitario può rappresentare un bersaglio sensibile agli effetti indotti da sostanze con effetti endocrini. In questo ambito, risulta sempre più importante il controllo di parametri immunologici (ad esempio, la produzione e l'omeostasi della citochine) in relazione all'esposizione a potenziali DE (ad esempio, il Bisfe-

“
La ricerca sui distruttori endocrini si sta indirizzando verso patologie come l'osteoporosi e il diabete
”

nolo-A - BPA), nell'ambiente di vita o di lavoro. L'aspetto epidemiologico della ricerca, inoltre, deve tenere conto delle patologie derivanti dal disturbo di tre sistemi strettamente correlati dal punto di vista funzionale, quali il sistema nervoso, endocrino e immunitario. Diversi studi epidemiologici associano l'esposizione ad arsenico inorganico a un significativo aumento del rischio di diabete mellito di tipo 2 insulino-indipendente (3) e i risultati di recenti studi condotti come follow-up dell'incidente di Seveso, che determinò il rilascio nell'ambiente di ingenti quantitativi di TCDD (tetraclorodibenzodiossina), mostrano un incremento di patologie a carico del sistema cardiovascolare, immunitario ed endocrino in soggetti esposti (4). Questi e altri dati sottolineano l'importanza di valutare con attenzione anche effetti diversi da quelli tradizionalmente considerati nella valutazione del rischio tossicologico (cancerogenicità/mutagenicità/teratogenicità).

Gli ormoni giocano un ruolo essenziale nello sviluppo del sistema nervoso centrale (SNC); in questo ambito è noto il ruolo della tiroide (conseguentemente i potenziali rischi derivanti dall'esposizione ai DE tireostatici), ma cresce l'interesse anche verso la differenziazione sessuale del cervello.

Recettori estrogeni sia di tipo α che β sono presenti nel cervello umano a livello dell'ippocampo e della corteccia, regioni coinvolte nei processi di memoria

e apprendimento. L'attenzione dei ricercatori si è concentrata sui POPs sospettati di avere un ruolo determinante nell'aumentata incidenza clinicamente documentata di disordini dell'attenzione associati a iperattività nei bambini. In specifiche regioni del cervello, incluse corteccia e ippocampo, si verificano durante lo sviluppo fetale e successivamente alla nascita, picchi di proliferazione di cellule neuronali. Qualsiasi sostanza

che possa interferire con queste delicate fasi, anche a causa della scarsissima capacità del cervello e del SNC in generale di compensare la perdita cellulare, può determinare un danno permanente. Inoltre, il flusso ematico cerebrale relativamente alto nell'infante e l'imaturità relativa della barriera emato-encefalica possono incrementare l'esposizione a contaminanti, e in particolare ai numerosi DE dotati di alta liposolubilità. Il feto umano risulta particolarmente vulnerabile e il bambino è assai più sensibile dell'adulto a questo tipo di insulto.

Studi neurocomportamentali su topi *knockout* per i recettori estrogeni suggeriscono il coinvolgimento di tali recettori nel meccanismo d'azione dei DE che potrebbe condurre a difficoltà di apprendimento così come osservato nei topi maschi carenti del recettore estrogeno β ; è interessante notare che la sindrome di disordine dell'attenzione/iperattività osservata nell'uomo è prevalente nei bambini maschi (www.pan-uk.org/briefing/safesex.pdf).

“
L'esposizione
a distruttori endocrini
riguarda anche
prodotti di largo
consumo,
come i cosmetici
”

Un problema emergente per quanto riguarda l'esposizione a DE è quello della loro presenza in prodotti e sostanze di largo consumo, fino a poco tempo fa, considerati "sicuri".

NUOVI ASPETTI DELL'ESPOSIZIONE AI DISTRUTTORI ENDOCRINI

Un problema emergente per quanto riguarda l'esposizione a DE è quello della loro presenza in prodotti e sostanze di largo consumo, fino a poco tempo fa, considerati "sicuri".

I cosmetici, ad esempio, sono caratterizzati da un'esposizione che avviene in maniera multipla, durante un periodo che copre l'intero ciclo vitale e per i quali la carenza di dati sull'assorbimento cutaneo di sostanze chimiche nell'uomo complica ulteriormente il processo di valutazione del rischio.

Le principali sostanze considerate come effettivi o potenziali DE che interessano i prodotti cosmetici comprendono:

- i Paraben (metil e propil paraben) sono i conservanti più comunemente utilizzati nei prodotti cosmetici e interagiscono selettivamente con i recettori estrogeni di tipo α e β (5);
- i filtri solari per i raggi UVA e B vengono impiegati abitualmente non soltanto nelle creme solari ma anche aggiunti a prodotti cosmetici e altri prodotti per aumentarne la stabilità alla luce: alcuni principi



attivi contenuti nei filtri si legano in modo competitivo e concentrazione-dipendente al recettore estrogeno α , inducono proliferazione cellulare nelle cellule di carcinoma mammario - MCF-7 (6);

- gli esteri ftalati, sostanze di uso industriale largamente presenti anche in deodoranti a uso domestico, cosmetici, ecc., su cui esistono già molti dati sperimentali e alcuni epidemiologici, come l'incremento di livelli sierici di ftalati in casi di pubertà precoce femminile (7).

Una classe di sostanze che è prepotentemente salita nell'interesse dei ricercatori impegnati nel problema dei DE è quella dei ritardanti di fiamma. Essi costituiscono un variegato gruppo di composti utilizzati per prevenire o minimizzare il rischio di incendio in polimeri, tessuti e applicati su materiali da costruzione, mobili e strumentazione elettronica. I più importanti da un punto di vista della contaminazione ambientale sono i polibromurati fenil eteri, il tetrabromobisfenolo-A e l'esabromociclododecano. A causa della loro bassa biodegradabilità e alta persistenza, si accumulano nel biota e sono stati ritrovati nel sangue, nel tessuto adiposo e nel latte materno. Vengono considerati potenziali DE in quanto agonisti/antagonisti *in vitro* del recettore arilico AhR, tossici per la tiroide e per il sistema immunitario, effetti che condividono con altri POPs strutturalmente simili, quali i PCBs. Il profilo tossicologico di queste sostanze è ancora incompleto e insufficiente per garantire una valutazione adeguata del rischio soprattutto per quanto riguarda i loro potenziali effetti endocrini (8).



“
L'Unione Europea
ha posto attenzione
al problema dei
distruttori endocrini,
grazie a progetti
di ricerca specifici
”

I fitoestrogeni sono sostanze presenti in numerosi vegetali (ad esempio, soia) in grado di espletare attività estrogenica. Fra questi ricordiamo gli isoflavoni (e i loro metaboliti gli isoflavonoidi), i lignani, i cumestani; a parte vanno considerate le micotossine come lo zearalenone, di per sé dotate di elevata tossicità. Molti fitoestrogeni si ritrovano facilmente in prodotti (alimenti, cosmetici) che utilizzano principi attivi di origine vegetale; vengono assorbiti a livello cutaneo a seguito di applicazioni ripetute, attraversano il filtro placentare nella donna e hanno la caratteristica di legarsi selettivamente

al recettore estrogeno β agendo sia da agonisti che da antagonisti, sebbene con una potenza di molto inferiore al 17β -estradiolo (estrogeni deboli). Mentre si ritiene che una buona assunzione alimentare di fitoestrogeni possa essere un fattore protettivo nei confronti di alcuni tumori (ad esempio, mammella, prostata) e patologie della menopausa (ad esempio, osteoporosi), sussistono perplessità riguardo al-

l'esposizione a dosi elevate soprattutto durante la gravidanza o la prima infanzia attraverso l'uso di integratori o latte artificiale a base di soia. Attualmente, inoltre, vi è un crescente interesse per la possibile interazione fra esposizione ambientale ai DE e l'assunzione di fitoestrogeni attraverso la dieta o prodotti quali farmaci e/o integratori alimentari (9).

PRIORITÀ SVILUPPATE DA PROGRAMMI DI RICERCA COMUNITARI E NAZIONALI

L'attenzione ravvisata nell'UE per i DE si è concretizzata nel 2001 in un bando dedicato a progetti di ricerca specifici, nonché in un crescente interesse per questo argomento sia nel V Programma Quadro, appena conclusosi, che nel VI i cui bandi si stanno avviando in questi giorni. Le prospettive operative dei progetti sui DE recentemente finanziati sono state discusse nel corso del "Common Kick-off Meeting on endocrine disrupter projects" (Milano, febbraio 2003). In questo ambito ha estrema rilevanza il cluster di quattro progetti denominato CREDO (Cluster of Research projects on Endocrine DisruptiOn) coordinato da Andreas Kortenkamp (Centre for Toxicology, University College Londra) (www.credocluster.info). Per focalizzare i temi principali della ricerca in ambito comunitario sui DE, si riassumono le tre problematiche chiave individuate da EDEN, il progetto principale del cluster.

Fertilità maschile

Le tendenze, ravvisate da molti ricercatori in campo internazionale, verso aumenti di disordini del sistema riproduttivo maschile quali malformazioni (crip-

torchidismo, ipospadia) e seminomi, associati a una diminuzione globale della qualità del seme umano, sono state considerate come sintomi di una generale Sindrome di Disgenesia Testicolare (SDT). Nel contempo, gli studi disponibili hanno messo in luce anche la limitata disponibilità di dati epidemiologici e di esposizione e la difficoltà di estrapolare all'uomo i risultati della tossicologia sperimentale. Tuttavia si è concordi nel considerare l'origine fetale della SDT e sul fatto che i DE, soprattutto quelli con potenziale estrogenico o antiandrogenico, possano contribuire all'eziologia. Sono stati individuati alcuni nuovi meccanismi di azione estrogenica, compresa la soppressione della produzione di testosterone e del IL3 (insulin-like factor 3, ormone prodotto dalle cellule di Leydig e coinvolto nel topo nella seconda fase di discesa testicolare) nelle cellule fetali/neonatali e la soppressione dell'espressione dei recettori androgenici in tessuti bersaglio. Oltre ai DE che interagiscono con i recettori, le sostanze chimiche in grado di alterare la produzione, la biodisponibilità o l'inattivazione di estrogeno endogeno sono da considerarsi un potenziale rischio per la salute riproduttiva maschile, anche se i dati sperimentali vanno considerati alla luce di una realistica valutazione dell'esposizione a tali contaminanti.

Le priorità individuate durante il Meeting di Cambridge sono quelle di comprendere quali siano i meccanismi sottesi all'alterazione progressiva dei parametri di fertilità e di complementare i dati sperimentali con studi epidemiologici e di esposizione; in particolare, è evidente l'insufficienza di dati sull'essere umano e la necessità di potenziare questo aspetto a livello dell'UE.

Miscele complesse

Alcune voci della comunità scientifica continuano a sostenere che il rischio per l'uomo derivante dall'esposizione ai DE sarebbe da considerarsi trascurabile a causa sia della bassa potenza dei singoli composti rispetto agli ormoni endogeni sia della loro presenza nell'ambiente generalmente a concentrazioni ben al di sotto del NOEC (No Observed Effect Concentration).

“Devono essere elaborati modelli sperimentali *ad hoc* per lo studio degli effetti combinati dei distruttori endocrini”

Tuttavia, come abbiamo già ricordato, l'esposizione ai DE è di natura multipla; dati sperimentali suggerirebbero di dare molta attenzione alla possibile additività di effetto fra xeno-

estrogeni che potrebbe condurre a un sostanziale potenziamento dell'interferenza ormonale. Livelli di esposizione a xenoestrogeni inferiori a quelli tollerabili - definiti dalle attuali normative - non do-



vrebbero essere considerati privi di effetto se tali sostanze sono presenti in miscele di composti con simili meccanismi d'azione e/o bersagli (10). Un'analoga additività di effetto è stata riscontrata sperimentalmente anche per sostanze con effetti antiandrogenici come i fungicidi vinclozolin e procimidone e per miscele di pesticidi comunemente utilizzati in agricoltura e orticoltura.

Le priorità individuate sono di identificare l'esposizione a miscele complesse, mettendo a punto metodologie integrate (ad esempio biosensori) dedicate alla loro caratterizzazione in bersagli specifici, ad esempio “tessuti deposito” quali il tessuto adiposo sia umano che di specie ittiche; vanno inoltre elaborati e validati modelli sperimentali appropriati per lo studio degli effetti combinati dei DE.

“Un problema attualmente dibattuto sui distruttori endocrini riguarda i possibili effetti alle “basse dosi””

Effetti alle basse dosi

Uno dei problemi al momento più dibattuti riguarda la possibile presenza di effetti alle “basse dosi”. Alcuni DE estrogenici infatti potrebbero provocare specifici effetti endocrini su tessuti/organi bersaglio anche a livelli di dosi inferiori a quelli che normalmente vengono considerati come privi di tossicità. Ciò si collega al problema più generale del significato, in tossicologia, dell'ormesi, ovvero della comparsa, a bassi livelli di dose, di effetti qualitativamente diversi (ad esempio di tipo stimolatorio) da quelli osservati a livelli che inducono tossicità.

La presenza di una curva dose-risposta non-monotonica (ad esempio a U o a J), negli studi sperimentali con DE alle basse dosi potrebbe dipendere da diversi

fattori quali i parametri selezionati, la presenza di eventuali impurezze, i dosaggi scelti per lo studio e le caratteristiche biologiche del tessuto bersaglio; tuttavia analoghe curve sono osservabili per altri effetti recettore-mediati. Questo fenomeno è stato studiato estensivamente per una sostanza di uso industriale, il BPA, presente nella manifattura di plastiche in polycarbonato, resine epossidiche, sigillanti dentali, ecc., che interagisce con il recettore estrogeno α . Una ipotesi ammette la possibilità che il BPA provochi effetti sottili a carico del sistema endocrino che divengono evidenti solo in particolari condizioni sperimentali ancora non caratterizzate; un'altra ipotesi sostiene, come si accennava, che la generale insufficiente definizione e comprensione della variabilità naturale per i parametri controllati negli studi sui DE determina risultati falsamente positivi, soprattutto in studi limitati e non riproducibili.

