

sopravvivenza delle cellule tumorali in un microambiente acido dipende dal funzionamento delle pompe protoniche che impediscono l'accumulo di ioni H^+ all'interno della cellula. Si propone quindi di valutare l'effetto dell'utilizzo di farmaci di questa classe già ampiamente utilizzati nell'uomo in diversi modelli *in vitro* e *in vivo* di crescita tumorale. In maniera analoga saranno studiati inibitori non nucleosidici di retrotrascrittasi impiegati nella terapia dell'infezione da HIV. È stato infatti dimostrato che cellule non differenziate e cellule trasformate mostrano una attività retrotrascrittasi endogena che potrebbe svolgere un ruolo nel controllo della proliferazione e del differenziamento.

Il programma ha inoltre previsto di ampliare la possibilità di studiare l'attivazione delle principali vie di segnale implicate nella trasformazione e progressione tumorale mediante la citometria di massa, una tecnologia che ne consente lo studio a livello di singola cellula. Tale approccio arricchirà le informazioni ottenute mediante lo studio proteomico in fase inversa (RPPM) condotto dall'ISS nell'ambito di altri programmi di ricerca collaborativa.

Una ulteriore linea di ricerca è infine focalizzata sullo sviluppo di un vaccino cellulare anti-tumorale personalizzato per il trattamento di linfomi indolenti di tipo follicolare (*Follicular Lymphoma*, FL), una neoplasia recidivante ancora considerata incurabile, nonostante i recenti progressi di alcuni protocolli terapeutici. L'approccio utilizzato si avvale di una nuova sottopopolazione di cellule dendritiche (IFN-DC, oggetto di un brevetto dell'ISS), caricate con tumore autologo e utilizzate come farmaco cellulare per attivare il sistema immunitario dei pazienti nei confronti degli antigeni tumore-associati (TAA).

Resoconto attività 2012

L'attività di ricerca del progetto che prevedeva la generazione di anticorpi monoclonali diretti contro le cellule staminali tumorali è consistita nella identificazione di marcatori di superficie specifici delle cellule tumorali e in particolare della popolazione staminali (CSC) e alla generazione di anticorpi monoclonali (mAbs) in grado di riconoscere specificamente tali marcatori. Lo scopo di questa linea di ricerca è lo sviluppo di nuovi strumenti diagnostici e/o prognostici da utilizzare nella pratica clinica oncologica e di strategie terapeutiche innovative, basate sull'immunoterapia, in grado potenzialmente di portare all'eradicazione del tumore. Nell'ambito dello stesso filone di ricerca si inserisce un altro progetto finalizzato alla verifica della efficacia (in termini di specificità e sensibilità, valore prognostico e teranostico) degli mAbs prodotti. In sintesi, ad oggi sono stati selezionati diversi mAbs candidati, alcuni dei quali già validati per immunoistochimica su sezioni di tessuto tumorale e normale. Per alcuni degli antigeni riconosciuti dagli mAbs generati e selezionati è inoltre emerso un ruolo significativo nel definire caratteristiche legate all'aggressività/tumorigenicità delle cellule marcate. Questi risultati, ove confermati, aprono spazi di intervento per lo sviluppo di strategie terapeutiche antineoplastiche innovative e mirate.

Nella caratterizzazione dei meccanismi di resistenza alla terapia delle cellule staminali di glioblastoma si è valutato il ruolo delle proteine di riparazione del DNA nella resistenza delle cellule staminali di glioblastoma (GBM-SCs) al trattamento chemioterapico e caratterizzata la risposta infiammatorio-riparativa nelle GBM-SCs. In seguito ad una serie di esperimenti di citotossicità con composti in grado di inibire le chinasi attivate nei processi riparativi dei danni al DNA è emersa l'efficacia del composto UCN-01 nel ridurre significativamente la sopravvivenza della GBM-SCs sia *in vitro* che *in vivo*. Relativamente alla caratterizzazione della risposta infiammatorio-riparativa nelle GBM-SCs, è stato dimostrato invece che la risposta genica proinfiammatoria è massimale nelle linee staminali dopo trattamento ipossico e che quest'ultimo è associato ad un significativo aumento della capacità invasiva e migratoria nella popolazione staminale, ma non in quella differenziata, in risposta alla chemochina SDF1.

