

sindrome di Turner, e che la prescrizione di tale farmaco potesse essere attuata solo da centri regionali abilitati (presidi sanitari delle ASL, centri universitari o ospedalieri di endocrinologia elencati nella GU n.165 del 16/07/1994).

Negli anni successivi, il Ministero della Salute ha dato incarico alla Commissione Unica del Farmaco (CUF) di classificare i medicinali autorizzati all'immissione in commercio, per l'individuazione di quelli che possono essere erogati a totale o parziale carico dell'SSN. La CUF, e in seguito l'AIFA ha, quindi, adottato note relative alla prescrizione e al controllo delle confezioni di alcuni medicinali inquadrandoli in classi di rimborsabilità.

Queste disposizioni vengono periodicamente aggiornate e attualmente sono in vigore le note AIFA 2006-2007 pubblicate sul Supplemento Ordinario alla *Gazzetta Ufficiale* n. 7 del 10 gennaio 2007, che con la nota 39 indicano le limitazioni di prescrivibilità, i criteri diagnostici e le avvertenze alla prescrizione della terapia con ormone della crescita.

La nota 39 ribadisce, inoltre, l'incarico all'ISS della sorveglianza epidemiologica nazionale mediante un Registro informatizzato dell'ormone della crescita.

Il Registro nazionale dell'ormone della crescita rappresenta, quindi, un importante strumento di sanità pubblica, che si propone di garantire la correttezza diagnostica e l'appropriatezza d'uso dell'ormone e opera attraverso le segnalazioni provenienti dai Centri, accreditati dalle Regioni e dalle Province autonome per la diagnosi del deficit di GH e per la prescrizione della terapia sostitutiva con ormone della crescita.

L'attività del Registro nazionale degli assuntori dell'ormone della crescita è, quindi, indirizzata a realizzare e gestire la piattaforma comune cui hanno accesso le gestioni locali, ad effettuare il coordinamento nazionale di tali procedure attraverso lo strumento del Registro nazionale, e offrire la propria sede come punto di incontro, a cadenze regolari, delle realtà cliniche e amministrative coinvolte in tale progetto.

Le schede di segnalazione pervenute al RNAOC dalla fine degli anni '90 al 2005 come comunicazioni cartacee non standardizzate, sono state inserite in un archivio informatizzato, realizzato in ISS, che ha consentito di archiviare e gestire tutte le segnalazioni ricevute.

Al 2005 sono stati comunicati 4.371 ingressi in terapia e 6.046 visite di follow-up. Da queste elaborazioni emerge che la percentuale di pazienti in età evolutiva che iniziano la terapia rappresenta il 90,1% del totale dei pazienti in trattamento e che il sesso maschile costituisce la percentuale maggiore sia tra i pazienti in età evolutiva (56,3%) che rispetto al totale delle segnalazioni di ingresso in terapia (58,1%). I dati dei follow-up confermano la maggior percentuale di pazienti maschi e di bambini, ma consentono di verificare che i casi con almeno un follow-up sono solo il 28,9% del totale (27,2% nei casi fino a 15 anni e 45,11% nei casi dell'età adulta). Il tempo intercorso tra la prima visita e il successivo controllo risulta, mediamente, pari a 33 settimane nei bambini e 26 settimane negli adulti. La dose media settimanale nelle femmine è pari a 7 mg/settimana fino a 15 anni e 7,3 mg/settimana dopo i 15 anni, mentre nei maschi è di 7,3 mg/settimana nei bambini e 8,6 mg/settimana negli adulti.

L'analisi dei dati rileva una alta percentuale di schede mancanti di dati indispensabili o contenenti dati parziali. Il dato relativo al numero di segnalazioni delle visite di controllo rispetto alle visite di ingresso in terapia, con un rapporto pari a 1:1,5, già di per sé suggerisce una scarsa aderenza alla normativa.

L'analisi delle segnalazioni raccolte in oltre 15 anni evidenzia, quindi, un flusso discontinuo nel tempo delle segnalazioni e dati incompleti e/o inutilizzabili con la conseguente impossibilità a verificare appropriatezza e sicurezza del farmaco stesso.

Il Registro nazionale si propone, quindi, di stabilire una comunicazione fra le entità coinvolte alla gestione di questa problematica attraverso l'utilizzo di un modulo di segnalazione che soddisfi i requisiti necessari. Per questo il progetto speciale riguardante l'RNAOC ha come

primo obiettivo la produzione di una scheda di segnalazione condivisa e utilizzabile in ambiente web, che consenta di raccogliere comunicazioni complete da tutti i centri.

Resoconto attività 2008

Riguardo le procedure di informatizzazione, nel 2008 si è proceduto alla produzione di una scheda di segnalazione accessibile in ambiente web, che consente l'inserimento dei dati in maniera completa e guidata da parte dei centri specializzati autorizzati e l'accesso alle Regioni. Tale scheda è stata formulata tenendo conto della nuova normativa pubblicata dall'AIFA nelle "Nuove Note AIFA 2006–2007 per l'uso appropriato dei farmaci" (GU n. 7 del 10 gennaio 2007).

Tale scheda è stata progettata dal Gruppo di lavoro interdipartimentale dell'RNAOC e realizzata dal Settore Informatica del nostro Istituto, insieme alla collaborazione dei membri della Commissione regionale del Piemonte, che ha già in attività, da diversi anni, il Registro del GH della Regione Piemonte, cui accedono via web tutti i centri regionali autorizzati del Piemonte.

L'elaborazione della scheda si è avvalsa anche della consulenza di un gruppo di esperti clinici individuati nelle società scientifiche che raccolgono i medici specialisti coinvolti in tale problematica, allo scopo di fornire una consulenza specifica sulla formulazione della scheda di segnalazione. Questo panel comprende anche il gruppo di lavoro dell'ISS, che collabora per i diversi aspetti del Registro, informatici, clinici e di farmaco epidemiologia, e un responsabile del settore di farmacovigilanza dell'AIFA, oltre ai responsabili del Registro regionale della regione Piemonte.

Al fine di avviare la fase di sperimentazione con i centri autorizzati di diverse Regioni italiane, e predisporre l'informatizzazione delle segnalazioni, è iniziato il percorso di individuazione dei referenti responsabili della farmacovigilanza regionale e dei responsabili dei Centri prescrittori dell'ormone somatotropo, invitati a partecipare sia da parte dell'RNAOC e attraverso l'Ufficio di farmacovigilanza dell'AIFA.

Il 13 novembre 2008 è stato organizzato il Congresso nazionale, che ha avuto l'obiettivo di presentare la scheda di segnalazione informatizzata ai referenti regionali e ai clinici, e di raccogliere le adesioni per l'avvio della fase sperimentale.

Si è anche provveduto all'aggiornamento del sito web, con gli appuntamenti e report delle riunioni.

Attività programmata 2009

È in corso di attivazione la fase di sperimentazione della scheda web da parte di centri specialistici pediatrici e dell'adulto di diverse Regioni italiane, a cui si uniranno sperimentazioni da parte delle Regioni, in termini di commissione regionale e/o referenti amministrativi al fine di verificare sia gli aspetti informatici che quelli relativi al contenuto della scheda di segnalazione stessa.

Sono previsti incontri tecnico-scientifici periodici finalizzati a supportare le attività legate al Registro nazionale e all'attuazione della nota 39 dell'AIFA, tra cui insediamento e compiti delle Commissioni regionali e i requisiti utili per l'accreditamento dei centri autorizzati a prescrivere l'ormone della crescita.