Altri problemi legati agli studi tossicologici *in vivo* con DE sono: l'utilizzo di differenti diete standard per

“**L'ISS coordina un progetto che ha lo scopo, tra le altre cose, di valutare il rischio derivante dai distruttori endocrini**”

gli animali nei vari laboratori, le quali possono a loro volta differire notevolmente per la presenza di sostanze (fitoestrogeni, residui) con attività endocrina; la diversa (e non accuratamente definita) suscettibilità genetica a specifici DE di differenti ceppi di animali da laboratorio. Dall'attuale difficoltà nel chiarire questi problemi emerge la cautela nell'estrapolare i dati ottenuti su animali da laboratorio all'uomo e, in ultima analisi, l'attuale difficoltà nell'effettuare una valutazione del rischio alle basse dosi - che rappresentano comunque le normali condizioni di esposizione ambientale - accurata e "sicura" (11). Pertanto, le priorità individuate sono quelle di chiarire se effettivamente esistono questi effetti alle basse dosi, che relazione dose/risposta riflettono e come ciò può incidere sul modello sperimentale selezionato.

In questo ambito si inseriscono diverse attività di ricerca nazionali coordinate dall'Istituto Superiore di Sanità, di cui per brevità verrà illustrato solo il Programma di ricerca finalizzata "Esposizione umana a xenobiotici con potenziale attività endocrina: valutazione del rischio per la riproduzione e per l'età evolutiva" (2000-03, Responsabile scientifico: Alberto Mantovani) (12); ulteriori interventi descriveranno gli obiettivi e le attività dei progetti avviati successivamente. Il Programma nasce, infatti, come progetto pilota con la duplice finalità di produrre dati scientifici per la valutazione del rischio derivante dai DE e di identificare priorità per ulteriori iniziative di ricerca e intervento, creando una rete di collaborazioni scienti-



fiche che sopperiscano all'obiettivo ritardo che il nostro Paese mostra sul problema dei DE. Il Progetto ha identificato come problemi sanitari prioritari e più evidenti gli effetti sulla fertilità maschile e quelli a lungo termine sullo sviluppo, ravvisando quattro obiettivi principali:

- valutazione e utilizzo dei repertori di informazione disponibili per evidenziare le cosiddette "zone grigie" della ricerca sui DE; ad esempio, per composti quali gli alchilfenoli, caratterizzati da un ampio e diffuso utilizzo industriale in Italia, mancano dati sul tipo, e l'entità dell'esposizione umana e ambientale. Paradossalmente, per molti DE, si sta andando incontro a un fenomeno per il quale esistono dati sperimentali e sui meccanismi d'azione soddisfacenti mentre del tutto insufficienti sono i dati di esposizione e di monitoraggio biologico basati su biomarcatori di esposizione, dose efficace ed effetto;
- identificazione e studio di condizioni metaboliche (ad esempio, carenza di iodio in alcune regioni italiane) e polimorfismi genetici (ad esempio, per un enzima chiave nel metabolismo degli steroidi sessuali, l'aromatasi) che vengono analizzati come potenziali fattori di suscettibilità nella popolazione italiana agli effetti di specifici DE;
- messa a punto di modelli per lo studio sperimentale di effetti a lungo termine sulla fertilità e lo sviluppo endocrino e riproduttivo, che si verificano in assenza di teratogenicità o evidente tossicità riproduttiva, ma che rappresentano i veri effetti "critici" dei DE. In questo ambito si inseriscono gli studi sperimentali ed epidemiologici sull'integrità del gamete maschile e dunque sulla componente paterna negli esiti avversi della gravidanza. Il gamete maschile è dotato di scarsa capacità di riparo; una sostanza che sia in grado di interagire con un recettore nucleare o che possa essere *in loco* convertita in un metabolita reattivo può influenzare l'esito della gra-

vidanza così come un effetto sulle cellule del Sertoli e/o del Leydig, responsabili per il microambiente testicolare in cui avviene la spermatogenesi. L'incremento di aborti precoci in partner di lavoratori esposti ai DE ha messo in luce il problema della componente paterna, anche considerando il fatto che l'aumentata incidenza di abortività può rappresentare un indicatore sensibile della presenza di fattori di rischio per la salute, soprattutto ma non solo riproduttiva, di una popolazione;

- la messa a punto di studi clinici pilota sui DE, comprendenti: a) la possibile esposizione a DE persistenti in soggetti con patologie endocrine conclamate; b) la verifica dei parametri di funzionalità tiroidea e di biomarcatori di esposizione in lavoratori esposti a composti tireostatici.

CONCLUSIONI

Per tradurre le indicazioni che la ricerca attuale suggerisce in azioni miranti alla tutela della salute pubblica occorre potenziare le conoscenze sulla reale esposizione a DE. Assume, pertanto, una crescente importanza l'individuazione e selezione di biomarcatori.

In particolare, ricordiamo la messa a punto di marker non invasivi anche per gli studi su popolazioni selvatiche (ad esempio, l'analisi del muco superficiale in specie ittiche), la progettazione di biosensori da utilizzare, ad esempio, per la valutazione della contaminazione da DE nei corpi idrici, la caratterizzazione di polimorfismi genetici coinvolti nella suscettibilità a DE.

A tale proposito, in ambito comunitario si sottolinea l'importanza di selezionare tali biomarcatori anche mediante l'utilizzo di tecnologie innovative sviluppate nell'ambito della genomica e della proteomica, quali la *microarray* che permette di analizzare simultaneamente le alterazioni di espressione di molti geni aumentando la probabilità di identificare sets di geni coinvolti nella risposta a specifici xenobiotici.

Infine, per una valutazione del rischio dei DE, è necessario adottare un approccio olistico che combini e integri le informazioni sull'esposizione umana indiretta (attraverso la dieta e le matrici ambientali) e diretta (monitoraggio biologico) con i dati sugli ecosistemi; ciò potrebbe permettere di programmare interventi strategici che contemplino la protezione sia della salute umana che del contesto ambientale.

Riferimenti bibliografici

1. European Workshop on the Impact of Endocrine Disruptors on Human Health and Wildlife. Weybridge December 2-4, 1996.

2. Menditto A, Caroli S, Di Domenico A, et al. Gli "endocrine disruptors": un problema emergente nel campo della sicurezza dei composti chimici. *Not Ist Super Sanità* 1997; 10(2): 1-7.
3. Tseng CH, Tseng CP, Chiou HY, et al. Epidemiologic evidence of diabetogenic effect of arsenic. *Toxicol Lett* 2002; 133: 69-76.
4. Bertazzi PA, Consonni D, Bacchetti S, et al. Health effect of dioxin exposure: a 20-year mortality study. *Am J Epidemiol* 2001; 153(11): 1031-44.
5. Soni MG, Taylor SL, Greenberg NA, et al. Evaluation of the health aspects of methyl paraben: a review of the published literature. *Food Chem Toxicol* 2002; 40: 1135-73.
6. Nohynek GJ, Schaefer H. Benefit and risk of organic ultraviolet filters. *Regul Toxicol Pharmacol* 2001; 33(3): 285-99.
7. Colon I, Caro D, Bourdony CJ, et al. Identification of phthalate esters in the serum of young Puerto Rican girls with premature breast development. *Environ Health Perspect* 2000; 108(9): 895-900.
8. Hallgren S, Darnerud PO. Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs), polychlorinated biphenyls (PCBs) and chlorinated paraffins (CPs) in rats-testing interactions and mechanisms for thyroid hormone effects. *Toxicology* 2002; 177: 227-43.
9. Stark A, Madar Z. Phytoestrogens: a review of recent findings. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002; 15: 561-72.
10. Rajapakse N, Silva E, Kortenkamp A. Combining xenobiotics at levels below individual no-observe-effect concentrations dramatically enhances steroid hormone action. *Environ Health Perspect* 2002; 110(9): 917-21.
11. Ashby J. Testing for endocrine disruption post-EDSTAC: extrapolation of low dose rodent effects to humans. *Toxicol Lett* 2001; 120: 233-42.
12. Mantovani A. Esposizione umana a sostanze chimiche con effetti endocrine e salute riproduttiva. *Not Ist Super Sanità* 2001; 14(12): 3-10.



Progetti di ricerca europei in corso

Progetto ANEMONE

www.anemone-project.dk

Valutazione di parametri e marker neurocomportamentali a seguito di esposizione a organoalogenati

Progetto INUENDO

www.inuendo.dk

Fertilità umana ed esposizione a organoclorurati persistenti

Progetto PHYTOS

www.phytos.org

Osteoporosi e fitoestrogeni

Progetto VENUS

www.venus-ca.org

Fitoestrogeni ed effetti sulla salute umana

EURISKED

www.eurisked.org

Valutazione del rischio multiorganico di selezionati distruttori endocrini

FIRE

www.rivm.nl/fire

Valutazione del rischio per l'uomo e specie selvatiche di ritardanti di fiamma in riferimento agli effetti endocrini



News

Workshop L'ipotiroidismo congenito in Italia

Istituto Superiore di Sanità
Roma, 18 luglio 2003

IL Workshop rappresenta un appuntamento annuale in cui vengono presentate e discusse le problematiche emergenti nell'ambito dell'Ipotiroidismo Congenito (IC) una delle più frequenti endocrinopatie dell'infanzia. La giornata di studio, a cui parteciperanno endocrinologi, pediatri, ginecologi, nonché i responsabili e gli operatori dei centri di screening e di follow-up per l'IC, sarà dedicata all'ipotiroidismo congenito primario con tiroide in sede. Verranno, inoltre, presentati e discussi i risultati del Registro Nazionale degli ipotiroidi congeniti, coordinato dall'Istituto. A conclusione della giornata è prevista una Tavola Rotonda dedicata alle problematiche più rilevanti riguardanti diagnosi, cura e follow-up dell'IC.

Responsabile scientifico:

Mariella Sorcini, Laboratorio di Metabolismo e Biochimica Patologica, ISS

Segreteria scientifica:

Antonella Olivieri, Simona De Angelis, Viviana Cordeddu
Laboratorio di Metabolismo e Biochimica Patologica, ISS
Tel. 06 49902413; E-mail: olivieri@iss.it

Segreteria tecnica:

Cristina Fazzini, Francesca Latini, Laboratorio Metabolismo e Biochimica Patologica, ISS
Tel. 06 49902324-2413; e-Mail: cfazzini@iss.it

News

La qualità in cardiocirurgia. Il progetto BPAC: stato dell'arte e risultati preliminari

Istituto Superiore di Sanità
Roma, 2 luglio 2002

Nel 2002, l'Istituto Superiore di Sanità ha avviato uno "Studio prospettico nazionale sugli esiti a breve termine di interventi di by-pass aortocoronarico (BPAC) nelle cardiocirurgie Italiane" con l'obiettivo di descrivere la mortalità osservata ed attesa a 30 giorni dall'intervento di BPAC, per singola struttura cardiocirurgica, aggiustando in base al rischio individuale pre-operatorio dei pazienti, e di confrontare diversi modelli di risk-adjustment. Scopo della manifestazione è presentare lo stato dell'arte del Progetto ad 1 anno dal suo inizio, analizzare la qualità dei dati raccolti, presentare alcuni risultati preliminari e definire strategie comuni per giungere ad obiettivi di completezza. Questo workshop è rivolto a tutti coloro che collaborano alla realizzazione del "Progetto BPAC". In particolare Cardiocirurghi, Assessorati ed Agenzie Regionali, membri della Società Italiana di Chirurgia Cardiaca e della Federazione Italiana delle Società Medico-Scientifiche.

Responsabile della manifestazione:

F. Seccareccia, Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica, ISS
e-Mail: fulvias@iss.it Tel. 06 49902572

Segreteria scientifica

P. Capriani, M. Elena Tosti, Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica, ISS
e-Mail: capriani@iss.it Tel 06 49902041
e-Mail: me.tosti@iss.it tel 06 49902982

Segreteria scientifica

S. Diemoz, F. Dima, Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica, ISS
e-Mail: stefano.diemoz@iss.it Tel. 06 49902070
e-Mail: dima@iss.it tel 2985



Inserto BEN

Bollettino Epidemiologico Nazionale

SPECIALE
rosolia e morbillo

Editoriale

Marta Ciofi degli Atti e Stefania Salmaso

Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica, ISS

Come è noto, l'obiettivo dei programmi di vaccinazione contro la rosolia è prevenire la rosolia congenita, che si considera eliminata quando l'incidenza è < 1 per 100 000 nati vivi (1). Questo obiettivo è raggiungibile se la proporzione di donne in età fertile suscettibili alla rosolia è inferiore al 5%; in Italia, nonostante la vaccinazione antirosolia sia raccomandata da oltre 25 anni, la proporzione di donne tra 15 e 39 anni suscettibili è ancora del 7-10%. Questo è verosimilmente l'effetto delle scarse coperture vaccinali per morbillo, rosolia e parotite (MPR) raggiunte nel secondo anno di vita, associate a una insufficiente vaccinazione delle ragazze prepuberi e delle donne ancora suscettibili. L'esperienza internazionale mostra infatti che per prevenire la rosolia congenita è indispensabile non solo assicurare elevate coperture vaccinali nei bambini, ma anche monitorare la frequenza delle donne suscettibili e assicurarne la vaccinazione (2).

Anche se i dati di sorveglianza mostrano che la rosolia continua a circolare nel Paese, finora non erano disponibili informazioni né sulla rosolia in gravidanza, né sulla rosolia congenita, che dal 1992 non è più notificabile.