Nell'ambito dello studio del carcinoma dell'ovaio sono stati perseguiti due filoni di ricerca, di cui uno più molecolare, volto alla caratterizzazione dei meccanismi di difesa antiapoptotica in cellule di carcinoma ovarico e all'identificazione di strategie atte a neutralizzare tali meccanismi; e l'altro più cellulare volto all'isolamento di CSC da carcinomi dell'ovaio come strumento per lo sviluppo di un saggio per la valutazione della chemioresistenza/chemiosensibilità preliminare ad uno studio clinico di fase II in pazienti affette da recidiva di *tumore epiteliale ovarico maligno*.

Per quanto concerne lo sviluppo di un vaccino terapeutico per il linfoma follicolare, le ricerche in atto hanno indicato che i monociti derivati dai pazienti sono pienamente competenti per il differenziamento indotto da IFN-alfa in DC dotate di particolari capacità funzionali per l'induzione di risposte cellulari antitumorali (IFN-DC). In particolare, è stato verificato che l'apoptosi immunogenica può essere riproducibilmente indotta in cellule derivate dal linfoma autologo e che le IFN-DC, caricate con cellule linfomatose apoptotiche, sono in grado di indurre efficacemente una risposta cellulare tumore-specifica.

Attività programmata 2013

I progetti di ricerca relativi alla generazione e caratterizzazione di nuovi anticorpi monoclonali rivolti contro le CSC proseguiranno con la caratterizzazione funzionale di quelli che legano specificamente le cellule tumorali e di conseguenza se ne valuteranno eventuali potenzialità terapeutiche. In particolare è già in fase avanzata di studio un anticorpo monoclonale che riconosce le CSC di glioblastoma multiforme e è in fase più precoce la caratterizzazione di alcuni anticorpi nell'ambito del carcinoma del colon-retto. Per questi sarà anche estesa la valutazione di campioni istologici da archivio e sarà studiata l'associazione con il comportamento clinico.

Sarà inoltre ampliata la valutazione della sensibilità a chemioterapici e agenti a bersaglio molecolare di linee di CSC di glioblastoma multiforme.

Per quanto riguarda l'associazione tra inibitori di pompa protonica e inibitori della trascrittasi inversa, è prevista la verifica dei risultati ottenuti utilizzando linee di melanoma maligno su linee originate da altre neoplasie. È anche previsto l'inizio dello studio clinico di fase II sull'associazione di inibitori di pompa protonica e chemioterapia nel carcinoma dello stomaco.

Un attività che avrà inizio nel corso del 2013 riguarda l'attivazione di una facility di citometria di massa. A questo scopo nel corso del 2012 è stato approvato un progetto finalizzato all'acquisizione della strumentazione e sono state avviate le procedure di acquisto previste dalle leggi e dai regolamenti cui è soggetto l'Istituto. Tale tecnologia consentirà lo studio di un numero elevato di parametri simultaneamente a livello di singola cellula. Sarà quindi possibile studiare ad esempio l'assetto funzionale di cellule di tumore ottenute da campioni chirurgici o biotipici anche di dimensioni contenute. In particolare si potrà valutare lo stato di attivazione delle vie di segnale cui è riconosciuto un ruolo rilevante nelle diverse fasi della progressione neoplastica, come quelle che controllano la proliferazione cellulare o l'induzione di morte cellulare, e per i quali esiste una batteria di inibitori chimici in diverse fasi di sviluppo clinico. Questo tipo studio potrebbe porre le basi per valutarne il potenziale utilizzo in un contesto di personalizzazione della terapia anti-neoplastica. La grande potenzialità in termini di numero di parametri analizzabili per singola cellula potrà inoltre contribuire alla individuazione di sottopopolazioni funzionalmente diversificate nell'ambito dei tumori.

Per quanto riguarda lo sviluppo del vaccino terapeutico per il linfoma follicolare, i dati preclinici ottenuti saranno integrati e implementati per adeguare tutte le procedure agli standard GMP, in conformità con le linee guida regolatorie in vigore, mediante sperimentazione condotta

presso l'Officina Farmaceutica FaBioCell dell'ISS stesso. Tale passaggio sarà propedeutico alla preparazione di tutta la documentazione (IMPD) necessaria all'attivazione di un trial clinico di fase I.