È previsto anche un workshop annuale sui temi del trattamento con ormone della crescita, che consisterà in un aggiornamento delle tematiche relative alla terapia con ormone somatotropo e alle problematiche di attuazione a livello regionale.

Sul sito web del Registro (<http://www.iss.it/rnoc>) saranno riportati aggiornamenti sulle attività, in particolare riguardo gli appuntamenti, riunioni e convegno annuale, e le segnalazioni, sotto forma di dati aggregati a livello nazionale e disaggregati per Regione.

È in corso di valutazione la possibilità di collaborazioni con istituzioni nazionali e internazionali sul tema della adeguatezza e sicurezza d'uso dei farmaci a base di ormone della crescita, che peraltro rientra tra i compiti del registro. È infatti pervenuta la richiesta di adesione al progetto SAGhE: *Safety and Appropriateness of Growth hormone treatments in Europe*, studio multicentrico condotto a livello europeo.

— *Controlli*

Coordinamento di Registri di patologia: Registro nazionale degli assuntori dell'ormone della crescita.

Registro nazionale degli eventi coronarici e cerebrovascolari maggiori

Il Registro nazionale degli eventi coronarici e cerebrovascolari maggiori ha l'obiettivo di stimare l'occorrenza degli eventi coronarici e cerebrovascolari, fatali e non fatali, in aree geografiche rappresentative del Paese. In particolare permette di calcolare indicatori di frequenza di malattia, quali occorrenza (primi eventi e recidive), prevalenza, incidenza (nuovi eventi), letalità e di valutare la frequenza di utilizzo di procedure diagnostiche e terapeutiche in fase acuta e post-acuta, studiando l'associazione tra letalità e procedure diagnostico-terapeutiche e l'associazione tra fattori di rischio e gravità della malattia.

Per realizzare questi obiettivi vengono utilizzate diverse fonti di informazione: i dati dei registri locali (Friuli, Brianza, Veneto, Firenze, Modena, Napoli, Caltanissetta), i dati raccolti attraverso l'*Health Examination Survey*, i dati degli studi longitudinali coordinati nell'ambito del progetto CUORE-Epidemiologia e prevenzione delle malattie cardio-cerebrovascolari. È infatti noto che per avere un quadro esaustivo dell'impatto delle malattie cardio-cerebrovascolari nella popolazione italiana è necessario tenere conto di molte fonti di informazione, sia quelle che valutano i pazienti che sopravvivono all'evento (*Health Examination Survey* – HES, indicatore: prevalenza), sia quelli che valutano le persone che muoiono improvvisamente prima ancora di arrivare in ospedale (registri degli eventi coronarici e cerebrovascolari, indicatore: tasso di occorrenza e letalità). Inoltre, negli ultimi venti anni, grazie al miglioramento delle terapie in fase acuta, si è verificato una evoluzione verso un maggior numero di ricoveri in ospedale e di mortalità per quelle condizioni che rappresentano complicazioni o evoluzioni a lungo termine dell'infarto del miocardio o dell'ictus; pertanto ictus e infarto del miocardio insieme rappresentano meno del 50% dei ricoveri ospedalieri e della mortalità per le malattie del sistema circolatorio. Di qui anche la necessità di integrare il Registro nazionale con i dati di prevalenza raccolti attraverso l'HES, in particolare la presenza di ipertrofia ventricolare sinistra e di fibrillazione atriale valutata attraverso un ECG letto con il codice Minnesota, nonché la presenza di *angina pectoris*, di *claudicatio intermittens* e di attacco ischemico transitorio (*Transient Ischaemic Attack*, TIA) valutato attraverso uno specifico questionario standardizzato, identificato a livello internazionale per stima della occorrenza della patologia cardio-cerebrovascolare nella popolazione generale.

Resoconto attività 2008

Riattivazione delle aree del Registro nazionale degli eventi coronarici al fine di valutare a cinque anni di distanza dalla prima determinazione (1998-99) l'impatto delle malattie cardiovascolari di origine arteriosclerotica (infarto del miocardio). La metodologia applicata è standardizzata e validata dalla precedente esperienza, in modo da permettere il confronto. L'appaiamento dei dati di mortalità e delle diagnosi di dimissione ospedaliera permette, assieme alla validazione di un campione di eventi scelti in modo casuale durante tutto l'arco del singolo anno, di identificare i valori predittivi positivi dei singoli codici delle malattie cardio-cerebrovascolari, al fine di stimare gli eventi coronarici correnti fatali e non fatali, e valutarne la letalità a 28 giorni. Sono stati recentemente pubblicati i nuovi criteri per la definizione epidemiologica dei casi di cardiopatia ischemica acuta, basati su nuovi marcatori biochimici (troponina), molto sensibili nella identificazione degli eventi; questi marcatori fanno aumentare il numero di eventi non fatali o fatali ospedalizzati (la metodica può essere applicata solo se la persona raggiunge l'ospedale, in quanto la determinazione della troponina può essere effettuata solo in ospedale). Il Registro basato su popolazione non include gli eventi non fatali che si verificano fuori dell'area di sorveglianza.

Riattivazione delle aree del Registro nazionale degli eventi cerebrovascolari al fine di valutare a cinque anni di distanza dalla prima determinazione l'impatto delle malattie cerebrovascolari. La metodologia applicata si basa, come per il Registro nazionale degli eventi coronarici, sull'appaiamento dei dati di mortalità e di dimissione ospedaliera assieme alla validazione di un campione di eventi scelti in modo casuale durante tutto l'arco del singolo anno, sulla identificazione dei valori predittivi positivi dei singoli codici delle malattie cerebrovascolari, al fine di stimare gli eventi correnti fatali e non fatali cerebrovascolari e valutarne la letalità a 28 giorni. In letteratura esiste un dibattito ancora aperto sulla modalità più appropriata di gestione della componente ospedaliera dei registri dell'ictus, considerata la necessità di ottenere indicatori di severità della malattia. La domanda di ricerca a cui vuole rispondere la sezione sui registri degli eventi acuti cerebrovascolari è "che incremento del valore informativo in sanità pubblica comporterebbe la raccolta dei dati al momento del ricovero di un paziente con ictus in relazione a quella eseguita dalla consultazione della cartella clinica dopo la dimissione?"

È stata avviata la HES: su un campione casuale di 220 persone ogni milione e mezzo di abitanti di età 35-79 anni, una serie di esami e di valutazioni vengono realizzati, in particolare un ECG, letto secondo il codice Minnesota e un questionario standardizzato per la valutare la presenza di *angina pectoris*, di infarto del miocardio, di ipertrofia ventricolare sinistra, di fibrillazione atriale, di attacco ischemico transitorio, di accidente cerebrovascolare, di *claudicatio intermittens*. Nel 2008 sono stati esaminati campioni di 220 persone in Friuli-Venezia Giulia e Molise e di 660 persone in Sicilia e in Emilia Romagna per un totale di 1.760.

Per valutare l'incidenza è stato realizzato ed è tuttora in corso il follow-up delle coorti longitudinali incluse nel progetto CUORE per gli eventi fatali e non fatali, coronarici e cerebrovascolari e la mortalità specifica per tutte le cause.

Con i dati disponibili del Registro nazionale, dell'HES e degli studi longitudinali del Progetto CUORE (incidenza, prevalenza, consumo di farmaci, trattamenti chirurgici, ricoveri ospedalieri, fattori di rischio) utilizzando il modello IMPACT, realizzato da Simon Capewell del Dipartimento di Salute Pubblica dell'Università di Liverpool, è stato valutato l'andamento in discesa della mortalità per cardiopatia ischemica identificando la parte attribuibile alle procedure terapeutiche in prevenzione secondaria, ai trattamenti in prevenzione primaria e ai cambiamenti dei fattori di rischio nella popolazione dovuti alla modificazione dello stile di vita. L'implementazione del Modello IMPACT ha previsto le attività di revisione bibliografica, aggiornamento del modello e analisi.