Le esperienze pubblicate in questo numero del BEN mostrano con chiarezza che la rosolia congenita è ancora presente in Italia, e segue con precisione l'andamento delle epidemie di rosolia. Inoltre, i casi di rosolia congenita rappresentano la punta dell'iceberg delle infezioni trasmesse dalla madre al feto, che possono portare alla morte in utero, o a una interruzione volontaria della gestazione.

In Italia, la ricerca delle IgG e delle IgM antirosolia è gratuita sia come esame pre-concezionale che in gravidanza, e le donne suscettibili dovrebbero essere vaccinate il più precocemente possibile (prima della gravidanza o subito dopo il parto); tuttavia le attuali misure di screening e prevenzione sono palesemente inadeguate: a Pavia, su 11 donne con infezione primaria in gravidanza, 6 non avevano mai eseguito lo screening sierologico, e le altre 5, pur sapendo di essere suscettibili, non erano state vaccinate. La mancata esecuzione di screening e vaccinazione è particolarmente grave soprattutto se confrontato con l'eccessivo ricorso ad altre procedure medi-

che, quali le ecografie. Indagini recenti mostrano infatti che il 25% circa delle gestanti effettua in gravidanza più di 6 ecografie (3), con punte del 62% al Sud (4).

Mentre la vaccinazione con MPR dei bambini può avvalersi dei servizi vaccinali per l'infanzia presenti in tutto il Paese, la vaccinazione delle donne adulte richiede una collaborazione tra varie figure professionali, inclusi medici di famiglia, ginecologi e ostetriche. Come menzionato dal Piano nazionale di eliminazione di morbillo e rosolia congenita messo a punto dal Coordinamento interregionale malattie infettive e vaccinazioni, il coinvolgimento di tutti questi operatori sanitari è indispensabile per garantire la prevenzione di questa patologia.

Dato che la diagnosi clinica di rosolia ha una scarsa specificità, è importante garantire in tutto il Paese un'accurata diagnosi di laboratorio delle infezioni rubeoliche in gravidanza. Laddove possibile, in caso di infezione confermata le tecniche di diagnosi prenatale offrono uno strumento efficace per valutare il rischio di trasmissione al feto. Infine, solo la presenza a livello nazionale di un efficiente sistema di sorveglianza della rosolia congenita potrà garantire il monitoraggio dei risultati raggiunti.

Riferimenti bibliografici

1. HEALTH21 - The health for all policy for the WHO European Region. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, 1999 (European Health for All Series, n. 6).
2. Best JM, Banatvala JE. Rubella. In: Zuckerman AJ, Banatvala JE, Pattison JR, editors. Principles and Practice of Clinical Virology. 4th ed. Wiley & Sons Ltd; 2000.
3. ISTAT. Il percorso della maternità: gravidanza, parto e allattamento al seno. Indagine multiscopo sulle famiglie - "Condizioni di salute e ricorso ai servizi sanitari. Anni 1999-2000. Roma: Istituto Nazionale di Statistica; 2002.
4. Maffeo A, Vatiero C. Indagine campionaria sul percorso nascita (Caserta 2001). Not Ist Super Sanità - Inserto BEN: i-ii.

EPIDEMIOLOGIA DELLA ROSOLIA IN ITALIA

Antonietta Filia

*Scuola di Specializzazione in Igiene e Medicina Preventiva,
Università degli Studi "Tor Vergata", Roma*

Il principale obiettivo dei programmi di vaccinazione contro la rosolia è la prevenzione della rosolia congenita. Per questo, sono state adottate tre

differenti strategie, basate rispettivamente sulla vaccinazione selettiva delle ragazze/donne in età fertile, sulla vaccinazione universale dei nuovi nati, o sulla combinazione delle due precedenti strategie (1).

In Italia il vaccino antirosolia è stato introdotto nel 1972. Inizialmente la vaccinazione è stata limitata alle ragazze prepuberi; nei primi anni '90, con l'introduzione del vaccino antimorbillo-parotite-rosolia (MPR), si è passati a raccomandare la vaccinazione universale per tutti i nuovi nati. Attualmente il calendario vaccinale nazionale prevede una dose di MPR all'età di 12-15 mesi; inoltre, finché non saranno raggiunte coperture elevate nei nuovi nati, è raccomandata la vaccinazione delle ragazze prepuberi (2).

La copertura vaccinale per la rosolia non viene rilevata di routine, ma indagini condotte negli anni '90 hanno mostrato come oltre il 90% delle vaccinazioni antimorbillo nel secondo anno di vita venga effettuata con MPR (3). Nei nuovi nati, quindi, la copertura vaccinale per la rosolia è sovrapponibile a quella per il morbillo, cioè il 53% nel 1998 (3), e il 76% nel 2001 (Fonte: Ministero della Salute). Esistono però forti differenze intra-regionali, con coperture variabili dal 47% al 91% nel 2001. Per quanto riguarda la vaccinazione delle ragazze prepuberi, non sono disponibili dati nazionali recenti.

L'impatto della vaccinazione antirosolia può essere valutato sia dai dati di incidenza, rilevabili dalle notifiche obbligatorie e dalla rete SPES (4), sia dai livelli di suscettibilità della popolazione (dati di sieroepidemiologia).

Nella Figura è rappresentato l'andamento delle notifiche dal 1976 al 2001, che mostra picchi epidemici ogni 4 anni circa. L'ultima epidemia si è verificata nel

1997, con circa 35 000 casi; tra il 1998 e il 2001 l'incidenza è diminuita, con un massimo di 5 500 casi annuali. I dati SPES mostrano però che nel 2002 l'incidenza è nuovamente aumentata. Dal 2000 al 2002, inoltre, le incidenze sono state sempre più elevate al Centro-Sud, con una maggiore frequenza nei ragazzi tra 10 e 14 anni.

La rosolia è soggetta a notifica obbligatoria dal 1970. La Tabella mostra l'età media dei casi e l'incidenza in donne in età fertile per quinquennio, dal 1976 al 1996. Come si vede, si è verificato uno spostamento verso l'alto dell'età media in cui la rosolia viene contratta; tuttavia, l'incidenza nelle donne è leggermente diminuita.

Per quanto riguarda i livelli di suscettibilità nella popolazione, un'indagine sieroepidemiologica condotta nel 1996 ha evidenziato che oltre il 30% dei bambini tra 2 e 14 anni di età, ed il 9% dei soggetti dai 15 anni in poi erano suscettibili alla rosolia. In media, la proporzione di donne in età fertile suscettibili era del 10% tra 15 e 19 anni e del 7% tra 20 e 39 anni, con percentuali più elevate al Sud (5).

In Italia la sindrome da rosolia congenita (SRC) è stata soggetta a notifica obbligatoria solo dal 1987 al 1991 (Figura): sono stati riportati da un minimo di 8

Tabella - Età media della rosolia e incidenza nelle donne in età fertile (età 15-44 anni)

Periodo	Età media (anni)	Incidenza nelle donne 15-44 anni (casi/100 000)
1976-1980	9,5	14,1
1981-1985	9,7	13,0
1986-1990	10,1	11,6
1991-1996	11,7	10,5

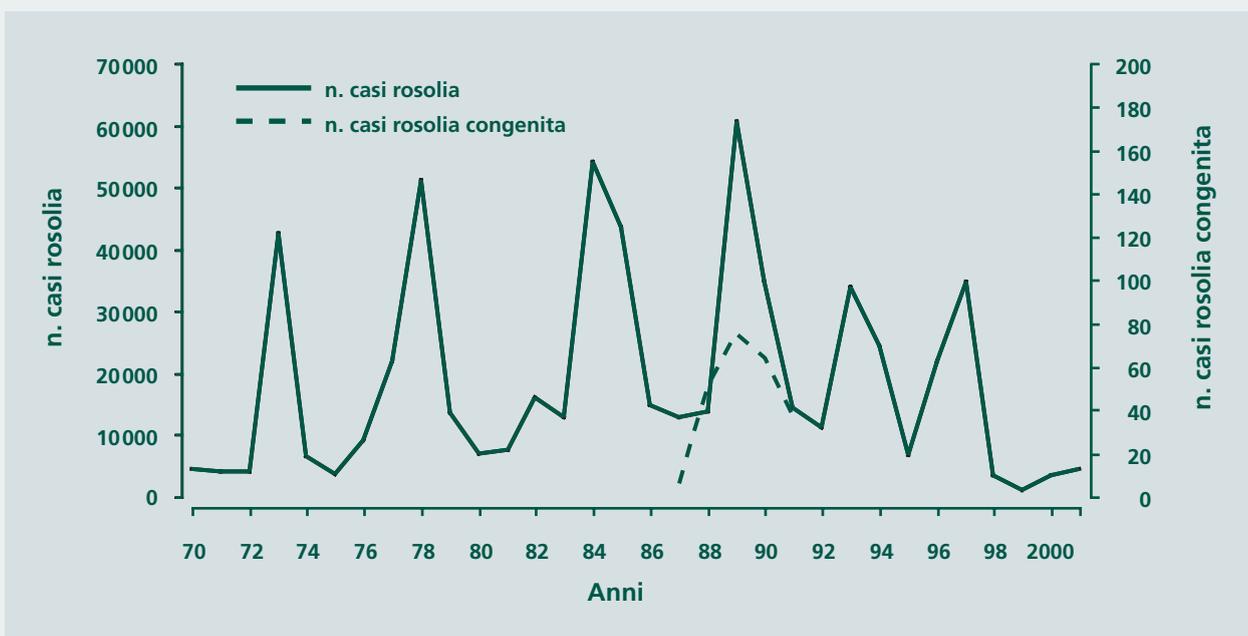


Figura - Notifiche annuali di rosolia e rosolia congenita negli anni 1970-2001

casi nel 1987 a un massimo di 76 nel 1989 (Fonte: ISTAT). Dal 1992 non sono più disponibili dati di incidenza, tuttavia, dalla revisione delle Schede di Dimissione Ospedaliera emerge che continuano a verificarsi casi (29 nel 1999; 11 nel 2000).

Le basse coperture vaccinali raggiunte hanno diminuito ma non fermato la circolazione della rosolia e il rischio di rosolia congenita è ancora significativamente presente nel nostro Paese. Esistono infatti alti livelli di suscettibilità sia nella popolazione generale sia nelle donne in età fertile.

Per interrompere la circolazione della rosolia è essenziale che si raggiungano e si mantengano elevati livelli di copertura vaccinale nell'infanzia (>90%). Infatti, in presenza di coperture vaccinali sub-ottimali, la malattia continua a circolare con uno spostamento verso l'alto dell'età dei casi, aumentando il rischio di infezioni in gravidanza, e quindi di rosolia congenita (6).

Finché non saranno raggiunti livelli di copertura vaccinale nell'infanzia sufficientemente alti, è indispensabile garantire la vaccinazione anche delle ragazze adolescenti.

Riferimenti bibliografici

1. Weekly Epidemiological Record WHO 19 May 2000; 75: 161-72 (<http://www.who.int/wer>).
2. Ministero della Sanità. Circolare n°12 del 13 luglio 1999. Controllo ed eliminazione di morbillo, parotite e rosolia attraverso la vaccinazione.
3. Salmaso S, Rota MC, Ciofi degli Atti M, et al. Infant immunization coverage in Italy: estimates by simultaneous EPI cluster surveys of regions. Bull. WHO 1999; 77(10): 843-51.
4. Ciofi degli Atti ML, Salmaso S, Bella A, et al. Sentinel surveillance of vaccine preventable diseases in Italy. *Pediatr Infect Dis J*, 2002; 21(8): 763-8.
5. Gabutti G, Rota MC, Salmaso S, et al. Epidemiology of measles, mumps and rubella in Italy. *Epidemiol Infect* 2002; 129: 543-50.
6. Edmunds WJ, van de Heijden OG, Eerols M, et al. Modelling rubella in Europe. *Epidemiol Infect* 2000; 125 (3): 617-34.

EPIDEMIA DI ROSOLIA 2002: UN ANNO DOPO

Maria Grazia Revello

Servizio di Virologia, IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

Nel 2002, si è verificato in Italia un aumento di incidenza della rosolia, e presso il Servizio di Virologia del Policlinico San Matteo di Pavia sono stati diagnosticati 97 casi di infezione acuta. Tredici di questi riguardavano donne gravide (3 di provenienza extracomunitaria); si trattava di 11 infezioni primarie e due reinfezioni in donne vaccinate, avvenute

tra la settimana prima dell'ultima mestruazione e la 28° settimana di gestazione. La diagnosi di infezione primaria è stata posta dimostrando la sieroconversione o la presenza di IgM specifiche e bassa avidità (1), mentre la diagnosi di reinfezione è stata posta dimostrando un significativo incremento di IgG ad alta avidità e fugace risposta IgM.

Le 13 gravidanze, di cui due gemellari, sono state seguite prospetticamente, proponendo il counselling e la diagnosi prenatale ed effettuando un follow-up attivo. Cinque gravide (Figura) hanno effettuato la diagnosi prenatale a 18-22 settimane di gravidanza mediante: a) ricerca diretta di RNA virale nel sangue fetale e/o liquido amniotico; b) isolamento del virus mediante *reverse-transcription polymerase chain reaction* su colture cellulari; c) determinazione delle IgM virus-specifiche su sangue fetale (3, 4). La diagnosi di rosolia congenita alla nascita è stata effettuata con gli stessi approcci (ricerca dell'RNA virale e/o isolamento del virus da sangue e urine nel neonato; ricerca di IgM specifiche nel sangue neonatale).