Registro nazionale AIDS (RAIDS)

La raccolta sistematica dei dati sui casi di Sindrome da Immunodeficienza Acquisita (AIDS) è iniziata nel 1982 e, nel giugno 1984, è stata formalizzata in un Sistema di Sorveglianza Nazionale attraverso il quale vengono segnalati i casi di malattia diagnosticati dalle strutture cliniche (es. ospedali, ambulatori medici, cliniche universitarie del Paese). Con il decreto del 28 novembre 1986 (DM n. 288), l'AIDS è divenuta in Italia una malattia infettiva a notifica obbligatoria. Dal 1987, il Sistema di Sorveglianza è gestito dal COA in collaborazione con le Regioni. Il COA provvede alla raccolta, all'analisi periodica dei dati e alla pubblicazione e diffusione di un rapporto annuale sul Notiziario dell'ISS.

I criteri di diagnosi di AIDS adottati sono stati, fino al gennaio 1993, quelli della definizione di caso della WHO/CDC del 1987. A partire dal 1° gennaio 1993, la definizione di caso adottata in Italia si attiene alle indicazioni del Centro Europeo della WHO. Quest'ultima aggiunge altre tre patologie indicative di AIDS: la tubercolosi polmonare, la polmonite ricorrente e il carcinoma invasivo della cervice uterina.

La scheda raccolta dati include informazioni sulle caratteristiche socio-demografiche, sulle modalità di trasmissione del virus HIV, sui parametri immunologici e virologici e sulle patologie indicative di AIDS. Dal 1996 è registrata anche la data del primo test HIV positivo e il tipo di terapia antiretrovirale pre-AIDS effettuata. La sottostima del Registro AIDS è stata stimata intorno al 5%.

Lo stato vitale delle persone notificate al registro non è routinariamente aggiornato poiché non è obbligatorio.

I dati del Registro sono resi disponibili, criptandone l'identificazione, a studiosi italiani e stranieri. Vengono inoltre inviati all'ECDC dove vengono commentati insieme con quelli degli altri paesi europei.

Un rappresentante del COA partecipa, infine, alle riunioni della Commissione Nazionale AIDS presso il Ministero della Salute.

Il Registro è servito da base per una serie di studi collaterali, quali lo studio sistematico del ritardo di notifica, la verifica dei decessi per AIDS e dello stato in vita dei pazienti con AIDS, consentendo la stima della sottonotifica dei casi di AIDS e l'elaborazione di accurate stime di sopravvivenza. Sono stati, inoltre, sviluppati modelli matematici per la previsione dell'andamento della malattia che hanno premesso di costruire le basi epidemiologiche su cui si è articolato il Piano Nazionale AIDS nell'ultimo triennio.

L'infezione da HIV è una patologia cronica che si manifesta con un progressivo deterioramento del sistema immunitario e con la conseguente insorgenza di neoplasie e infezioni opportunistiche che conducono generalmente alla morte. L'introduzione delle HAART ha ridotto la progressione della malattia, l'incidenza delle infezioni opportunistiche, i ricoveri e i tempi di degenza e il numero di morti modificando di conseguenza la dinamica di diffusione di questa epidemia e anche il consumo di risorse sanitarie.

In seguito ai cambiamenti avvenuti nell'epidemiologia dell'infezione da HIV è stato istituito, nel mese di marzo 2008 il Sistema di Sorveglianza Nazionale delle nuove diagnosi di infezione da HIV (DM del 31 marzo 2008, pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale n. 175 del 28 luglio 2008).

Il Centro Operativo AIDS ha il compito di raccogliere, gestire e analizzare le segnalazioni e assicurare il ritorno delle informazioni al Ministero della Salute.

Nel 2010 tutte le regioni italiane, ad eccezione della Regione Sardegna, hanno istituito un sistema di sorveglianza regionale delle nuove diagnosi di infezione da HIV. La popolazione residente nelle regioni che hanno attivato un sistema di sorveglianza HIV rappresenta il 97,8% della popolazione residente in Italia.

Resoconto attività 2012

Nel 2012 sono stati raccolti e analizzati i dati relativi alle nuove diagnosi di AIDS pervenute al COA fino a dicembre 2011.