Attività programmata 2009

Proseguirà l'attività di coordinamento dei registri locali coronarici e cerebrovascolari per la identificazione degli eventi correnti e la validazione dei casi sospetti secondo l'applicazione dei criteri diagnostici del progetto MONICA e dei nuovi criteri. La lettura di tutti gli elettrocardiogrammi secondo il codice Minnesota viene effettuata presso il Reparto di Epidemiologia delle malattie cardio-cerebrovascolari. *Site-visits* sono programmate a tutte le unità per la valutazione del controllo di qualità sia sulla ripulitura dei file di mortalità e delle diagnosi di dimissione ospedaliera, sia per le procedure di appaiamento degli stessi e la identificazione degli eventi correnti e per la applicazione dei criteri diagnostici del progetto MONICA. Realizzata la disponibilità degli eventi correnti coronarici e cerebrovascolari per tutte le aree, verranno stimati, applicando i valori predittivi positivi derivati dalla validazione degli eventi sospetti, i tassi di attacco per primi eventi e recidive, nonché la letalità a 28 giorni.

Proseguirà il follow-up e la validazione degli eventi sospetti coronarici e cerebrovascolari fatali e non fatali identificati nella coorte degli studi longitudinali inclusi nel progetto CUORE; tale procedura prevede l'applicazione dei criteri diagnostici specifici degli eventi coronarici e cerebrovascolari ed è la stessa descritta nel manuale delle operazioni; in questo modo sarà possibile calcolare i tassi di incidenza per eventi coronarici e cerebrovascolari suddivisi per età e sesso.

Proseguirà per tutto il 2009 l'HES, le cui operazioni sul campo dovrebbero protrarsi per tutto il 2010; per il 2009 sono in programma l'esame di campioni di popolazione 35-79 anni nelle seguenti regioni: Calabria, Basilicata, Lombardia, Piemonte, Lazio e Toscana, con l'esame di un totale di circa 3.500 persone. I dati sulla prevalenza delle malattie cardio-cerebrovascolari di origine arteriosclerotica come infarto del miocardio, fibrillazione atriale, ipertrofia ventricolare sinistra, TIA, accidenti cerebrovascolari e *claudicatio intermittens* comunque saranno disponibili per le Regioni esaminate man mano che localmente si termineranno le operazioni di screening e verranno messi a disposizione nel sito web www.cuore.iss.it.

Gli indicatori elaborati sulla base dei dati raccolti tramite le tre fonti di informazione descritte verranno presentati in modo da fornire indicazioni sull'impatto delle malattie cardio-cerebrovascolari.

Registro nazionale degli ipotiroidi congeniti (RNIC)

L'Ipotiroidismo Congenito (IC) è la più frequente endocrinopatia dell'età evolutiva e rappresenta la principale causa di ritardo mentale oggi prevenibile grazie all'introduzione, nei Paesi ad elevato standard socio-sanitario, dello screening tiroideo di massa. La patologia si presenta prevalentemente nelle bambine rispetto ai maschietti e può associarsi a malformazioni extra-tiroidee, anche multiple, riguardanti principalmente l'occhio, il cuore e il sistema nervoso. Nel mondo un neonato su 3.000-4.000 nati vivi è colpito da questa patologia causata, nella maggior parte dei casi, da alterazioni dell'embriogenesi della ghiandola tiroidea. Tali alterazioni si manifestano con assenza della ghiandola (agenesia), ipoplasia, o con la presenza di un abbozzo tiroideo in sede ectopica (ectopia), generalmente insufficiente ad assicurare un normale apporto di ormoni tiroidei. Più raramente la patologia è provocata da un deficit geneticamente determinato di enzimi deputati alla sintesi degli ormoni tiroidei. Ancor più rare (circa uno su 100.000) sono le forme secondarie di ipotiroidismo congenito dovute ad un deficit ipotalamo-ipofisario. Sono state descritte, inoltre, forme transitorie di ipotiroidismo neonatale dovute ad eccesso di iodio in epoca perinatale, a patologia tiroidea autoimmune materna e a carenza endemica di iodio nel territorio.

I danni dovuti alla carenza protratta di ormoni tiroidei sono molteplici e diffusi a tutti gli organi e sistemi. In particolare, le lesioni a carico del sistema nervoso centrale determinano grave ritardo mentale. Tuttavia un'adeguata terapia ormonale sostitutiva (L-tiroxina), poco costosa e di semplice somministrazione, consente di prevenire tali danni purché sia attuata precocemente. Poiché alla nascita la sintomatologia dell'ipotiroidismo congenito può essere aspecifica, sfumata o spesso completamente assente, è estremamente difficile effettuare una diagnosi clinica della patologia in epoca neonatale. È invece possibile effettuare una diagnosi sicura mediante la esclusiva determinazione biochimica dell'ormone ipofisario tireostimolante (*Thyroid-stimulating hormone*, TSH) (sempre al di sopra della norma nei casi di ipotiroidismo congenito) o in associazione alla determinazione dell'ormone tiroideo T4, attraverso metodi di dosaggio in grado di determinare questi ormoni su piccolissime quantità di sangue prelevato e assorbito su carta prima della dimissione dal reparto di nascita.

In Italia lo screening neonatale tiroideo è iniziato nel 1977 estendendosi progressivamente a tutto il territorio nazionale e raggiungendo velocemente livelli eccellenti di copertura della popolazione neonatale. Dal 1995 la totalità dei nati in Italia viene sottoposta a screening grazie all'esistenza di 26 Centri di screening per la diagnosi precoce di IC, regionali o interregionali, dislocati su tutto il territorio nazionale (Legge n. 104 del 05/02/1992 che prevede, nell'ambito degli interventi di medicina preventiva, lo screening neonatale per l'ipotiroidismo congenito).

L'attuazione su scala nazionale di tale programma di prevenzione ha comportato uno stretto collegamento tra reparti neonatali, centri di screening e strutture di riferimento per la cura e il follow-up dei bambini con ipotiroidismo congenito, e la necessità di realizzare un coordinamento nazionale dello screening tiroideo e delle altre attività connesse a tale patologia attraverso il Registro nazionale degli ipotiroidi congeniti. Il Registro è stato avviato come progetto del Ministero della Sanità nel 1987 con l'adesione di tutti i Centri di screening e delle strutture deputate alla cura e al follow-up dei bambini con ipotiroidismo congenito che operano nel nostro Paese. Come previsto dal Piano Sanitario Nazionale e dal DPC del 09/07/1999, il coordinamento del Registro è affidato all'ISS.

Il Registro è una struttura epidemiologica che realizza la continua e completa raccolta, registrazione, conservazione ed elaborazione di dati relativi ai bambini affetti da ipotiroidismo congenito identificati su tutto il territorio nazionale. Questa attività di sorveglianza permette la conoscenza dell'incidenza e delle fluttuazioni nello spazio e nel tempo della patologia e rende possibile, inoltre, la verifica dell'efficienza, in termini di organizzazione e di funzionamento, e dell'efficacia delle azioni di prevenzione intraprese e delle scelte sanitarie effettuate.

Gli obiettivi che il Registro si propone sono:

- il censimento di tutti i bambini con ipotiroidismo congenito diagnosticati mediante screening neonatale;
- la verifica dell'efficienza e dell'efficacia dello screening stesso;
- l'individuazione dei principali fattori di rischio per la patologia.