Gli esiti valutati a un anno di distanza, riassunti in Figura, sono drammatici. Infatti, mentre le donne vaccinate non hanno trasmesso l'infezione al feto, otto donne con infezione primaria hanno trasmesso l'infezione o hanno interrotto la gravidanza. In particolare, si sono verificati 5 casi di trasmissione dell'infezione; 3 di questi erano gravemente sintomatici comportando in due casi la morte in utero a 20 e 29 settimane di gravidanza, e in un caso la nascita di un neonato con lesioni multiple a livello cerebrale e cecità monolaterale. Per un caso si è fatto ricorso all'interruzione volontaria di gravidanza a 21 settimane di gestazione dopo diagnosi prenatale positiva per infezione fetale e riscontro ecografico di malformazioni cardiache, mentre un solo neonato con infezione confermata alla nascita è tuttora asintomatico a un anno di vita. Altre 3 gravidanze complicate da rosolia a 3-7 settimane di gestazione sono state volontariamente interrotte entro le 12 settimane, in assenza di diagnosi prenatale; infine, solo 4 gravidanze si sono concluse con la nascita di neonati non infetti. In questi quattro casi l'infezione era stata contratta in periodi a basso rischio di trasmissione (tra una settimana prima e 11 giorni dopo l'ultima mestruazione in 3 casi, a 28 settimane di gravidanza nel restante caso). Due donne con infezione periconcezionale hanno effettuato la diagnosi prenatale, risultata negativa. In assenza di questa opportunità, verosimilmente entrambe le gravidanze sarebbero state interrotte.

L'anamnesi delle 11 donne gravide (7 nullipare e 4 pluripare) con infezione primaria rivela inequivocabilmente l'inadeguatezza delle misure adottate per prevenire la rosolia congenita. Infatti, solo una delle 7 nullipare era stata testata pre-gravidanza e, risultata sieronegativa, non era stata vaccinata. Allo stesso modo, nessuna delle 4 pluripare, sieronega-

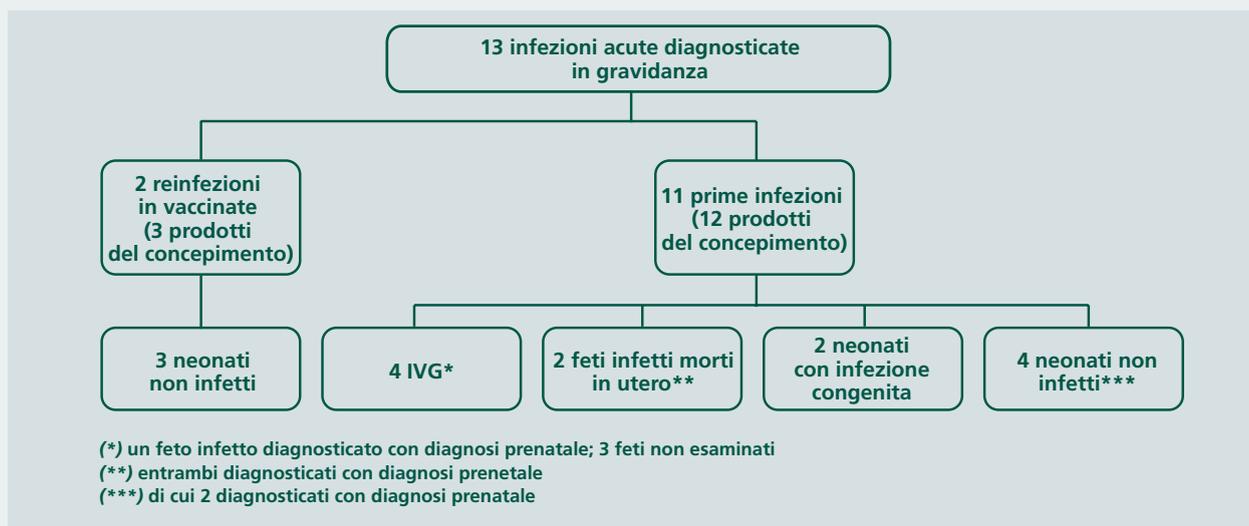


Figura - Esito a un anno di distanza delle 13 infezioni da rosolia diagnosticate in donne gravide nel 2002

tive per rosolia già nel corso di gravidanze precedenti, era stata vaccinata.

Oltre alle 13 gravidanze seguite prospetticamente, è stato diagnosticato un ulteriore caso di rosolia congenita, in un lattante deceduto all'età di 4 mesi, il cui esame autoptico ha consentito di isolare il virus della rosolia in diversi organi. Il bambino era nato gravemente sintomatico (ritardo di crescita, petecchie, epatosplenomegalia, cataratta e sordità bilaterale, pervietà del dotto di Botallo), ma la diagnosi di rosolia congenita non era stata considerata alla nascita dato che la madre aveva un reperto positivo per la presenza di IgG specifiche anti-rosolia a 16 settimane di gravidanza.

Risultati sovrapponibili a quelli sopradescritti erano stati osservati durante la precedente epidemia del 1997, quando furono diagnosticati 12 casi di rosolia in gestanti, esitati in 6 interruzioni volontarie di gravidanza, due neonati con infezione congenita di cui uno sintomatico, 3 neonati non infetti e una gravidanza a esito ignoto.

Dato che non si prevede l'eliminazione della rosolia congenita in tempi brevi, è necessario che venga effettuata una sorveglianza attiva dei casi di rosolia diagnosticati in gravidanza, garantendo elevate capacità diagnostiche a livello laboratoristico. Va sottolineato che in Italia poche strutture sono in grado di fornire una diagnosi virologica affidabile di infezione acuta (si pensi al delicato aspetto della interpretazione di risultati IgM positivi) e ancora meno sono i laboratori in grado di eseguire una diagnosi prenatale completa di tutti gli approcci diagnostici oggi disponibili. Offrire la possibilità a una donna di effettuare una scelta basata sul riscontro obiettivo di assenza o presenza di trasmissione al feto, rappresenta un aiuto fondamentale da parte del sistema sanitario. È peraltro assolutamente indispensabile che le strutture che effettuano la diagnosi virologica abbiano la necessaria competenza; in caso contrario si rischia di aggiungere dramma al

dramma fornendo all'interessata risultati a elevato rischio di non attendibilità (falsi negativi o falsi positivi).

Riferimenti bibliografici

1. Hedman K, Rousseau SA. Measurement of avidity of specific IgG for verification of a recent primary rubella. *J Med Virol* 1989; 27: 288-92.
2. Revello MG, Baldanti F, Sarasini A, et al. Prenatal diagnosis of rubella virus infection by direct detection and semiquantitation of viral RNA in clinical samples by reverse transcription-PCR. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 708-13.
3. Revello MG, Sarasini A, Baldanti F, et al. Use of reverse-transcription polymerase chain reaction for detection of rubella virus RNA in cell cultures inoculated with clinical samples. *Microbiologica* 1997; 20: 197-206.

SORVEGLIARE LA ROSOLIA CONGENITA: L'ESPERIENZA DEL REGISTRO "INFEZIONI PERINATALI" IN CAMPANIA

Wilma Buffolano¹, Elvira Lorenzo², Sergio Lodato³, Antonio Parlato⁴, Renato Pizzuti², Onlus-Registro Punti Nascita Regione Campania e Servizi Prevenzione ASL Regione Campania

¹Dipartimento di Pediatria, Università degli Studi "Federico II", Napoli

²Osservatorio Epidemiologico Regionale, Napoli

³Agenzia Regionale Sanità, Napoli

⁴ASL Napoli 2, Napoli

Dal 1997, l'Osservatorio Epidemiologico della Regione Campania (OERC) ha attivato presso il Dipartimento di Pediatria dell'Università "Federico II" di Napoli un Registro Infezioni Perinatali, al fine di monitorare: l'impatto di queste patologie (incidenza e esiti) e l'efficacia delle pratiche di prevenzione/trattamento

inserite nei "Protocolli di accesso agli esami di laboratorio e di diagnostica strumentale per le donne in stato di gravidanza e a tutela della maternità" (1, 2). Partecipa al Registro una Rete di Punti Nascita della Regione Campania (onlus RePuNaRC) che copre l'89% della natalità regionale. I nati vivi con storia di esposizione in gravidanza a una infezione trasmissibile dalla madre al feto sono arruolati prospetticamente in protocolli di diagnosi e trattamento accreditati internazionalmente (3). Nei casi di infezione congenita diagnosticati solo dopo la nascita, quando vengono rilevate le sequele, i fattori di rischio operanti nella madre, l'appropriatezza delle pratiche di prevenzione in gravidanza e del trattamento post-natale sono valutati retroattivamente attraverso questionari *ad hoc* somministrati alla madre, rivalutazione dei documenti clinici, interviste telefoniche al ginecologo e/o al pediatra curante.

In questo articolo vengono illustrati i risultati relativi ai bambini affetti da rosolia congenita (RC), identificati tra il 1997 e il 2002. Secondo la definizione adottata dai Centers for Disease Control and Prevention statunitensi, è stato considerato come confermato un caso con manifestazioni cliniche compatibili e diagnosi di laboratorio positiva (criteri CDC 1999) (4). Per avere maggiori informazioni sull'impatto della RC nella Regione Campania, oltre ai dati rilevati dal Registro sono state svolte 3 ulteriori attività: a) identifica-

zione delle diagnosi di RC tra i nati 1997- 2001 attraverso le Schede di Dimissione Ospedaliera (codice ICD-9: 771.0); b) verifica della diagnosi secondo i criteri CDC 1999, sulla base delle cartelle di ricovero ospedaliero e di una intervista telefonica strutturata ai pediatri curanti di libera scelta, identificati e contattati attraverso i Servizi di Epidemiologia e Prevenzione. Sono stati esclusi tutti i pazienti che non soddisfacevano la definizione di caso confermato (4); c) confronto dell'andamento temporale dei casi di RC con quello delle notifiche obbligatorie di rosolia (SIMI; anni 1996-2002).

In totale, sono stati identificati 18 bambini affetti da RC, di cui 5 identificati esclusivamente tramite revisione dei codici ICD9 di dimissione. Sono stati rilevati 2 picchi d'incidenza della RC, rispettivamente nel 1997 (5 casi) e 2001-02 (4 e 3 casi) (Figura). Negli stessi anni, i dati di notifica obbligatoria di rosolia mostrano un'elevata incidenza della rosolia.

In Campania nascono ogni anno circa 70000 bambini; l'incidenza annuale della RC è stata quindi sempre superiore a 1 caso per 100000 nuovi nati, raggiungendo nel 2001 i 6 casi per 100000. Questi dati dimostrano un'inadeguatezza degli interventi di sorveglianza (screening prenatale) e prevenzione (vaccinazione) attuati.

Dato che la copertura vaccinale per morbillo-parotite-rosolia non è omogenea tra tutte le regioni italiane e in alcune è inferiore al 50% (5), è altamente probabile che la RC sia un problema rilevante non solo in Campania, ma anche nel resto del territorio nazionale. L'esperienza campana dimostra che la collaborazione tra punti nascita, servizi territoriali di epidemiologia e prevenzione, e strutture regionali ha realizzato percorsi efficaci per identificare i casi di RC, evidenziandone la frequenza e il grave impatto in termini di salute. Questa esperienza impone scelte di sanità pubblica atte a garantire il raggiungimento di coperture vaccinali ottimali per la rosolia che garantiscano la prevenzione della rosolia in gravidanza, attivando eventualmente anche campagne straordinarie finalizzate al recupero delle donne suscettibili.

Riferimenti bibliografici

1. Decreto Ministero della Sanità n. 78 del 6 marzo 1995. Aggiornamento del D.M. 14 aprile 1984: "Protocolli di accesso agli esami di laboratorio e di diagnostica strumentale per le donne in stato di gravidanza ed a tutela della maternità responsabile".
2. Decreto Ministero della Sanità n. 245 del 20 ottobre 1998. Aggiornamento del D.M. 6 marzo 1995.
3. CDC. National Immunization Program. Manual for the Surveillance of Vaccine-Preventable Diseases. 3rd Edition. 2002.
4. CDC. Rubella Congenital Syndrome, 1999 case definition. (www.cdc.gov/epo/dphsi/casedef/rubella_syndrome_congenital_current.htm)
5. Gruppo di lavoro ICONA. ICONA: indagine nazionale sulla copertura vaccinale infantile. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 1998. Rapporti ISTISAN 98/33.

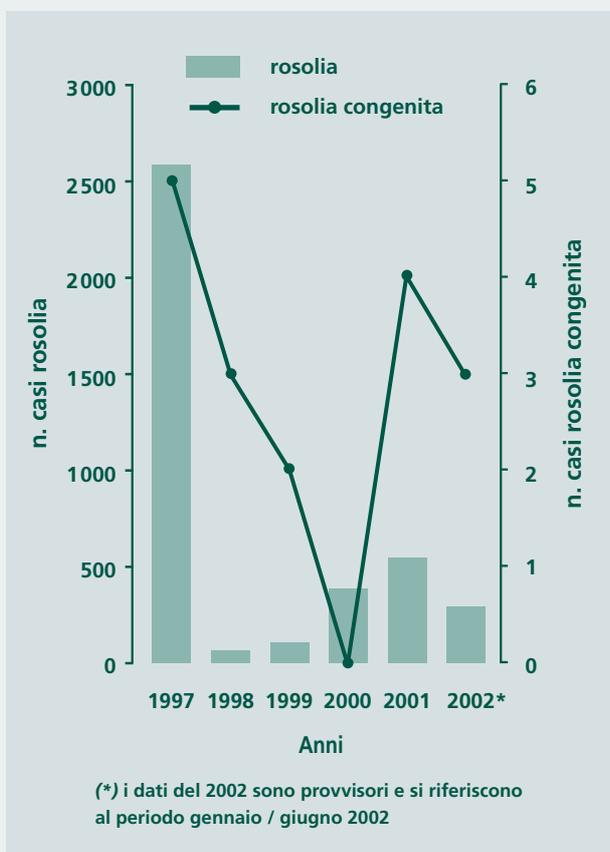


Figura - Notifiche annuali di rosolia e casi di rosolia congenita in Campania (1997-2002)*

ANALISI DEL RIFIUTO VACCINALE NELL'ASL 18 DELLA REGIONE PIEMONTE SU 23 ANNI DI OSSERVAZIONE

Franco Giovanetti¹ e Elio Laudani²

¹Dipartimento di Prevenzione ASL 18, Alba

²Dipartimento Territoriale ASL 18, Alba

In Italia l'obbligo vaccinale contro poliomielite, difterite, tetano ed epatite B ha reso possibile il raggiungimento di elevate coperture vaccinali (> 90%) su tutto il territorio nazionale. Tuttavia, come descritto in altre Nazioni, all'aumentare della copertura vaccinale e al diminuire della frequenza delle malattie prevenibili, corrisponde una diminuita percezione del rischio di tali malattie e una enfaticizzazione dei rischi connessi con l'immunizzazione (1); ne consegue un'aumentata frequenza dell'obiezione attiva alle vaccinazioni. In Italia questo fenomeno è più diffuso in alcune aree del Nord, a più elevata copertura vaccinale.