Dall'inizio dell'epidemia a dicembre 2011 in Italia sono stati notificati 63.891 casi cumulativi di AIDS con un tasso di letalità totale del 61,9%. Data la non obbligatorietà della notifica del decesso per AIDS, la quota dei decessi è probabilmente sottostimata. Per questo motivo, in collaborazione con l'ISTAT, è stato attivato un progetto che permette di recuperare i decessi per AIDS presenti nelle schede di mortalità ma non segnalate al Registro Nazionale AIDS.

L'incidenza dei casi di AIDS è andata aumentando nel corso degli anni sino al 1995; in seguito si è verificata una tendenza alla diminuzione. Infatti, nel 2011 l'incidenza di AIDS è stata 1,3 per 100.000 residenti. L'incidenza di AIDS e il numero di decessi per anno continuano a diminuire.

L'età mediana alla diagnosi dei casi adulti di AIDS mostra un aumento nel tempo, sia tra i maschi che tra le femmine. Infatti, se nel 1989 la mediana era di 30 anni per i maschi e di 28 per le femmine, nel 2011 le mediane sono salite rispettivamente a 44 e 42 anni. Nell'ultimo decennio la proporzione di pazienti di sesso femminile tra i casi adulti è rimasta sostanzialmente stabile intorno al 23-25%.

Si evidenzia un gradiente decrescente Nord-Sud nella diffusione della malattia, come risulta dai tassi di incidenza che sono mediamente più bassi nelle regioni meridionali.

La proporzione di casi attribuibili all'uso di sostanze stupefacenti è andata diminuendo nel tempo (dal 67,7% nel 1991 al 18,5% nel 2010-11) mentre quella attribuita a contatti eterosessuali è in aumento (dal 6,6% nel 1991 al 48,6% nel 2010-11). La proporzione di stranieri affetti da AIDS presenti in Italia è aumentata negli ultimi anni, arrivando a rappresentare quasi un terzo dei nuovi casi diagnosticati nel 2011.

È diminuita nel tempo la proporzione di persone che alla diagnosi di AIDS vengono diagnosticate con una candidosi e con una tubercolosi polmonare, mentre aumenta la quota di pazienti che presentano sarcoma di Kaposi e linfomi.

Nel 2011 poco più di un quarto delle persone diagnosticate con AIDS ha eseguito una terapia antiretrovirale prima della diagnosi di AIDS. Il fattore principale che determina la probabilità di avere effettuato una terapia antiretrovirale prima della diagnosi di AIDS è la consapevolezza della propria sieropositività: tra 2006 e il 2011 è aumentata la proporzione delle persone che arrivano allo stadio di AIDS conclamato ignorando la propria sieropositività. Nel 2011 questa proporzione è del 62,9%.

Attività programmata 2013

– Studio della mortalità per AIDS

Nel 2013 proseguirà la verifica dei decessi in soggetti HIV-positivi (con AIDS e non) allo scopo di studiare le cause di mortalità in soggetti sieropositivi. Per questo motivo, il COA in collaborazione con l'ISTAT e con l'IRCCS Centro di Riferimento Oncologico di Aviano, ha avviato uno studio per aggiornare lo stato in vita di tutte le persone incluse nel

Registro Nazionale AIDS. I dati delle persone con AIDS diagnosticate sono stati incrociati, attraverso una procedura automatizzata e anonima di record linkage, con quelli registrati nel database della mortalità generale dell'ISTAT. Sarà studiata la sopravvivenza dei pazienti affetti da AIDS e sarà stimato il numero dei casi di AIDS viventi. Saranno particolarmente analizzate alcune sottopopolazioni di soggetti con AIDS, quali gli anziani, le donne, gli adolescenti, gli eterosessuali, gli omosessuali e gli stranieri.