La raccolta delle informazioni anonime relative ai bambini ipotiroidi si avvale di schede informatizzate contenenti i risultati dei test di screening (a cura del centro di screening); l'obiettività clinica dei neonati nella prima settimana di vita (a cura del reparto di nascita); l'anamnesi familiare e materna in gravidanza, i dati biochimici e strumentali relativi al periodo pre-trattamento, l'inizio e il dosaggio della terapia, la presenza di eventuali malformazioni congenite associate, i dati relativi al follow-up ad un anno di vita e quelli relativi all'eventuale rivalutazione della diagnosi a 2-3 anni di vita (a cura delle strutture deputate al follow-up dei bambini con ipotiroidismo congenito).

Data l'elevata rappresentatività delle informazioni raccolte, il Registro negli anni si è rivelato non solo un efficace strumento di sorveglianza della patologia sul territorio, ma anche un potente strumento di ricerca. Dai dati del Registro, infatti, si sono originati studi multicentrici

che hanno contribuito alla caratterizzazione dei bambini affetti dalle diverse forme di ipotiroidismo congenito e hanno consentito di confermare definitivamente l'origine multifattoriale della patologia.

Resoconto attività 2008

Nell'anno 2008 l'attività di ricerca relativa al Registro nazionale degli ipotiroidi congeniti ha riguardato fundamentalmente gli studi di tipo eziologico finalizzati all'individuazione dei principali fattori di rischio per la patologia, nonché l'aggiornamento del sito web del Registro (www.iss.it/mic/) e l'organizzazione dell'annuale Convegno sull'Ipotiroidismo Congenito in cui vengono presentate e discusse le problematiche emergenti relative alla patologia.

In particolare, è stato effettuato un aggiornamento dei dati del Registro nazionale relativi ai gemelli con IC, finalizzato allo studio del ruolo svolto dalla componente genetica nell'eziologia della patologia. A tale proposito sono stati analizzati i dati relativi al periodo 1989-2003 in cui erano stati arruolati 2.341 bambini con diagnosi di IC permanente. Tra questi, sono stati individuati 111 casi nati da parto gemellare (4,3% di parti gemellari). Complessivamente delle 100 coppie di gemelli studiate (con almeno uno dei due gemelli affetto) 11 sono risultate concordanti per questa patologia (11%). Per ciò che riguarda la zigosità, l'informazione era disponibile solo per 37 dei 111 gemelli con IC (33,3%). Tra questi, nove erano monozigoti (24,3%) e 28 dizigoti (75,7%). Infine, i risultati delle indagini strumentali (ecografia e/o scintigrafia) hanno confermato una frequenza di ghiandola in sede (67% ghiandola in sede, 11% agenesia, 22% ectopia) significativamente più elevata rispetto a quella osservata nell'intera popolazione di ipotiroidi congeniti (34% ghiandola in sede, 26% agenesia, 40% ectopia). È evidente, quindi, che l'aggiornamento al 2003 dei dati del Registro relativi alla gemellarità ha confermato la bassa concordanza per IC alla nascita: *pairwise concordance rate*: 11,0%, (95%CI: 5,0%-17,0%). Purtroppo, a causa della parziale mancanza di informazioni sulla zigosità, non è oggi possibile procedere ad un confronto statistico delle concordanze per IC tra coppie di gemelli monozigoti e dizigoti. Appare dunque necessario predisporre nuove azioni per il recupero dell'informazione sulla zigosità dei casi diagnosticati negli anni passati e programmare per il futuro la raccolta sistematica di questo dato. L'evoluzione di questo studio, attraverso la caratterizzazione per eziologia dei bambini IC nati da parto gemellare e il confronto delle coppie concordanti e discordanti per patologia, potrà certamente dare un sostanziale contributo alla comprensione dei fattori zgotici e postzgotici coinvolti nell'eziologia dell'ipotiroidismo congenito.

Nell'anno 2008 è stato anche avviato uno studio multicentrico mirato alla identificazione dei principali fattori di rischio legati alla gravidanza, all'epoca neonatale e alla prima infanzia che possano essere associati all'insorgenza di deficit neuropsichici minori in bambini con IC, che pure sono stati sottoposti ad una diagnosi precoce e ad un trattamento terapeutico entro il primo mese di vita. L'individuazione di tali fattori di rischio consentirà un miglioramento della qualità della vita di questi bambini e la riduzione dei costi socio-sanitari legati alla patologia.

Attività programmata 2009

Sebbene nel nostro Paese si effettui un'efficace prevenzione secondaria dell'ipotiroidismo congenito attraverso lo screening neonatale tiroideo su tutti i nati, tuttavia le cause di questa patologia non sono ancora completamente chiarite. Infatti, la presenza di mutazioni a carico di fattori di trascrizione coinvolti nello sviluppo della tiroide (PAX8, TTF1, TTF2, NKX2.5) o di geni coinvolti nel funzionamento della ghiandola (TSHR, TG, TPO, NIS, THOX2) rilevate fino ad oggi in pazienti con ipotiroidismo congenito può spiegare soltanto un minimo numero di casi (circa il 5%). Inoltre, nonostante la presenza di alcuni casi familiari della patologia e nonostante

il numero sempre crescente di ipotiroidi congeniti diagnosticati mediante screening che hanno ormai raggiunto l'età riproduttiva, l'ipotiroidismo congenito continua a mostrare un carattere prevalentemente sporadico. Per tali motivi la programmazione dell'attività connessa al Registro nazionale degli ipotiroidi congeniti verrà focalizzata agli studi di tipo eziologico con particolare attenzione allo studio dei fattori di rischio genetici e ambientali per la patologia. Per ciò che riguarda lo studio dei fattori di rischio genetici, verrà continuato lo studio sui gemelli affetti da IC. Infatti, a causa della parziale mancanza di informazioni sulla zigosità dei gemelli arruolati nel Registro, non è attualmente possibile procedere ad un confronto statistico delle concordanze per IC tra coppie di gemelli monozigoti e dizigoti e verificare se l'aggregazione familiare sia il risultato di esposizioni "ambientali" condivise o di un comune background genetico per poterne, quindi, stimarne l'ereditabilità. Verranno predisposte, pertanto, nuove azioni per il recupero dell'informazione sulla zigosità dei casi diagnosticati negli anni passati e la raccolta sistematica di questo dato per i nuovi casi. Per ciò che riguarda invece gli studi sui fattori di rischio ambientali, verrà avviato uno studio di epidemiologia ambientale mirato alla individuazione di una possibile sovrapposizione di *hot spot* sul territorio ad alta incidenza di IC con aree caratterizzate da agricoltura intensiva e/o dalla presenza di siti industriali. Questo studio consentirà di verificare il possibile contributo dell'esposizione durante la gravidanza a sostanze chimiche di sintesi in grado di interferire con la normale funzione tiroidea (interferenti tiroidei).

Verrà continuato infine, lo studio multicentrico finalizzato alla identificazione dei principali fattori di rischio legati alla gravidanza, all'epoca neonatale e alla prima infanzia che possano essere associati all'insorgenza di deficit neuropsichici minori in bambini con IC, che pure sono stati sottoposti ad una diagnosi precoce e ad un trattamento terapeutico entro il primo mese di vita.