L'ASL 18 comprende le aree urbane di Alba e Bra e altri 74 Comuni, per un totale di 158 472 residenti. Il territorio suddiviso in due distretti, i nuovi nati sono in media 1 390 per anno. Le coperture vaccinali valutate a 24 mesi di vita sono elevate (> 95% per i vac-

cini obbligatori, 90% per morbillo e > 90% per *Haemophilus influenzae* tipo b).

A partire dagli anni '80, nel Distretto 1 sono emersi piccoli nuclei di dissenso, generalmente organizzati intorno a un leader non medico, sostenitore delle medicine non convenzionali. Dal 2000 nello stesso Distretto si è rivelata particolarmente incisiva l'attività di un'associazione sostenuta da un medico omeopata, che ha promosso conferenze e incontri. Nel Distretto 2 l'attività dei movimenti antivaccinali è invece sempre stata pressoché assente.

Il presente studio ha come obiettivo l'analisi della frequenza del rifiuto vaccinale nella ASL 18; le coorti di nascita prese in esame vanno dai nati nel 1980 ai nati nel 2002.

I dati sono stati ricavati dall'archivio vaccinale, che è sia cartaceo che informatizzato su tutto il territorio e per tutte le coorti di nascita considerate.

È stato definito come rifiuto vaccinale la situazione in cui i genitori hanno rifiutato in modo esplicito di iniziare o completare il ciclo primario delle vaccinazioni obbligatorie. Per ciclo primario si intendono le 3 dosi dei vaccini per difterite e tetano, polio ed epatite B. Questi casi vengono registrati nell'archivio vaccinale, conservando la dichiarazione di rifiuto informato sottoscritta dai genitori. L'analisi dei dati è stata effettuata utilizzando il software Epi-Info 6.

È stata calcolata la frequenza dei rifiuti (espressa in numero di casi su 1 000 soggetti eligibili alla vaccinazione) sia per l'intera ASL che per Distretto e Comu-

Tabella 1 - Frequenza (n. casi/1 000) del rifiuto vaccinale per Distretto; ASL 18, coorti di nascita 1980-2002

Comune	n. nati 1980-2002	n. rifiuti	n. rifiuti/1 000 nati
Alba	5 824	14	2,40
Altri Comuni del Distretto 1	13 888	41	2,95
Totale Distretto 1	19 712	55	2,79
BRA	6 060	6	0,99
Altri Comuni del Distretto 2	6 947	7	1,00
Totale Distretto 2	13 007	13	0,99
Totale ASL 18	32 719	68	2,08

Tabella 2 - Frequenza (n.casi/100 000) del rifiuto vaccinale per periodo e distretto; ASL 18, coorti di nascita 1980-2002

	Coorti 1980-1991			Coorti 1992-2002		
	n. nati	n. rifiuti	n. rifiuti/ 1 000 nati	n. nati	n. rifiuti	n. rifiuti/ 1 000 nati
Alba	3 093	2	0,64	2 731	12	4,39
Altri Comuni Distretto 1	7 357	3	0,40	6 531	38	5,82
Totale Distretto 1	10 450	5	0,48	9 262	50	5,40
Bra	3 314	0	0	2 746	6	2,18
Altri Comuni Distretto 2	3 669	0	0	3 278	7	2,13
Totale Distretto 2	6 983	0	0	6 024	13	2,16
Totale ASL 18	17 433	5	0,29	15 286	63	4,25

ne; poiché molti Comuni rurali hanno un esiguo numero di nati, i dati relativi alla popolazione extraurbana sono stati aggregati. Inoltre, poiché nell'ultimo decennio si è verificato un aumento dei rifiuti vaccinali, sono stati messi a confronto i dati relativi agli intervalli temporali 1980-91 e 1992-2002.

Su 32 719 nati tra il 1980 e il 2002, sono stati identificati 68 casi di rifiuto vaccinale (2/1 000), di cui 64 non hanno ricevuto neppure una dose di vaccino, mentre 4 hanno rifiutato di completare il ciclo primario dopo le prime 2 dosi.

In Tabella 1 è riportata la distribuzione per Distretto e Comune. Le frequenze più elevate riguardano il Distretto 1, con un rischio relativo (RR) rispetto al Distretto 2 pari a 2,79 (IC 95%: 1,5-5,1).

In Tabella 2 sono messe a confronto le frequenze di rifiuti nei periodi 1980-91 e 1992-2002, per Distretto. Risulta evidente il netto incremento dei casi di tutta l'ASL nel secondo periodo, con un RR di 14,3 (IC 95% = 5,8-35,6).

Lo stesso confronto temporale, limitato al Distretto 1, mostra un RR pari a 11,2 (IC 95%: 4,5 e 28,1).

Negli ultimi due decenni anche nel nostro Paese è progressivamente emerso il rifiuto delle vaccinazioni su base ideologica e culturale, derivante non da trascuratezza ma da ben precise convinzioni dei genitori.

Come è noto, al di là del rischio individuale per il singolo bambino non vaccinato, il rifiuto può comportare un vero e proprio rischio per la popolazione solo se è in grado di ridurre la copertura vaccinale al di sotto del 95%, che è considerato il livello critico per mantenere l'*herd immunity* (2).

L'atteggiamento della sanità pubblica oscilla tra l'accettazione del dissenso, considerato fisiologico e quindi (se contenuto entro limiti che non compromettono l'*herd immunity*) ineluttabile, e l'atteggiamento sanzionatorio, in cui tende a prevalere la puntuale applicazione della norma a scapito del dialogo con i genitori inadempienti.

Infatti, la vigente legislazione prevede, in caso di inadempienza all'obbligo vaccinale, l'irrogazione di una sanzione pecuniaria; inoltre è prassi comune anche la segnalazione all'autorità sanitaria locale (rappresentata dal Sindaco) e al Tribunale dei Minori, che generalmente conclude il procedimento archiviando il caso. Un accordo sottoscritto tra il Tribunale dei Minori di Torino e la Regione Piemonte prevede di segnalare al Pubblico Ministero solo i casi in cui è fondato il sospetto di una carenza della funzione genitoriale, mentre in presenza di un rifiuto motivato da convincimento personale la segnalazione non viene effettuata.

I dati illustrati nel presente studio, che comprende un periodo di ben 23 anni, permettono di considerare il rifiuto vaccinale, nella popolazione in esame, irrilevante dal punto di vista dell'*herd immunity*, anche laddove la propaganda antivaccinale si è rivelata più incisiva. Nell'area e nell'intervallo temporale in cui è stato registrato il maggior numero di rifiuti la frequenza è comunque inferiore all'1%.

Il contesto ambientale sembra essere decisivo nell'influenzare la scelta dei genitori; come abbiamo visto, esiste un significativo rischio di rifiuto vaccinale proprio tra i residenti nel Distretto in cui è attivo il movimento antivaccinale. Inoltre, il fatto che la leadership del dissenso negli anni più recenti sia stata assunta da una figura medica (in quanto tale più autorevole rispetto alle figure di riferimento degli anni precedenti) può aver contribuito all'incremento dei casi di rifiuto.

In base ai risultati del presente studio, è possibile formulare una duplice raccomandazione per i servizi di sanità pubblica: anzitutto è prioritario il costante monitoraggio del fenomeno, in modo tale da poter intervenire qualora esso assuma caratteristiche tali da comportare ricadute significative sull'*herd immunity*; in secondo luogo, appare di cruciale importanza l'informazione e l'educazione sanitaria della popolazione, affinché la vaccinazione venga percepita non più come un obbligo imposto dalla legge, bensì come un diritto fondamentale di ogni bambino.

Riferimenti bibliografici

1. Chen RT, Orenstein WA. Epidemiologic Methods in Immunization Programs. *Epidemiol Reviews* 1996; 18(2): 99-117.
2. Anderson RM, May R. *Infectious diseases of humans. Dynamics and control*. Oxford: Oxford University Press; 1991.

PREVENIRE IL MORBILLO: L'ESPERIENZA DELLA PROVINCIA AUTONOMA DI BOLZANO

¹Peter Kreidl, ²Josef Simeoni, ³Simone Schmorak,
⁴Maria Grazia Zuccaro, ⁵Albert Hopfgartner
e ⁶Giulia Morosetti

¹Provincia autonoma di Bolzano, Assessorato alla sanità,
Osservatorio epidemiologico, Bolzano

²Provincia autonoma di Bolzano,
Azienda Sanità di Bolzano

³Provincia autonoma di Bolzano,
Azienda Sanità di Merano

⁴Provincia autonoma di Bolzano,
Azienda Sanità di Bressanone

⁵Provincia autonoma di Bolzano, Azienda Sanità di Brunico

⁶Provincia autonoma di Bolzano, Assessorato alla sanità,
Ufficio igiene e salute pubblica

Nel 1998, lo studio ICONA ha evidenziato che la Provincia Autonoma di Bolzano aveva una delle coperture vaccinali per morbillo più basse d'Italia (28% entro i 2 anni) (1). Di conseguenza, negli anni 1996-99 l'incidenza del morbillo stimata in base alle notifiche obbligatorie era la più elevata d'Italia (incidenza annuale media > 200 casi/100 000 abitanti). L'ultima epidemia di morbillo si è verificata nel 1999, con circa 1 000 casi notificati. Nei tre anni successivi, sono stati notificati in me-

dia 35 casi per anno. Data l'elevata percentuale di suscettibili, e considerata l'elevata circolazione del morbillo in Italia, esiste il rischio di una nuova epidemia. Per questo, l'Assessorato Provinciale alla Sanità ha attuato una serie di iniziative per migliorare la copertura vaccinale e la sorveglianza del morbillo, nonché gli interventi da attuare qualora si dovesse verificare un caso.

I dati routinari di copertura vaccinale evidenziano che la percentuale di bambini di età inferiore a 10 anni vaccinati contro il morbillo è scarsa soprattutto nelle aree rurali (< 40%), e un'indagine condotta in queste aree nel 2002 ha mostrato una forte correlazione tra assenza di invito attivo e scarsa copertura vaccinale. Per questo, l'Assessorato ha raccomandato di invitare attivamente alla vaccinazione tutti bambini tra 12 e 15 mesi di vita, inviando per posta almeno due comunicazioni. Contemporaneamente, è stato richiesto di aumentare il numero di sedute vaccinali, che in alcuni Comuni si tenevano molto raramente, anche una sola volta all'anno. Inoltre, è stata avviata una campagna straordinaria di recupero rivolta a tutti i bambini nati tra il 1993 e il 1999. Dato che in Trentino-Alto Adige sono abbastanza frequenti gli obiettori alle vaccinazioni, la popolazione è stata sensibilizzata attraverso i mezzi di comunicazione di massa. Sono stati diffusi tramite i giornali locali dei comunicati stampa e sono state effettuate interviste televisive e radiofoniche. Per quanto riguarda il personale sanitario, sono stati condotti incontri con rappresentanti dell'Assessorato e dell'Istituto Superiore di Sanità, cui hanno partecipato gli operatori dei servizi vaccinali, il 25% dei medici di famiglia e il 36% dei pediatri di libera scelta. Infine, è stato messo a punto un manuale sulle vaccinazioni.

Il sistema di sorveglianza del morbillo è stato migliorato chiedendo ai medici di segnalare immediatamente per telefono alla ASL tutti i casi sospetti. La ASL effettua quindi un'indagine del caso, che include la conferma di laboratorio (ricerca IgM su siero o virus su urine).

Tutti i potenziali contatti vengono identificati e viene loro distribuita una lettera con informazioni sul morbillo e sulla necessità di isolare a domicilio chiunque presenti sintomi suggestivi (febbre, tosse, raffreddore) in un periodo temporale compatibile con l'incubazione.

Lo stato vaccinale dei contatti viene verificato consultando l'anagrafe vaccinale del Comune di residenza. La vaccinazione post-esposizione viene offerta ai suscettibili se non sono passate più di 72 ore dall'esposizione. Infine, tutti i contatti potenzialmente suscettibili (non vaccinati o stato vaccinale sconosciuto) vengono ricontattati telefonicamente circa 20 giorni dopo l'insorgenza dell'esantema nel caso indice, in modo da verificare la presenza di casi secondari.