- Studio sulle caratteristiche delle persone che vivono con l'HIV/AIDS

L'introduzione delle nuove terapie altamente efficaci ha provocato un aumento del tempo di incubazione della malattia e del tempo di sopravvivenza delle persone che vivono con l'AIDS. Nel tempo è andato, pertanto, sempre di più aumentando il numero delle persone che vivono con questa infezione. Tuttavia, spesso vengono citati numeri approssimativi sul numero di persone HIV positive seguite o trattate presso i centri di malattie infettive italiani. È necessario pertanto avere un dato solido sul numero dei pazienti HIV in cura, da fornire alle autorità sanitarie ai fini di una pianificazione delle spese e delle risorse umane necessarie per far fronte alle esigenze sanitarie dei pazienti e dei vostri centri clinici. Questo studio l'obiettivo di valutare la prevalenza dell'infezione da HIV e le caratteristiche delle persone che vivono con l'infezione da HIV/AIDS in Italia. Lo studio prevede la partecipazione di un numero limitato ma rappresentativo di centri clinici italiani.

- Studio sulla prevalenza HIV nei donatori di sangue

Infine, in collaborazione con il CNS, è stato organizzato uno studio per analizzare la percezione del rischio HIV e l'efficacia dello screening pre-donazione nei donatori di sangue. I risultati dello studio permetteranno di valutare l'efficacia dei criteri attualmente in uso per la selezione dei donatori, pianificare la modifica della scheda raccolta dati pre-donazione nonché eventuali interventi di formazione per i medici operanti presso i centri trasfusionali.

Registro nazionale degli assuntori di ormone della crescita

Il Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (RNAOC) raccoglie le segnalazioni di trattamento con ormone somatotropo e è operativo presso l'ISS dal 1993, in base a disposizioni che hanno regolamentato la prescrizione di farmaci a base di ormone somatotropo. Provvedimenti successivi hanno definito i criteri diagnostici, la prescrivibilità da parte di Centri specializzati e la segnalazione ad appositi registri regionali, trasmessi annualmente all'ISS. Queste disposizioni sono aggiornate periodicamente e attualmente sono in vigore le note AIFA pubblicate nella GU n 270 del 18/11/2010 che, con la nota 39, aggiornano le limitazioni, i criteri diagnostici e le avvertenze alla prescrizione di questa terapia, ribadendo l'incarico all'ISS della sorveglianza epidemiologica nazionale mediante un registro informatizzato, cui abbiano accesso i centri clinici e gli organismi di controllo regionali. Viene anche introdotto il concetto della segnalazione come atto necessario e indispensabile per la rimborsabilità della terapia da parte dell'SSN.

La necessità di informatizzare il Registro Nazionale è evidente dall'analisi delle segnalazioni pervenute al registro dalla fine degli anni '80, che dimostra l'incompletezza sia del numero delle segnalazioni che delle informazioni in esse contenute, al punto di non consentire la farmacosorveglianza nazionale.

Per costruire il registro informatizzato, è stata progettata e realizzata dal Gruppo di Lavoro dell'RNAOC, in collaborazione con un gruppo di esperti clinici e dell'AIFA, una scheda web di segnalazione, strutturata in accordo con quanto previsto dalle note AIFA. La scheda è attualmente on-line e, mediante credenziali di accesso, consente l'inserimento di dati anagrafici e clinici relativi a soggetti in trattamento con ormone della crescita da parte dei centri prescrittori individuati dalle Regioni di appartenenza. L'informatizzazione consente l'inserimento dei dati in maniera facilitata e guidata, l'elaborazione dei dati immessi e la produzione di rapporti, sia da parte delle Regioni che da parte del Registro Nazionale, fornendo gli strumenti per esercitare l'attività di controllo su adeguatezza e sicurezza.

Oltre al registro informatizzato, la Determinazione AIFA ha previsto la possibilità di prescrizione di terapie a base di ormone della crescita in pazienti con diagnosi di *Small for Gestational Age* (SGA), previa verifica e autorizzazione delle Commissioni Regionali preposte alla farmacovigilanza relativa a tale trattamento laddove istituite. Per le richieste provenienti da centri o pazienti afferenti a Regioni in cui non è presente l'apposita commissione, la nota prevede che la richiesta sia sottoposta ad una apposita commissione istituita presso l'ISS, che è stata nominata e è operativa da Aprile 2010.

L'RNAOC, quindi, si presenta come uno strumento di monitoraggio clinico-epidemiologico di questo trattamento e della relativa sorveglianza farmacologica che provvede alla mancanza di basi dati sufficientemente complete, sia a livello internazionale che nazionale, e da cui trarre le informazioni necessarie.