Registro nazionale della legionellosi

Il Dipartimento MIPI, insieme al CNESPS, coordina le attività del Registro nazionale della Legionellosi, ove vengono raccolte tutte le schede di sorveglianza dei casi attribuiti ad infezioni da *Legionella*. Funzione primaria del Registro è quella di rilevare *cluster* epidemici, consentendo un tempestivo intervento sul campo al fine di individuare la sorgente di infezione e impedire il verificarsi di ulteriori casi attraverso l'adozione di sistemi di controllo e prevenzione. I dati ottenuti dall'analisi di tali schede consentono inoltre di avere informazioni sull'andamento dei casi, sui fattori di rischio associati alla malattia e sulla distribuzione del microrganismo nell'ambiente.

Nell'ambito dell'attività del Registro nazionale della Legionellosi, un aspetto curato dal Laboratorio Nazionale di Riferimento per le Legionelle, presente nel Dipartimento MIPI è quello relativo alla raccolta di ceppi provenienti da campioni clinici e ambientali eventualmente associati con i casi, per risalire, quando possibile, all'origine dell'infezione. Le informazioni relative a questa attività consentono inoltre di individuare le specie e i sierogruppi che sono maggiormente causa di malattia nel nostro Paese e la loro distribuzione sul territorio. Inoltre, effettuando studi volti alla caratterizzazione di tali ceppi da un punto di vista fenotipico e genomico, individuare quelli che posseggono caratteri di virulenza più marcati.

Resoconto attività 2008

Nel 2007 sono stati notificati al Registro nazionale di sorveglianza della legionellosi 862 casi, di cui 816 confermati e 46 presunti. Il numero dei casi è successivamente salito a 932 a causa di un ritardo della notifica.

L'elaborazione dei dati provenienti dall'analisi delle schede di sorveglianza dei casi pervenute è stata pubblicata nel Notiziario dell'Istituto (volume 21, n. 10, ottobre 2008).

Nel 2008 è continuata l'attività di sorveglianza epidemiologica e microbiologica in generale e, in particolare, sull'evento epidemico che si è verificato a Cesano Maderno in cui dal dicembre del 2005 ad agosto del 2008 si sono verificati 42 casi di legionellosi.

Come anticipato nel precedente resoconto, sospettando l'acqua dell'acquedotto come possibile origine dell'infezione, è stato condotto uno studio caso controllo per confrontare l'acqua municipale del Comune di Cesano Maderno con quella di due comuni limitrofi simili per estensione territoriale e come l'acquedotto del comune di Cesano, non sottoposti a clorazione. Tuttavia, le analisi effettuate, sia con il metodo colturale che con la *Real Time* PCR hanno dato esito negativo. Inoltre i pochi ceppi di origine umana isolati, pur mostrando una similitudine genetica con i ceppi isolati nell'acqua di alcune abitazioni dei pazienti e in una fontanella pubblica, non hanno consentito di risalire ad un'origine comune dell'infezione di questa insolita epidemia. Pertanto, a scopo precauzionale, è stato suggerito al comune di Cesano Maderno di effettuare una clorazione (0,2 mg/L cloro) per almeno sei mesi, attuata dal giugno 2008.

Da allora il numero dei casi è diminuito (due casi in agosto e nessun caso nei mesi successivi fino ad oggi) ed è stato suggerito un ulteriore periodo di clorazione di sei mesi.

Il laboratorio nazionale di riferimento ha continuato a ricevere campioni sia di origine ambientale che umana, per la diagnosi o per conferma diagnostica di legionellosi.

Abbiamo ricevuto, infatti, prevalentemente da ospedali, 29 campioni clinici (urine, sieri e secrezioni respiratorie) su cui abbiamo effettuato diagnosi di legionellosi. I campioni ambientali analizzati, costituiti prevalentemente da campioni d'acqua, provenienti da laboratori di igiene pubblica, ARPA e Università sono stati 80.

Il ceppo isolato, sia dall'ambiente che dall'uomo, continua ad essere nel 100% dei casi *Legionella pneumophila*, non avendo isolato altre specie. La diagnosi sierologica poche volte, come documentato in letteratura, rivela una sieroconversione. L'antigene urinario si rivela invece il test più sensibile in pazienti immunocompromessi con quadro clinico di polmonite atipica.

Abbiamo partecipato, inoltre, come accade ormai da più di dieci anni, a quattro controlli di qualità per la quantificazione e l'identificazione di *Legionella* in campioni d'acqua e quattro controlli di qualità per la diagnosi di legionellosi mediante antigene urinario, coordinati dalla *Health Protection Agency* (HPA) di Londra.

Per quanto riguarda l'attività di formazione, nell'ambito del progetto finanziato dal CCM "Descrivere le caratteristiche genotipiche e fenotipiche dei ceppi di legionella isolati dall'ambiente e dall'uomo", il 15 e 16 ottobre è stato nuovamente effettuato un corso dal titolo: "Legionella: valutazione del rischio, indagini ambientali, sistemi di controllo e aspetti normativi", rivolto ai medici, microbiologi e tecnici della prevenzione.

Un secondo corso, previsto nell'ambito dell'altro progetto CCM "Sostegno al potenziamento delle capacità laboratoristiche locali per approntare la diagnosi microbiologica di legionellosi" è stato organizzato il 27 e 28 novembre.

"Infezioni da *Legionella*: diagnosi, terapia e prevenzione del rischio di infezione nelle strutture sanitarie". Entrambi i corsi hanno avuto una gran numero di richieste di partecipazione che tuttavia non abbiamo potuto esaudire a causa del numero limitato di posti (30-35).

Durante il 2008 si è costituito il gruppo di lavoro per la revisione delle linee guida per il controllo e la prevenzione della legionellosi. Si sono tenute tre riunioni e lo stato di avanzamento dell'aggiornamento delle varie parti del documento è a buon punto. La pubblicazione in *Gazzetta Ufficiale* è prevista per la fine dell'anno.

Attività programmata 2009

Nel 2009 continuerà l'attività di sorveglianza epidemiologica e microbiologica della legionellosi, prestando in particolare attenzione al verificarsi di *cluster* epidemici di legionellosi.

Continuerà anche l'attività relativa al II progetto finanziato dal CCM (il primo si è concluso nel 2008), in particolare su uno studio comparativo effettuato in campioni clinici e ambientali utilizzando due metodi: l'esame colturale e la *Real Time* PCR.

Alla fine dell'anno, considerata la grande richiesta, verrà riproposto il corso "Legionella: valutazione del rischio, indagini ambientali, sistemi di controllo e aspetti normativi", rivolto ai medici, microbiologi e tecnici della prevenzione.

Registro nazionale della malattia di Creutzfeldt-Jakob e sindromi correlate

Il Registro nazionale della Malattia di Creutzfeldt-Jakob (MCJ) e sindromi correlate è stato istituito nel 1993 presso l'ISS per attuare la sorveglianza delle TSE su tutto il territorio nazionale. Le TSE sono causate da agenti trasmissibili che determinano nell'ospite una patologia neurologica progressiva e rapidamente fatale con un periodo d'incubazione che varia da alcuni mesi a diversi anni. La sorveglianza di queste patologie è particolarmente impegnativa, perchè la diagnosi di certezza si può ottenere solo con l'esame istologico e immunoistochimico sul tessuto cerebrale dei soggetti affetti. Fondamentale per questa attività di sorveglianza è stata quindi la definizione di caso che si basa sulla distinzione eziopatogenetica dei casi in sporadici, genetici, iatrogeni e variante della MCJ (vMCJ) e su vari gradi di accuratezza diagnostica: i casi sono certi se è stato effettuato l'esame neuropatologico, probabili se oltre alla presenza di alcuni segni clinici sono positivi l'esame elettroencefalografico e il test per la proteina 14-3-3 sul liquido cefalorachidiano, possibili se vi sono i segni clinici, la durata della malattia è inferiore ai 24 mesi, ma gli esami di laboratorio non sono suggestivi. La sorveglianza di queste patologie è stata avviata in Italia e in altri Paesi europei (Francia, Gran Bretagna, Paesi Bassi, Slovacchia, Spagna, Svizzera) e non europei (Australia e Canada), per monitorare eventuali variazioni delle caratteristiche cliniche ed epidemiologiche delle TSE in relazione alla comparsa dell'epidemia di BSE in Gran Bretagna e successivamente in altri Paesi europei. Questa attività di sorveglianza ha permesso di individuare e descrivere nel 1996 per la prima volta la vMCJ in Gran Bretagna, causata dall'esposizione per via alimentare a tessuti di animali affetti da BSE. In seguito la vMCJ è stata individuata anche in altri Paesi europei. In Italia il primo caso di vMCJ è stato notificato al Registro nel 2001.