Tra gennaio e aprile 2003, sono stati segnalati 14 casi di morbillo, di cui 9 confermati in laboratorio o collegati epidemiologicamente a un caso confermato (Figura), rispetto ai 10 casi notificati nello stesso pe-

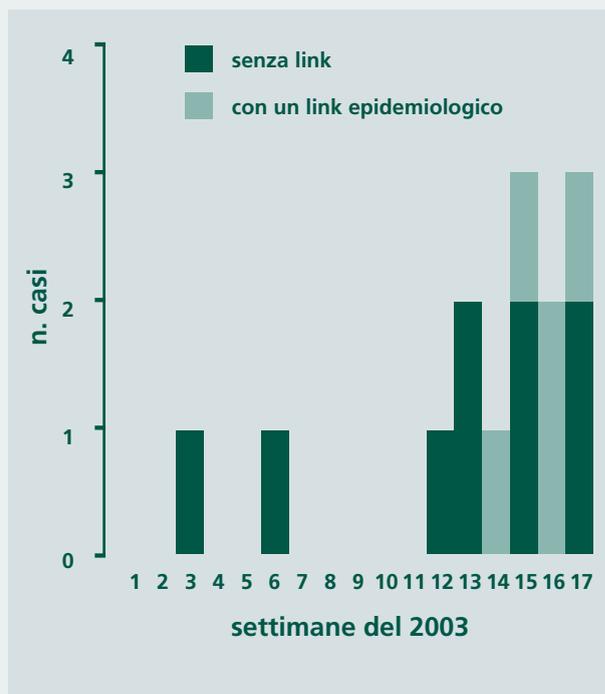


Figura - Numero di casi di morbillo in Trentino-Alto Adige, gennaio-aprile 2003 (n = 14)

riodo dello scorso anno. L'età media è stata di 13 anni (range: 10 mesi-23 anni).

Dei 14 casi, 10 sono stati segnalati dal medico curante, 3 dai genitori di bambini cui il medico aveva diagnosticato il morbillo in base ai sintomi riferiti per telefono, e uno attraverso il follow-up attivo dei contatti di un caso confermato. Questi ultimi quattro casi sono stati confermati in laboratorio.

Il miglioramento della sorveglianza, inclusa la ricerca attiva di casi secondari, è una tappa essenziale della strategia di controllo del morbillo. Infatti, la nostra esperienza suggerisce che non tutti i pazienti vengono direttamente visitati da un medico, e quindi alcune segnalazioni possono sfuggire. Inoltre, la ricerca attiva dei contatti può contribuire a ridurre la trasmissione dell'infezione, sia attraverso la vaccinazione dei suscettibili, che attraverso la raccomandazione di isolare i pazienti che presentano sintomi suggestivi di morbillo, prima che compaia l'esantema.

Riferimenti bibliografici

1. Rota M C, Kreidl P, Ciofi degli Atti M, et al. Icona: indagine nazionale sulla copertura vaccinale infantile. Roma: Istituto Superiore di Sanità 1998. Rapporti ISTISAN 98/33.

Comitato editoriale BEN

Donato Greco, Nancy Binkin, Paolo D'Argenio, Paola De Castro, Carla Faralli, Marina Maggini, Stefania Salmaso

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

Rischio di sarcoma dei tessuti molli in residenze nei pressi di un inceneritore



Pietro Comba¹, Valeria Ascoli², Stefano Belli¹, Marta Benedetti¹, Luciana Gatti³, Paolo Ricci³, Alberto Tieghi⁴

1) Laboratorio di Igiene Ambientale, ISS

2) Dipartimento di Medicina Sperimentale e Patologica, Università degli Studi "La Sapienza", Roma

3) Servizio Prevenzione e Sicurezza degli Ambienti di Lavoro, ASL Provincia di Mantova, Mantova

4) Comune di Mantova, Mantova

Riassunto - In seguito alla segnalazione di un sospetto cluster di casi di sarcoma dei tessuti molli (STM) in prossimità dell'inceneritore di rifiuti industriali di Mantova, l'Istituto Superiore di Sanità, di concerto con l'ASL della Provincia di Mantova e la Regione Lombardia, ha realizzato uno studio caso-controllo relativo agli STM diagnosticati nel decennio 1989-98 nella popolazione residente a Mantova e in tre comuni limitrofi (37 soggetti). Il campione dei controlli comprendeva 171 soggetti. L'odds ratio associata alla residenza entro 2 km dall'inceneritore è risultata pari a 31,4 (intervallo di confidenza 95% 5,6-176,1, basata su 5 casi).

Parole chiave: sarcomi dei tessuti molli, inceneritori, cluster

Summary (*Soft tissue sarcoma in the neighbourhood of an incinerator of industrial waste*) - Following the report of a suspected cluster of soft tissue sarcoma (STS) cases in the neighbourhood of an incinerator of industrial waste in Mantua, Italian National Institute of Health together with the Local Health Authority of Mantua and the Lombardy Region has implemented a case-control study on STS diagnosed in Mantua and in three neighbouring municipalities from 1989 through 1988. The study included 37 cases and 171 population controls. The odds ratio associated with residence less than 2 km from the incinerator was 31.4 (95% confidence interval 5.6-176.1, based on five cases).

Key words: soft tissue sarcoma, incinerators, cluster

In seguito ai primi studi condotti in Svezia che suggerivano un'associazione fra esposizione professionale a clorofenoli e fenossiacidi e insorgenza di sarcomi dei tessuti molli (STM), diversi autori in vari Paesi hanno prodotto ulteriori dati epidemiologici, e si è chiarito il ruolo eziologico della 2,3,7,8-tetraclorodibenzodiossina (TCDD) in relazione a questo tipo di neoplasie (1).

Nel 1998, un medico di base di Mantova segnalava un sospetto cluster di cinque casi di sarcoma dei tessuti molli, contro un numero di attesi compreso fra 0,5 e 1, osservati in prossimità del polo industriale; i casi erano stati diagnosticati fra il 1984 e il 1991 (2). Il polo industriale di

Mantova comprende uno stabilimento chimico, una raffineria, una cartiera, una fabbrica metalmeccanica e un inceneritore di rifiuti industriali che aveva operato dal 1974 al 1991.

In questo contesto è stato svolto, da parte dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) e della ASL di Mantova, uno studio caso-controllo finalizzato a stimare il rischio associato alla residenza in prossimità del polo industriale. Questa attività è stata richiesta e sostenuta dal Ministero della Salute e dalla Regione Lombardia, e l'ISS ha fornito un contributo relativo agli aspetti tecnico-scientifici del disegno dello studio, dell'analisi basata sulla distribuzione spaziale dei casi e della valutazione dei risultati in termini di possibili nessi causali.

“ Nel 1998 un medico di Mantova ha segnalato un sospetto di cluster di casi di sarcoma dei tessuti molli ”

Lo studio ha preso in esame tutti i casi di sarcomi dei tessuti molli diagnosticati nel decennio 1989-98 nella popolazione adulta residente a Mantova e nei tre comuni limitrofi di Roncoferraro, Virgilio e San Giorgio. Le fonti dei casi erano rappresentate dalle schede di ammissione/dimissione ospedaliera relative a tutta la Lombardia, dagli archivi di anatomia patologica di tutta la Lombardia e degli ospedali del Veneto e dell'Emilia-Romagna maggiormente utilizzati dai pazienti di Mantova. Lo studio ha incluso tutti i casi di sarcoma dei tessuti molli con conferma istologica, utilizzando le categorie della classificazione di Enzinger e Weiss, che è simile alla classificazione OMS e le raccomandazioni dell'Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. I tipi istologici sono stati messi in corrispondenza con i codici morfologici ICD-O/SNOMED. Sono stati esclusi dalla rilevazione i mesoteliomi e i sarcomi di Kaposi, oggetto, questi ultimi, di una trattazione separata (3).

I controlli sono stati estratti in modo randomizzato dai registri anagrafici al fine di riflettere la proporzione di popolazione residente nei vari quartieri di Mantova e nei tre comuni limitrofi, garantendo la comparabilità con i casi con riguardo alla distribuzione per età e sesso.

Per tutti i soggetti è stata ricostruita la storia abitativa a partire dal 1960. La "residenza principale" è stata definita come quella in cui il soggetto ha trascorso il maggior numero di anni con l'esclusione degli ultimi dieci anni prima della diagnosi (per i casi) e prima del reclutamento (per i controlli).

Le coordinate geografiche delle residenze principali, rilevate con un GPS (Geographic Positioning System), sono state riportate su di un sistema cartografico informatizzato. Per ogni soggetto è inoltre stata valutata la pregressa attività lavorativa presso il polo chimico attraverso un *record linkage* con la base dei dati relativi a uno studio di coorte precedentemente svolto dall'ASL di Mantova (4).

L'analisi dei dati così raccolti è stata effettuata con il software STATA 1999. Il rischio di sarcoma dei tessuti molli è stato indagato in funzione della distanza della residenza dall'inceneritore dei rifiuti industriali, con anelli di un raggio di un chilometro. Il primo anello ha un raggio di due chilometri, perché una vasta parte dell'area in esame è all'interno del polo industriale e non c'è popolazione residente.

Lo studio ha incluso 37 casi (17 uomini e 20 donne) di età compresa fra 26 e 85 anni e 171 controlli (82 uomini e 89 donne) di età compresa fra 24 e 90 anni.



L'età media dei casi (alla diagnosi) e dei controlli (all'arruolamento) era rispettivamente $60,9 \pm 14,8$ e $59,9 \pm 15,7$.

L'associazione fra sarcoma dei tessuti molli e distanza della residenza dall'inceneritore è stata valutata con l'analisi della regressione logistica; l'*odds ratio* (OR) associata alla residenza entro 2 km, standardizzata per età e sesso, è risultata pari a 31,4 (intervallo di confidenza (IC) 95%: 5,6-176,1, basato su 5 casi osservati). A distanze maggiori, il rischio decresce rapidamente fluttuando intorno al valore nullo di 1. Se si considera la distanza dell'abitazione dall'inceneritore come una variabile continua, si osserva una diminuzione del rischio non significativa sul piano statistico (OR = 0,90, IC 95%: 0,73-1,1). Dei cinque casi che risiedevano entro 2 km dall'inceneritore, un paziente di sesso maschile affetto

da dermatofibrosarcoma protuberans aveva in precedenza lavorato nel polo chimico di Mantova, mentre quattro pazienti di sesso femminile (due casi di liposarcoma e due casi di leiomiomasarcoma) non avevano lavorato nello stabilimento.

Il principale risultato di questo studio è l'indicazione di un'accresciuta incidenza di sarcomi dei tessuti molli nella popolazione residente in prossimità dell'inceneritore dei rifiuti di Mantova. In assenza di una categorizzazione dell'esposizione basata sul monitoraggio ambientale delle emissioni del polo industriale (composti organici volatili, metalli pesanti, idrocarbu-

Lo studio ha preso in esame i casi di sarcoma dei tessuti molli diagnosticati tra il 1989 e il 1998

ri policiclici aromatici, composti clorurati come le polichlorodibenzodiossine e i polichlorodibenzofurani), la distanza della residenza da una fonte di emissione appare un ragionevole indicatore indiretto di esposizione. Questo approccio, ad esempio, è stato recentemente utilizzato per valutare il rischio di sarcomi dei tessuti molli in prossimità di un inceneritore di rifiuti in Francia (5).

Fra gli agenti chimici plausibilmente emessi da un inceneritore di rifiuti industriali, solo le diossine risultano associate ai sarcomi dei tessuti molli. Poiché la principale fonte di assunzione di diossine per l'uomo è rappresentata dalla dieta, sarà opportuno saggiare l'ipotesi di una contaminazione del suolo e della catena alimentare.

Il presente studio è stato avviato in seguito alla segnalazione di un sospetto cluster, coerentemente con autorevoli linee guida internazionali e con il punto di vista dell'ISS, per il quale i sospetti cluster vanno indagati per valutare: a) se sussistano realmente; b) se possano avere un significato sul piano eziologico. Dei cinque casi del cluster originale, solo uno era incluso nello studio caso-controllo, che aveva una diversa finestra temporale; rimuovendo quel caso, l'OR entro i 2 km decresceva leggermente, ma rimaneva significativamente elevata (OR = 25,1, IC 95%: 4,2-150,8).



Precedentemente a questo studio, quasi tutte le indagini sui sarcomi dei tessuti molli in relazione ad agenti chimici potenzialmente contaminati da diossina avevano preso in esame esposizioni lavorative. Uno studio finlandese aveva segnalato un incremento del rischio di questa patologia nella popolazione residente in un distretto in cui l'acqua potabile conteneva 70-140 µg/l di clorofenoli a causa dell'inquinamento dell'acqua determinato da un'industria del legno (6). Lo studio francese precedentemente citato (5) riportava un rapporto di incidenza standardizzata pari a 1,44 ($p = 0,04$) associato alla residenza in prossimità di un inceneritore di rifiuti solidi urbani. Nell'area di Seveso non si è invece osservato un incremento dei sarcomi dei tessuti molli (7).

Il presente studio caso-controllo segnala quindi, per la prima volta, un accresciuto rischio di sarcoma dei tessuti molli in prossimità di un inceneritore di rifiuti industriali. Un ampio progetto di monitoraggio ambientale nell'area è attualmente in corso con la partecipazione dell'ISS, dell'ASL di Mantova e dell'ARPA Lombardia.