Il Registro della MCJ raccoglie tutti i casi sospetti di TSE dell'uomo: i casi di MCJ sporadica, i casi iatrogeni di MCJ, le forme genetiche (questi casi includono la MCJ genetica, la sindrome di Gerstmann-Sträussler-Scheinker e la insonnia fatale familiare) e i casi di vMCJ.

Le modalità con cui si effettua la sorveglianza in Italia sono passate dalla segnalazione su base volontaria dei casi sospetti del 1993 alle vigenti disposizioni per le quali la vMCJ, la MCJ e sindromi correlate sono sottoposte a denuncia obbligatoria e devono essere segnalate sia al sospetto che nei casi accertati (Decreto Ministeriale del 21 dicembre 2001, pubblicato sulla GU n. 8 del 10 gennaio 2002).

Gli obiettivi della sorveglianza sono:

- identificare tempestivamente i casi di variante di MCJ;
- stimare l'incidenza della MCJ e delle sindromi correlate;
- contribuire ad identificare cambiamenti nei modelli di propagazione per sviluppare l'impiego di azioni preventive appropriate e la messa in atto di idonee misure di controllo;

- raccogliere informazioni su eventuali fattori di rischio, inclusi quelli occupazionali;
- valutare i criteri diagnostici per la MCJ;
- valutare i test diagnostici per la MCJ (sia quelli esistenti che messa a punto di nuovi test).

Il Registro della MCJ attua quindi il monitoraggio clinico-epidemiologico di queste patologie sul territorio nazionale, fornisce un qualificato supporto diagnostico (esami diagnostici effettuati nei nostri laboratori su materiale biologico inviato dai centri neurologici) e studia le forme familiari di queste patologie (indagine genetica effettuata su campioni ematici dei casi segnalati). La raccolta del materiale biologico dei casi segnalati permette inoltre di costituire una banca di materiale biologico utilizzabile per la messa a punto di nuovi test diagnostici.

Il Registro nazionale della MCJ è continuamente impegnato nella revisione dei criteri classificativi nell'ambito dei progetti di sorveglianza dell'Unione Europea che si rende necessaria man mano che si acquisiscono nuove conoscenze eziopatogenetiche e nuove possibilità di diagnosi per queste patologie.

Il Registro nazionale della MCJ è inoltre responsabile della classificazione finale dei casi segnalati per l'erogazione dell'indennizzo da parte del Ministero delle Politiche Agricole e Forestali previsto per i pazienti affetti da variante MCJ, Legge 18 giugno 2002, n. 118 GU n. 75 del 31/03/2003.

Resoconto attività 2008

Nell'ultimo anno sono state svolte le seguenti attività:

- Sono state raccolte 217 nuove segnalazioni di casi con sospetto di MCJ. Per tutte le 217 segnalazioni, sono stati contattati telefonicamente i medici che hanno segnalato i casi con sospetto clinico per un'iniziale inquadramento diagnostico secondo i criteri di definizione di caso stabiliti dall'Unione Europea; periodicamente i consulenti clinici del Registro hanno inoltre aggiornato questi casi in base al decorso clinico, le indagini strumentali, biochimiche, genetiche e neuropatologiche eventualmente effettuate.
- Sono stati visitati personalmente dai neurologici del Registro, secondo un protocollo clinico standardizzato, 55 nuovi casi sospetti ed è stato somministrato ai pazienti o a i loro parenti un questionario epidemiologico che riguarda fattori di rischio e anamnesi familiare.
- Sono state visionati i tracciati elettroencefalografici in 106 casi segnalati.
- Sono state richieste e/o visionate le immagini di Risonanza Magnetica Nucleare di 55 casi segnalati.
- Sono state coordinate tutte le attività inerenti il trasporto di materiale biologico potenzialmente infetto per i riscontri autoptici in 15 casi sospetti di MCJ.
- Sono stati studiati con esame neuropatologico condotto su varie aree dell'encefalo fissato in formalina 12 pazienti deceduti con sospetto clinico di MCJ nel 2008. Di questi, tre casi sono risultati affetti dalla forma sporadica della malattia. Un caso è risultato affetto da forma genetica, otto sono *pending*, tre sono stati classificati come affetti da altre patologie del sistema nervoso.
- Sono stati effettuati sui casi sporadici anche gli esami su materiale cerebrale congelato per la caratterizzazione all'immunoblot della proteina patologica PrPsc (*typing*) secondo la classificazione molecolare proposta da Parchi *et al.* *Ann Neurol* 1999;46:224-33.
- È stata inoltre portata avanti la collaborazione con il CINECA per la base dati informatizzata italiana.
- Si è proceduto alla valutazione di casi segnalati in base alla clinica, agli esami strumentali e di laboratorio secondo i criteri adottati in ambito europeo e quindi alla loro

classificazione definitiva nel caso in cui si è già in possesso del risultato dell'esame neuropatologico mentre gli altri rimangono "in corso".

- Si è provveduto all'aggiornamento mensile dei decessi per MCJ sul sito web del Registro della MCJ dell'ISS e all'aggiornamento trimestrale dei decessi per MCJ sul sito web della sorveglianza europea.
- Si è provveduto all'elaborazione dei dati di mortalità della MCJ e sindromi correlate negli anni 1993-2007.
- Sono stati elaborati sette pareri per la richiesta di classificazione dei casi con sospetto di MCJ per il risarcimento previsto per i casi di variante MCJ previsto dal DM del 12 marzo 2003, GU n. 75 31/03/2003.
- È continuata la collaborazione al progetto di validazione della Risonanza Magnetica Nucleare cerebrale come nuovo criterio diagnostico per i casi di MCJ sporadica.
- È continuata l'attività di coordinamento del nuovo database elettronico europeo per l'immissione dei dati sulle encefalopatie spongiformi trasmissibili umane precedentemente raccolti (periodo di sorveglianza 1993-2007) nel nuovo sito.
- È continuata la collaborazione per la standardizzazione dei test diagnostici sul liquido cefalo-rachidiano partecipando con altri Paesi europei al secondo *ring trial* coordinato dall'Unità dei Prioni dell'Università di Göttingen.
- È stato sottoposto all'AIFA il progetto "Sorveglianza del Sangue in Medicina Trasfusionale per il rischio di trasmissione della Malattia di Creutzfeldt-Jakob" che è stato approvato a fine 2008.
- È stato avviato il coordinamento della raccolta di campioni di sangue in citrato da pazienti con sospetta MCJ, controlli sani e altre patologie neurologiche per lo studio europeo "PRIONSCREEN" ricerca di *marker* diagnostici preclinici per le Encefalopatie Spongiformi Trasmissibili umane con la raccolta dei primi 19 campioni.