“
Lo studio ha indicato un'aumentata incidenza di sarcoma dei tessuti molli nei residenti nei pressi di un inceneritore
”

Riferimenti bibliografici

1. Axelson O. The epidemiologic evidence of health effects of tetrachlorodibenzodioxin (TCDD) in human beings. In: Ballarin-Denti A, Bertazzi PA, Facchetti S, Fanelli R, Mocarelli P, editors. The Seveso Accident 20 years on. Elsevier Science Ltd; 1999. p. 29-38.
2. Costani G. Incidenza anomala di sarcomi dei tessuti molli a Mantova. *Epidemiologia e Prevenzione* 1998; 22:1.
3. Ascoli V, Belli S, Benedetti M, et al. High incidence of classic Kaposi's sarcoma in Mantua, Po valley, Northern Italy (1989-1998). *Br J Cancer* 2001; 85(3): 379-82.
4. Merler E, Ricci P, Colin D, et al. Cancer mortality in a cohort of styrene production workers. 25th International Congress on Occupational Health, Stockholm 15-20 September 1996. *Book of Abstracts*. p. 210.
5. Viel JF, Arveux P, Baverel J, et al. Soft tissue sarcoma and non-Hodgkin's lymphoma cluster around a municipal solid waste incinerator with high dioxin emission levels. *Am J Epidemiol* 2000; 152(1):13-9.
6. Lampi P, Hakulien T, Loustarinen T, et al. Cancer incidence following chlorophenol exposure in a community in Southern Finland. *Arch Environ Health* 1992; 47:167-75.
7. Bertazzi PA, Consonni D, Bachetti S, et al. Health effects of dioxin exposure: a 20-year mortality study. *Am J Epidemiol*. 2001; 153(11): 1031-44.

Affidabilità dei risultati in medicina di laboratorio

Venti anni di attività del Progetto METOS



Marina Patriarca, Ferdinando Chiodo, Anna Minoprio, Barbara Rossi,
Marco Castelli, Federica Corsetti, **Antonio Menditto**

Laboratorio di Biochimica Clinica, ISS

Riassunto - Il Progetto METOS, iniziato nel 1983 e tuttora attivo, è un programma di valutazione esterna di qualità (VEQ) rivolto alle strutture che eseguono analisi specialistiche nel settore della medicina ambientale ed occupazionale. Oltre all'organizzazione di esercizi di VEQ, vengono svolte attività di formazione e sono in atto collaborazioni a livello europeo per l'armonizzazione delle procedure di valutazione dei laboratori.

Parole chiave: valutazione esterna di qualità, medicina di laboratorio, armonizzazione

Summary (*Reliability of results in laboratory medicine: twenty years of activity of the METOS project*) - The METOS Project, started in 1983 and still running, is an External Quality Assessment (EQA) Scheme for laboratories performing specialised analyses in occupational and environmental laboratory medicine. Besides the organisation of EQA exercises, initiatives for further education of the participants and the harmonisation of EQA procedures at an European level are carried out.

Key words: external quality assessment, laboratory medicine, harmonisation

Le norme ISO di recente pubblicazione (UNI ISO/IEC EN 17025:2000 e ISO 15189:2003) indicano, tra i requisiti per i laboratori di prova, di taratura e per i laboratori clinici, la dimostrazione della competenza attraverso la partecipazione con frequenza regolare a esercizi di valutazione esterna di qualità (VEQ). L'organizzazione di programmi di VEQ in medicina di laboratorio è di competenza delle Regioni, tuttavia, è da tempo riconosciuto che per le analisi meno frequenti, effettuate in genere da pochi laboratori specializzati, sia più opportuno operare su una dimensione nazionale, se non addirittura internazionale. In questo settore, il Laboratorio di Biochimica Clinica dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), sulla spinta della necessità di garantire a livello europeo la confrontabilità delle misure di piombo ematico effettuate nelle campagne multicentriche per l'attuazione della Direttiva CEE 312/77, ha avviato nel 1983 un progetto di ricerca "Progetto METOS" che ha

coinvolto molte strutture sul territorio nazionale. Gli obiettivi del progetto erano e sono: effettuare indagini a livello nazionale sulla affidabilità dei risultati analitici prodotti in settori specialistici della medicina di laboratorio; fornire ai laboratori operanti in questo settore i mezzi per la verifica indipendente delle proprie prestazioni; fornire, attraverso incontri periodici, elementi utili per la formazione sui temi della qualità, del riconoscimento della competenza e della metrologia (1). Parte del progetto è la sperimentazione sulla produzione degli stessi materiali di controllo, per i quali vengono sviluppate procedure tecniche ed analitiche idonee a garantirne e verificarne l'omogeneità, la stabilità e soprattutto la commutabilità con gli analoghi campioni reali oggetto delle analisi di laboratorio. Le tipologie analitiche coperte dal programma hanno compreso elementi in traccia (Al, Cd, Cr, Cu, Fe, Hg, Ni, Pb, Se, Zn) in fluidi biologici (sangue, siero, urine e liquido seminale) e metaboliti di solventi organici (2).

Il progetto METOS è un programma di valutazione esterna di qualità per laboratori clinici specializzati



Nel corso di venti anni di attività, il Progetto METOS ha interessato più di cento strutture (Aziende Ospedaliere, Dipartimenti della Prevenzione, Istituti di Medicina del Lavoro, Laboratori pubblici e privati) operanti sul territorio nazionale e prodotto risultati significativi sul miglioramento delle prestazioni dei laboratori, oltre a consentire la dimostrazione dell'affidabilità dei dati prodotti nelle attività di sorveglianza della popolazione contro il rischio di esposizione ambientale a piombo e cadmio svoltesi in Italia tra il 1986 e il 1992 (3).

In seguito alla crescente integrazione a livello europeo, con conseguente movimento di merci e di persone, è stata sentita l'esigenza di confrontarsi con attività simili svolte in altri Paesi europei, per verificare se le prestazioni di laboratorio offerte a cittadini di diversi paesi dell'Unione Europea (UE) potessero considerarsi di qualità equivalente, ovvero, se fosse necessario un processo di armonizzazione dei metodi e delle procedure di valutazione (4). A questo scopo, gli organizzatori europei di programmi di VEQ in questo settore si sono consociati in un network, finanziato dalla UE (Thematic Network: "European Organisers of External Quality Assessment/Proficiency Testing Schemes Related to Occupational and Environmental Laboratory Medicine", Contract No. SMT4-CT98-7522). Il network ha identificato come principale ostacolo all'armonizzazione l'utilizzo di traguardi analitici diversi in diversi Paesi, in parte dovuto (ad esempio, per il piombo nel sangue) alla diversità dei requisiti di leg-

ge per la protezione dei lavoratori. Successivamente, sono stati definiti, tenendo conto della rilevanza clinica e delle capacità tecniche, traguardi analitici minimi per il piombo nel sangue e l'alluminio nel siero (5). Tali limiti non sono vincolanti per gli organizzatori, ma rappresentano un primo passo nella direzione dell'armonizzazione e consentono di valutare le prestazioni di laboratori partecipanti a diversi schemi in modo univoco.

Un ulteriore passo nella direzione della confrontabilità e affidabilità dei dati è rappresentato dalla capacità del laboratorio di dimostrarne la riferibilità alle unità del Sistema Internazionale (SI). Questo processo richiede la costruzione di catene di riferibilità, basate su materiali di riferimento certificati. Recentemente, gli organizzatori del Progetto METOS hanno coordinato per l'Italia uno degli International Measurement Evaluation Programme (IMEP-17) dell'International Institute for Reference Methods and Measurements (IRMM), uno dei Joint Research Centre dell'UE. In questo studio sono state esaminate le prestazioni di 1037 centri (di cui 57 italiani) di 35 Paesi su campioni di siero certificati dall'IRMM per alcuni parametri biochimici, inclusi gli elementi in traccia rame, selenio e zinco (www.irmm.jrc.be/imep).

Per il 2003, sono in corso iniziative per il miglioramento e l'ampliamento delle attività del Progetto METOS, in particolare con l'attivazione di una collaborazione con il Servizio Elaborazione Dati dell'ISS e l'aggiornamento dei dati e delle attività svolte dai laboratori. La partecipazione al Programma è tuttora gratuita ed è aperta a tutte le strutture interessate e operanti nell'ambito del Servizio Sanitario Nazionale.

Riferimenti bibliografici

1. Morisi G, Patriarca M, et al. Risultati italiani ottenuti in un programma di sicurezza di qualità. Direttiva CEE per la determinazione del piombo nel sangue 312/29.3.1977. *Ann Ist Super Sanità* 1983; 19(2-3): 323-34.
2. Menditto A, Palleschi S, Minoprio A, et al. Quality assurance in biological monitoring of environmental exposure pollutants: from reference materials to external quality assessment schemes. *Microchemical J* 2000; 67: 313-37.
3. Menditto A, Chiodo F, Patriarca M, Morisi G, editors. Evoluzione dell'esposizione al piombo negli ambienti di vita e di lavoro in Italia. Indagini effettuate nel periodo 1978-1996. *Ann Ist Super Sanità* 1998; 34(1): 1-164.
4. Morisi G, Menditto A, Patriarca M, Taylor A, editors. European External Quality Assessment Schemes in occupational and environmental laboratory medicine. *Ann Ist Super Sanità* 1996; 32(2): 191-316.
5. Taylor A, Angerer J, Claeys F, et al. Comparison of procedures for evaluating laboratory performance in external quality assessment schemes for lead in blood and aluminum in serum demonstrates the need for common quality specifications. *Clin Chem* 2002; 48(11): 2000-7.

Giornata di studio

Riflessione etica e ricerca scientifica. Produzione e diffusione di risorse informative

Cinzia Sellitri¹ e Mirko Di Benedetto²

¹Servizio Elaborazione Dati, ISS

²Servizio Documentazione, ISS

Riassunto - Il 28 marzo 2003 si è svolto presso l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) la giornata di studio "Riflessione etica e ricerca scientifica. Produzione e diffusione di risorse informative". Tale iniziativa si inserisce nel progetto di ricerca "Raccolta e diffusione dell'informazione nel campo della bioetica tramite un sistema elettronico integrato", avviato nel 2001 dall'ISS, e ha avuto come obiettivo la presentazione di esperienze e progetti di gestione di sistemi informativi nel settore della bioetica quale supporto bibliografico alle attività di ricerca con potenziale impatto sulla salute e sul benessere del cittadino. Durante l'iniziativa sono stati presentati i risultati raggiunti in ambito nazionale e internazionale.

Parole chiave: bioetica, documentazione, risorse Internet, Italia

Summary (*Ethical considerations and scientific research: production and spreading of informative resources*) - On March 28, 2003 the Italian National Institute of Health (ISS) organised the workshop "Ethical considerations and scientific research: production and spreading of informative resources". This event is connected to the research project "Collection and dissemination of bioethical information through an integrated electronic system", started by the ISS in 2001. The Workshop was aimed at presenting some experiences and projects of information management systems related to bioethics, useful as reference tools for those research activities impacting on citizens' health and welfare. The results of the ISS research project were presented as well.

Key words: bioethics, documentation, Internet resources, Italy

Il 28 marzo 2003, presso l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) si è svolta la giornata di studio "Riflessione etica e ricerca scientifica. Produzione e diffusione di risorse informative". Questa iniziativa si inserisce nel progetto di ricerca "Raccolta e diffusione dell'informazione nel campo della bioetica tramite un sistema elettronico integrato", avviato nel 2001 dall'Istituto Superiore di Sanità, che prevede, tra i suoi obiettivi, la realizzazione di un sistema integrato per la raccolta e lo scambio di dati nel settore della bioetica quale supporto bibliografico alle attività di ricerca con potenziale impatto sulla salute e sul benessere del cittadino.

Scopo dell'incontro è stato quello di illustrare esperienze e progetti di gestione di sistemi informativi nel

settore della bioetica ed era rivolto a operatori di istituzioni attive nella diffusione dell'informazione in tale ambito. Alla manifestazione hanno partecipato esperti nazionali e internazionali.

Nei molteplici interventi che hanno caratterizzato la giornata di studio sono stati affrontati temi di grande interesse quali l'etica della valutazione scientifica e la documentazione riguardante l'etica nella sanità pubblica.

L'analisi dell'etica della valutazione della ricerca scientifica ha messo in evidenza alcuni aspetti importanti come il rapporto tra spesa per ricerca e sperimentazione e prodotto interno lordo del Paese, così come la spesa per ricerca e sperimentazione distinta per zone territoriali e normalizzata rispetto alla popo-

lazione. Sono stati indicati gli elementi per una valutazione della ricerca, le finalità etiche della valutazione, i presupposti etici del processo. Infine sono state presentate le linee guida per la valutazione della ricerca elaborate dal CIVR (Comitato di Indirizzo per la Valutazione della Ricerca).

Altrettanta attenzione è stata prestata alla protezione dei dati personali nei Paesi europei ed extraeuropei e sono stati messi in evidenza alcuni importanti risultati di ricerche che dimostrano come, ad esempio, nel Regno Unito gli utenti del servizio pubblico riconoscano il pubblico interesse permettendo l'uso dei loro dati sanitari personali finalizzato a un miglioramento dei servizi e delle cure. I dati richiesti sono generalmente anonimi e aggregati. Negli Stati Uniti i pazienti hanno diritto di sapere e controllare come vengono utilizzati i loro dati sanitari e viene loro fornita una spiegazione di come verranno usati. Generalmente culture differenti danno un diverso peso morale alla protezione di interessi individuali rispetto a un interesse collettivo.

Le relazioni della seconda parte della mattinata hanno illustrato in dettaglio il progetto "Raccolta e diffusione dell'informazione nel campo della bioetica tramite un sistema elettronico integrato". L'obiettivo è la creazione di uno strumento in grado di raccogliere quanto disponibile in Italia sulle problematiche bioetiche che possa rappresentare un punto di riferimento per la ricerca e facilitare l'accesso alle informazioni da

parte di cittadini, enti e strutture coinvolte in attività che implicano problemi etici in campo biomedico, terapeutico, ambientale.

Tale strumento è costituito da una base di dati in lingua italiana che raccoglie quanto pubblicato in Italia su qualsiasi supporto (cartaceo ed elettronico) a partire dal 1995. Il fondo documentario è costituito da monografie, periodici, atti di convegni, letteratura grigia, documenti giuridici, pareri di comitati etici, raccomandazioni internazionali e risorse elettroniche.