Attività programmata 2009

Per l'anno 2009 sono state programmate le seguenti attività:

- Le segnalazioni dei casi sospetti verranno seguite dai medici del registro con aggiornamento delle informazioni periodicamente tramite contatti telefonici.
- I casi, laddove possibile, saranno visitati personalmente dai medici del Registro, secondo un protocollo clinico standardizzato.
- Se i centri segnalatori non sono in grado di eseguire esami diagnostici sul liquor (test per la proteina 14-3-3 e in alcuni casi selezionati il test per la proteina tau sul liquor) verranno eseguiti in ISS.
- Continuerà il coordinamento della raccolta di campioni di sangue in citrato da pazienti con sospetta MCJ, controlli sani e altre patologie neurologiche per lo studio europeo PRIONSCREEN ricerca di *marker* diagnostici preclinici per le Encefalopatie spongiformi trasmissibili umane.
- Coordinamento dei riscontri autoptici laddove le strutture non siano in grado di eseguire l'esame neuropatologico.
- Elaborazione dei dati di mortalità e aggiornamento dei siti web dell'ISS con scadenza mensile e con scadenza trimestrale del sito EUROCD.
- Utilizzo del nuovo database elettronico italiano e immissione dei dati precedentemente raccolti nel nuovo sito.
- Utilizzo del nuovo database elettronico europeo e immissione dei dati precedentemente raccolti.

- Avvio dello studio di sorveglianza epidemiologica in medicina trasfusionale riguardo al problema della MCJ.
- Partecipazione allo studio europeo di *enhanced surveillance* coordinato dall'Università di Melbourne, Australia.
- Avvio di indagini epidemiologiche *ad hoc* sui casi di MCJ legate ad impianto di *Dura Mater* con la collaborazione delle Direzioni Sanitarie degli Ospedali in cui sono stati effettuati gli interventi di Neurochirurgia.
- La collaborazione al progetto di validazione della Risonanza Magnetica Nucleare cerebrale come nuovo criterio diagnostico per i casi di MCJ sporadica continuerà anche nel 2009.

Registro nazionale delle strutture autorizzate all'applicazione delle tecniche di procreazione medicalmente assistita, degli embrioni formati e dei nati a seguito dell'applicazione delle tecniche medesime

Il Registro nazionale delle strutture autorizzate all'applicazione delle tecniche di Procreazione medicalmente assistita (PMA), degli embrioni formati, e dei nati a seguito dell'applicazione delle tecniche medesime in ottemperanza al mandato della legge 40/2004 (art. 11 e art. 15), svolge diverse attività:

- censisce i centri di PMA presenti sul territorio nazionale;
- censisce gli embrioni prodotti e crioconservati presenti;
- raccoglie i dati relativi alle autorizzazioni regionali sui requisiti tecnici organizzativi dei centri;
- raccoglie in maniera centralizzata i dati relativi alle coppie che accedono alle tecniche di PMA per valutare l'efficacia la sicurezza e gli esiti delle tecniche medesime;
- esegue studi di follow-up a lungo termine sui nati da tali tecniche per valutarne lo stato di salute e il benessere.

La raccolta dati avviene attraverso l'utilizzo del sito web del Registro situato all'interno del portale dell'ISS dove sono raccolti i dati in forma aggregata.

Inoltre, per la futura raccolta dati su ciclo singolo di trattamento è stato messo a punto un software di gestione dei dati relativi alle coppie con problemi di infertilità, che facilita la raccolta nei Centri dei dati su record individuali. Sui dati raccolti vengono realizzate analisi a carattere epidemiologico, con continuità nel tempo, al fine di monitorare l'evoluzione del fenomeno e consentire il paragone con quanto avviene in altri Paesi.

La gestione del Registro viene svolta in stretta collaborazione con le Regioni.

Resoconto attività 2008

Aggiornamento costante delle liste dei centri autorizzati dalle Regioni.

Portata a termine raccolta obbligatoria dei dati relativi all'applicazione delle tecniche di PMA, degli embrioni formati e dei nati a seguito di tali tecniche relativa all'anno 2007.

La raccolta dati è stata eseguita attraverso il sito web del Registro nazionale, www.iss.it/rpma, attraverso l'area riservata per i centri autorizzati e registrati. Inoltre, le procedure di raccolta, analisi, audit e monitoraggio sono state valutate positivamente dal prof.

Karl Nygren, ex *chairman* dello *European IVF Monitoring Consortium* (EIM), il Registro europeo della PMA.

Preparata entro il 28 febbraio la relazione al Ministro della Salute come previsto dalla L 40/2004.

Sono state implementate le variabili per la raccolta dei dati relativa all'anno 2007.

Ampliata nel sito web del Registro, www.iss.it/rpma, la sezione dedicata alla conservazione e alla difesa della fertilità. Ampliato, sempre nel sito web, lo spazio dedicato al pubblico relativo alla salute riproduttiva :

- prevenzione dell'infertilità;
- aspetti psicologici e sociologici dell'infertilità;
- descrizione di un percorso di PMA.

Avviati i seguenti progetti di ricerca:

- realizzazione del progetto “Mantenere e tutelare la salute sessuale e riproduttiva” rivolta ai giovani in collaborazione con gli operatori dei consultori Regione Toscana, Emilia Romagna, Campania, Sicilia e Liguria;
- studio sull'incidenza delle coppie italiane che si rivolgono a centri esteri per l'applicazione di tecniche di PMA;
- studio clinico multicentrico sulla crioconservazione di ovociti;
- conservazione della fertilità in pazienti oncologici;
- studio sui cicli singoli di trattamento da tecniche di PMA e sui nati da tali tecniche;
- creare e comunicare cultura riproduttiva: azioni informative e preventive dell'infertilità della popolazione giovanile italiana;
- studio sulla qualità dei gameti.

Avvio e conclusione di una campagna di informazione sui temi della prevenzione dell'infertilità/sterilità.

Attività programmata 2009

Valutazione delle nuove variabili alla luce dei risultati ottenuti dalla raccolta dati relativa all'anno 2007.

Raccolta dati relativa all'anno 2008.

Preparazione della relazione al Ministro del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali.

Preparazione di uno spot da trasmettere su emittenti televisive RAI e MEDIASET sui temi della prevenzione della sterilità e dell'infertilità commissionato dal Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali.

Registro nazionale gemelli

Il Registro nazionale Gemelli (RNG, www.gemelli.iss.it) è uno strumento di ricerca dell'ISS, finanziato dal Ministero della Salute nel 2000, che, attraverso l'osservazione e lo studio di popolazioni gemellari, consente di stimare il ruolo che fattori ereditari e ambientali rivestono nell'eziopatogenesi di malattie multifattoriali o comunque, più generalmente, nell'espressione fenotipica di caratteri complessi, normali e/o patologici.

Il metodo gemellare si basa sull'acquisizione di informazioni gradualmente più approfondite e sull'utilizzo di metodi progressivamente più complessi:

- Il confronto statistico tra le correlazioni o le concordanze rispetto a un determinato carattere tra coppie di gemelli monozigoti (MZ) e dizigoti (DZ) permette di verificare se l'aggregazione familiare è il risultato di esposizioni ambientali condivise o di un comune background genetico, consentendo quindi di stimarne “l'ereditabilità”.