Per la gestione è stato utilizzato il software Sebina della AKROS adottato da molte biblioteche, compresa la biblioteca dell'ISS e che presenta una interfaccia di ricerca molto semplice per l'utente.

Un'analisi della documentazione reperita e registrata nella base di dati dimostra che esistono sul territorio realtà documentarie molto interessanti ma an-

cora disperse e caratterizzate da necessità di integrazione. La documentazione disponibile è nella maggior parte dei casi ancora limitata ma esistono buone potenzialità per la creazione di una rete per lo scambio e la fornitura di documenti. È stato inoltre condotto un censimento delle risorse italiane consultabili liberamente su web attraverso i principali motori di ricerca attualmente disponibili. La ricerca mostra chiaramente come ci sia una grande massa di informazioni disponibili in rete e devono pertanto essere selezionate le fonti informative più adeguate che diano sufficienti garanzie quanto all'attendibilità dei contenuti.

Per l'indicizzazione del materiale è stato elaborato un thesaurus *ad hoc*: il TIB (Thesaurus Italiano di Bioetica) derivato dalla traduzione del Bioethics

Thesaurus (800 descrittori) successivamente integrato e adattato per un totale di 1 600 voci per poter descrivere in maniera più corretta i concetti contenuti nei documenti.

Il TIB è sottoposto a revisioni sia sotto il profilo del controllo terminologico sia sotto il profilo della struttura delle relazioni.

Oltre a illustrare gli obiettivi raggiunti è stato dato spazio a una dimostrazione pratica sui 3 500 record presenti nella base di dati illustrando la relativa interfaccia di interrogazione, simulando alcune ricerche e mostrandone i risultati.

Infine, nell'ultimo intervento della giornata, è stata presentata un'ampia panoramica delle problematiche etiche in una istituzione scientifica citando l'esperienza del Comitato etico dell'ISS (www.comitatoetico.iss.it). Il Comitato, istituito con Decreto del Ministro Bindi e successivamente nominato dal Ministro Veronesi il 31 gennaio 2001, ha il compito di fornire consulenze e pareri sugli aspetti etici delle attività dell'ISS. Inoltre, compatibilmente con le sue attività valutative, ha il compito di promuovere la formazione etica del personale dell'ISS anche attraverso la formulazione di iniziative da proporre al Presidente.

Nel pomeriggio la tavola rotonda alla quale hanno partecipato esperti nel campo della bioetica ha acceso uno stimolante confronto sul tema "Quale informazione per la bioetica? Realizzazioni e prospettive". Nel corso della tavola rotonda è stata analizzata la situazione dell'informazione nel settore della bioetica, sono state illustrate esperienze e progetti di gestione di sistemi informativi e sono state presentate le varie realizzazioni in questo campo (siti web, banche dati).

Una registrazione integrale della giornata di studio è consultabile nel sito <http://www.giofil.it/giofiltv.htm>

Nella rete web c'è una considerevole quantità di materiale relativo alla bioetica

Scopo del convegno è stato quello di rendere noti esperienze di sistemi informativi in ambito biomedico

Visto... si stampi

A cura di Paola De Castro

Servizio per le Attività Editoriali, ISS

In questa rubrica vengono annunciate tutte le pubblicazioni edite direttamente da questo Istituto tramite il Servizio per le Attività Editoriali. Tali pubblicazioni sono accessibili online in full-text prima ancora della loro disponibilità su supporto cartaceo. Per maggiori informazioni su ciascuna serie si rimanda alla consultazione del sito (www.iss.it/pubblicazioni); per richieste specifiche, scrivere a: pubblicazioni@iss.it

Annali

Annali dell'Istituto Superiore di Sanità

Volume 39, n. 1, 2003

Qualità dell'ambiente marino costiero e rischio sanitario

A cura di Irene Di Girolamo e Enzo Funari

Lo stato di qualità delle acque marino-costiere è un problema di particolare importanza in un paese come l'Italia la cui costa, estendendosi per oltre 7000 km, occupa una parte considerevole di territorio. Oltre agli aspetti sanitari, la qualità di queste acque ha forti ripercussioni sull'economia nazionale, in considerazione dell'importanza dell'industria turistica e della pesca. Gli scarichi urbani, zootecnici e industriali, non adeguatamente trattati, sono responsabili dell'immissione in mare di microrganismi patogeni e di contaminanti chimici. L'uomo può essere esposto ai microrganismi patogeni (batteri, virus, protozoi) attraverso il consumo di prodotti ittici e lo svolgimento di attività ricreative.

I contaminanti chimici, come ad esempio policlorobifenili, metilmercurio, diossine e pesticidi clorurati, possono raggiungere in alcune aree concentrazioni particolarmente elevate nei prodotti ittici e rappresentare un rischio significativo per la salute dei consumatori. L'immissione in mare di grandi quantità di macronutrienti induce i fenomeni delle fioriture algali ed ha probabilmente un ruolo di primo piano anche nei fenomeni delle mucillagini e della diffusione di alghe tossiche marine. Quest'ultimo fenomeno sembra in progressiva espansione e rappresenta un rischio per l'uomo in particolare associato al consumo di molluschi, nei quali si possono concentrare elevate quantità di tossine algali.

Gli annegamenti, i quasi annegamenti, le lesioni craniche e alla colonna vertebrale rappresentano conseguenze tristemente note di attività ricreative in aree di balneazione. Questi eventi vengono considerati comunemente inevitabili fatalità, in realtà, attraverso adeguate misure di gestione sarebbe possibile ottenere un loro significativo contenimento.

Nel nostro Paese i dati e le informazioni disponibili sullo stato di qualità delle acque marine costiere e sulle correlazioni con la salute della popolazione sono frammentari. Diversi sono i soggetti istituzionalmente competenti nel controllo dello stato di qua-

lità degli ambienti marino-costieri, nella valutazione del rischio, nella individuazione di nuovi fattori di rischio sanitario nonché nella programmazione e nella gestione delle azioni di tutela e di ripristino ambientale. Nella maggior parte dei casi, nell'espletamento delle attività di competenza, questi soggetti procedono separatamente, senza le necessarie sinergie. In questo contesto è certamente difficile pervenire alla sintesi necessaria per correlare i fattori di rischio con lo stato di salute della popolazione.

Questo numero monografico affronta alcuni degli aspetti della problematica della qualità delle acque marino-costiere e delle possibili implicazioni sanitarie. Raccoglie i contributi dei principali soggetti istituzionali, dei quali vengono messi in evidenza competenze e missioni, con l'auspicio di favorire lo sviluppo di tutte le sinergie necessarie a garantire tanto la qualità ambientale dei nostri mari quanto la loro fruizione "in sicurezza" da parte della popolazione.

Dalla Prefazione
di Irene Di Girolamo e Enzo Funari

Indice del Contenuto

Stima dei carichi inquinanti nell'ambiente marino-costiero - *Romano Pagnotta e Giulia Barbiero*

Operazioni di movimentazione dei fondali marini: possibili implicazioni sanitarie - *Giancarlo Donati e Stefania De Angelis*

Origini della contaminazione radioattiva naturale e artificiale dell'ambiente marino - *Cristina Nuccetelli*

La presenza di microcontaminanti organici persistenti in organismi del Mar Mediterraneo e il rischio correlato - *Alessandro Di Domenico e Roberto Miniero*

Associazione tra balneazione e infezioni gastroenteriche - *Annamaria Dionisi, Nicola Schinaia, Romano Arcieri, Giancarlo Ripabelli e Ida Luzzi*

Rischio microbiologico associato al consumo di prodotti ittici - *Luciana Croci e Elisabetta Suffredini*

Il rischio associato alle attività di balneazione e le difficoltà legate alla sua previsione attraverso l'uso degli indicatori di contaminazione fecale - *Lucia Bonadonna*

Il rischio sanitario associato alle tossine di alghe marine - *Paola Ade, Enzo Funari e Roberto Poletti*

Incidenti nelle aree di balneazione - *Marco Giustini, Paola Ade, Franco Taggi e Enzo Funari*

Le mucillagini nel Mar Adriatico: ruolo dei possibili agenti causali e dei fattori ambientali - *Maura Manganelli e Enzo Funari*

Il ruolo degli Istituti Zooprofilattici Sperimentali nel controllo del rischio microbiologico e tossicologico associato ai prodotti della pesca - *Maura Ferrari, Marina Nadia Losio, Barbara Bertasi, Chiara Pinoni, Elena Cosciani, Paolo Boni, Enrico Pavoni e Silva Rubbini*

Il programma di monitoraggio per il controllo degli ambienti marino-costieri italiani del Ministero dell'Ambiente - *Irene Di Girolamo*

Indicatori per il mare: prima applicazione di un approccio integrato - *Antonio Melley*

Recensioni commenti e segnalazioni - *A cura di Federica Napolitani Cheyne*

Pubblicazioni dell'OMS - *A cura di Anna Maria Rossi*

Rapporti

Rapporti ISTISAN 02/42

Terzo Progetto di Ricerca. Proprietà chimico-fisiche dei medicinali e loro sicurezza d'uso.

A cura del Responsabile Scientifico Elena Ciranni
2002, iii, 102 p.

Il presente rapporto contiene i risultati dei lavori svolti nella terza fase di attuazione del Progetto, nonché i relativi dati conclusivi. Come si evince dalle singole relazioni, l'obiettivo di acquisire conoscenze al fine di migliorare la sicurezza d'uso, collegata con la qualità, di alcuni medicinali attualmente in commercio, è da ritenersi raggiunto. Nuove conoscenze connesse con la chiralità, la fototossicità e le proprietà di stato solido di alcuni principi attivi possono migliorare la sicurezza d'uso di alcune classi di farmaci attualmente in commercio. In questa ottica il progetto ha affrontato specifici problemi nelle tematiche sopramenzionate; sono anche state individuate nuove aree di ricerca derivanti dalle esigenze del Piano Sanitario Nazionale e connesse con l'uso di radiazioni ionizzanti nei processi produttivi di farmaci sterili, e con l'influenza delle caratteristiche di pazienti anziani su parametri farmacocinetici.

elena.ciranni@iss.it

Rapporti ISTISAN 03/1 IT

Linee guida per la garanzia di qualità nella radioterapia intraoperatoria.

A cura di Antonella Rosi e Vincenza Viti
2003, vi, 68 p.

Il crescente numero di Centri italiani che effettuano trattamenti di radioterapia intraoperatoria (Intra-Operative Radiation Therapy, IORT), soprattutto con acceleratori dedicati, ha posto

l'esigenza di stabilire linee guida sulla garanzia di qualità in relazione alla IORT. In questo documento sono presentate le linee guida italiane elaborate con il coordinamento attivo dell'Istituto Superiore di Sanità, da medici oncologi radioterapisti, fisici medici, chirurghi e anestesisti italiani con larga esperienza nella IORT e condivise da tutti i Centri di radioterapia e Servizi di fisica sanitaria italiani che effettuano questo tipo di trattamento. Il documento illustra la filosofia globale della garanzia di qualità nella IORT, considerando quindi sia gli aspetti clinici sia quelli fisico-dosimetrici.

viti@iss.it

Rapporti ISTISAN 03/2

Vaccini contro: *Haemophilus influenzae* di tipo b, varicella, pertosse, epatite A, rosolia, colera e parotite. Traduzione italiana delle Note informative dell'Organizzazione Mondiale della Sanità sui vaccini.

A cura di Giovanni Gallo e Stefania Salmaso
2003, iii, 52 p. Rapporti ISTISAN 03/2

Il rapporto contiene la traduzione di alcuni contributi pubblicati nel 1998-2001 nel Weekly Epidemiological Record dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) relativi ai vaccini contro *Haemophilus influenzae* di tipo b, varicella, pertosse, epatite A, rosolia, colera, parotite. In ogni nota informativa, oltre alla posizione dell'OMS sui vaccini in generale, vengono descritti gli aspetti di sanità pubblica, l'agente patogeno, la risposta immunitaria, la giustificazione per il controllo vaccinale e la posizione dell'OMS sullo specifico vaccino.

salmaso@iss.it

Rapporti ISTISAN 03/3

Malattie trasmesse da alimenti: supporto tecnico-informativo per operatori sanitari e consumatori.

A cura di Leucio Orefice e Laura Toti
2003, iii, 64 p.

Uno dei sistemi più convenienti per contribuire alla prevenzione delle malattie trasmesse da alimenti è costituito dalla diffusione di informazioni corrette, agli operatori sanitari e ai consumatori, in tema di sicurezza alimentare. A tal proposito è stato proposto e realizzato in tempi recenti da parte dell'Istituto Superiore di Sanità un progetto pilota che ha previsto la diffusione di specifiche informazioni, in particolare a livello dei singoli cittadini. Con l'occasione è stato anche rilevato il livello di conoscenza e il bisogno di informazione di questi ultimi in due Regioni pilota (Emilia Romagna e Puglia). Il presente rapporto illustra i presupposti del progetto e in sintesi alcuni aspetti statistici emersi dall'esame dell'attività svolta. Sviluppa inoltre in modo esemplificativo due temi di interesse attuale per le malattie trasmesse dagli alimenti (virus enterici e parassiti) utili come supporto informativo e di aggiornamento.

leucio.orefice@iss.it

Istituto Superiore di Sanità

Viale Regina Elena, 299
00161 Roma

tel. +39 0649901

Il **Notiziario**
è a disposizione
per accogliere commenti
e suggerimenti
dei suoi lettori

Redazione del **Notiziario**

e-Mail: notiziario@iss.it
tel. +39 0649902944-2946
fax +39 0649902253

<http://www.iss.it/notiziario>