- Se il carattere in questione è ereditabile, utilizzando i dati relativi a gemelli DZ, è possibile effettuare studi genetici di *linkage* per verificare se entrambi i gemelli di una coppia che presentano il carattere, condividono anche alcune zone del genoma in misura maggiore di quanto atteso nei fratelli, dando così il via all'identificazione di polimorfismi genetici di suscettibilità. Gli studi di *linkage* condotti sui gemelli DZ, rispetto a quelli eseguiti su fratelli non gemelli, presentano il vantaggio di poter controllare perfettamente per l'età, fattore fondamentale nell'insorgenza di tante patologie.
- Il confronto delle modificazioni epigenetiche (indotte da fattori esterni) tra gemelli MZ (che quindi hanno ereditato lo stesso background genetico) discordanti per carattere (o patologia), costituisce la nuova frontiera della ricerca genetica, permettendo di individuare differenti profili di espressione genica all'interno della coppia, possibilmente responsabili delle differenze fenotipiche, e suggerendo il ruolo specifico dei segmenti di DNA a confronto.

L' RNG arruola coppie di gemelli volontari MZ e DZ ed è accessibile a gruppi di ricerca istituzionali che intendano valutare il peso relativo di fattori ambientali, comportamentali e genetici nell'eziopatogenesi di malattie multifattoriali.

Il Registro viene costantemente aggiornato utilizzando varie fonti anagrafiche, individuando coppie di persone che hanno lo stesso cognome, luogo e data di nascita. Le coppie di gemelli vengono selezionate per la partecipazione a specifici progetti in base al loro anno di nascita o alla loro residenza e contattati direttamente dall' RNG. È anche attiva, sul sito dell' RNG, una procedura di iscrizione online. Possono iscriversi al Registro tutti i gemelli, di qualsiasi età, sia monozigoti che dizigoti, dello stesso sesso o di sesso opposto. Una volta firmato il consenso, si autorizza l' RNG a inserire in un archivio elettronico le informazioni richieste nel questionario e ad elaborarle per la ricerca scientifica. In questo modo gli iscritti (circa 16.000 a fine 2008) possono essere ricontattati per partecipare a nuovi studi. In caso di partecipazione a studi specifici, può essere richiesto di sottoporsi a visite mediche gratuite o a prelievi (di sangue o di saliva) per l'esame del DNA.

La costituzione dell' RNA in Istituto ha consentito la partecipazione dell' ISS al network dei Registri europei dei gemelli (*GenomEUtwin*), che costituisce uno dei centri di eccellenza per la Genomica in Europa e si propone di combinare le informazioni epidemiologiche e genetiche relative a patologie comuni, definire il “profilo genetico” implicato nelle varie condizioni, identificare le interazioni tra genotipo e ambiente, e stimare il contributo del patrimonio ereditario e dello stile di vita al rischio di malattia.

L' RNG ha stabilito una fitta rete di collaborazioni con clinici italiani che operano in vari settori della salute. Al percorso scientifico avviato con i colleghi neurologi della Sapienza Università di Roma, si sono affiancati negli anni numerosi altri specialisti (immunologi, endocrinologi, oculisti, psichiatri) che hanno riconosciuto nel Registro uno strumento importante di ricerca.

Non secondarie sono anche le collaborazioni che l' RNG mantiene con altri gruppi di ricerca dell' ISS, afferenti sia all' area dell' epidemiologia che della ricerca di base.

Nel corso degli anni, l' RNG ha instaurato rapporti di collaborazione con molte associazioni nazionali di gemelli che hanno offerto la loro esperienza e partecipazione ai progetti di ricerca, soprattutto in termini di comunicazione e divulgazione.

Il progetto più importante in cui l' RNG è coinvolto riguarda la costituzione di una banca di materiale biologico donato dai gemelli afferenti al Registro. Il progetto, già sottoposto al vaglio del Comitato Etico dell' ISS nel 2006, in occasione dell' avvio di alcuni studi internazionali, prevede la raccolta organizzata di campioni di sangue e di informazioni sullo stato di salute e sugli stili di vita di donatori volontari. In questo contesto, l' RNG ha stipulato un accordo di collaborazione scientifica con l' Associazione Volontari Italiani Sangue (Avis) per raccogliere

campioni ematici donati da gemelli afferenti all'RNG presso le sedi Avis di tutto il territorio nazionale. Vengono inoltre conservati nella banca biologica campioni di saliva donati dai gemelli e raccolti per mezzo postale.

Nel contesto del velocissimo sviluppo delle biotecnologie e dell'altrettanto veloce sviluppo delle ipotesi scientifiche in campo biomedico, la Banca biologica rappresenta un prezioso strumento per gli avanzamenti delle conoscenze, in particolare nel settore dell'epidemiologia genetica. La sua costituzione presso l'Istituto, ente pubblico di ricerca, avviene nel rispetto delle raccomandazioni etiche (dignità dell'essere umano, autonomia, ecc.) contemplate a livello nazionale e internazionale, nonché delle disposizioni legali previste dalla normativa italiana: primi tra tutti il decreto legislativo 196/2003 e la recente "Autorizzazione al Trattamento dei dati genetici" emessa dall'Autorità Garante del Trattamento Dati Personali nell'aprile 2007. La Banca biologica permetterà di realizzare nuovi studi e testare nuove ipotesi scientifiche con un notevolissimo risparmio dei tempi tecnici di reclutamento, favorendo una maggiore disponibilità in termini numerici e in termini qualitativi dei campioni biologici e dei dati ad essi correlati. La Banca biologica dell'ISS si sta dotando di un proprio Regolamento che prevede, tra i punti più importanti, che l'uso di ogni singolo campione per ogni singolo studio non possa avvenire senza il consenso informato e consapevole del donatore che una volta contattato e informato dovrà esprimersi al riguardo con un consenso in forma scritta.

Resoconto attività 2008

— Salute mentale

In questo ambito, è stato condotto, su un campione di circa 400 coppie di gemelli giovani adulti, uno studio finalizzato a quantificare la correlazione genetica tra i principali determinanti del benessere psicologico, e cioè l'autostima, la soddisfazione di vita e l'ottimismo. Inoltre, sullo stesso campione sono state analizzate le caratteristiche dell'attaccamento alle figure genitoriali, nonché i tratti di tipo psicotico e ossessivo.

— Invecchiamento

Sono stati pubblicati i risultati di uno studio sul declino cognitivo in coppie di gemelli anziani. Il confronto tra le correlazioni osservate tra i gemelli MZ e DZ ha evidenziato sostanziali influenze genetiche sulle risposte ai test neuropsicologici, con stime di ereditabilità comprese tra il 54% e il 79% per le varie scale considerate.

— Malattie autoimmuni

Continua la collaborazione con la Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica (SIEDP) per lo studio sulla ereditabilità del diabete di tipo 1. Hanno partecipato 40 centri diabetologici che hanno permesso l'identificazione di oltre 80 coppie di gemelli, 55 delle quali sono state arruolate allo studio e hanno in gran parte acconsentito al *biobanking* del DNA. Continua l'arruolamento di gemelli con malattie infiammatorie croniche dell'intestino in collaborazione con l'*Italian Group for Inflammatory Bowel Disease* (IG-IBD) col fine di stimare l'ereditabilità di queste patologie e di loro sottofenotipi.

— Disturbi respiratori e allergie

Per quanto riguarda i disturbi respiratori, sono stati pubblicati i risultati di uno studio sull'asma e la rinite allergica primaverile su un campione di circa 400 coppie di gemelli di età 8-17 anni. L'obiettivo dello studio era stimare, nella popolazione di bambini e adolescenti, l'ereditabilità delle due patologie e la loro correlazione genetica. Nello stesso ambito di ricerca, sono stati avviati i lavori di una nostra unità operativa all'interno del