È importante, inoltre, sottolineare il ruolo dell'RNAOC come coordinamento e supporto alle attività di farmacosorveglianza deputate alle Regioni, con le funzioni aggiuntive della possibilità di elaborare dati a livello nazionale, condizione necessaria considerando che il deficit di GH rappresenta una patologia "rara", e di esercitare controllo su eventuali fenomeni di abuso che potrebbero non emergere a livello locale.

La funzione dell'RNAOC come strumento di formazione e informazione è parte integrale delle sue attività e si estrinseca attraverso l'organizzazione di giornate di formazione e informazione, in cui vengono coinvolte tutte le realtà interessate a questo tema, tra cui il convegno annuale, e corsi di formazione finalizzati alla raccolta dei dati e all'utilizzo della scheda web.

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 PA per la diagnosi del deficit di GH e per la prescrizione della terapia sostitutiva con ormone della crescita.

Resoconto attività 2012

Nel 2012 è stata completata la progettazione della scheda web di segnalazione delle prescrizioni di terapia a base di ormone somatotropo e sul sito web dell'RNAOC (<http://www.iss.it/rnoc/index.php>) sono state predisposte sezioni specifiche contenenti l'area riservata per gli accessi e il manuale con le istruzioni per l'utilizzo della scheda web (versione web 1.8.1), messo anche a disposizione come allegato nel volume Rapporti ISTISAN 12/24.

Nel corso dell'anno sono state attribuite e/o aggiornate le credenziali di accesso alla scheda web a 165 strutture e 239 Responsabili di UO. A novembre 2012, 45 responsabili di UO hanno inserito dati relativi alle visite effettuate e alle relative prescrizioni per un totale di 3.715 visite spedite riferite a 1.082 pazienti.

È iniziata l'attribuzione delle credenziali d'accesso, con il profilo di "Esaminatore Regionale", ai responsabili di sette Regioni. Tale profilo consente la visualizzazione delle

prescrizioni dei pazienti in trattamento presso i centri afferenti alla Regione stessa e di pazienti residenti nella propria regione ma in cura presso centri specialistici di altre regioni.

Nel corso del 2012, la commissione SGA istituita presso l'RNAOC per la valutazione delle richieste di trattamento con ormone somatotropo nei pazienti con diagnosi di *Small for Gestational Age* provenienti da Regioni prive dell'apposita commissione, ha esaminato 16 richieste e autorizzato 14 pazienti al trattamento con GH. In seguito all'opera di informazione e sensibilizzazione dell'RNAOC, alla fine del 2012 sono solo quattro le regioni che non hanno ancora istituito la commissione prevista dall'AIFA.

Il 27 novembre 2012 è stata organizzata la IV edizione del convegno "Il trattamento con l'ormone somatotropo in Italia" nel quale è stato presentato l'aggiornamento relativo al secondo anno di attività del Registro Informatizzato, con particolare attenzione alla scheda web di segnalazione delle prescrizioni di terapie a base di ormone della crescita, in termini di adesione e di dati resi disponibili. Al convegno hanno partecipato i referenti regionali per il GH, i quali hanno illustrato le attività delle commissioni regionali e le modalità adottate per il controllo della spesa farmaceutica nel rispetto dei criteri di appropriatezza.

Tutte queste informazioni sono state pubblicate nel Rapporti ISTISAN 12/24, contenente i contributi del gruppo di lavoro dell'RNAOC e degli operatori sanitari che hanno partecipato al Convegno tenutosi il 30 novembre 2011 presso l'ISS. Tale volume è stato inviato all'AIFA come rapporto annuale, come previsto dalla normativa vigente.

È continuata la collaborazione con l'Università di Tor Vergata di Roma nell'ambito del progetto *Safety and Appropriateness of Growth hormone treatments in Europe* (SAGhE) che ha l'obiettivo di valutare l'efficacia e la sicurezza a lungo termine della terapia con ormone somatotropo e coinvolge otto paesi dell'UE.

L'RNAOC ha contribuito allo studio fornendo dati relativi a 1.500 trattati con GH dei 3.500 casi reclutati in Italia e ha effettuato analisi preliminari sui tassi standardizzati di mortalità. Lo studio SAGhE francese ha evidenziato un lieve aumento della mortalità per tutte le cause, in comparazione con la mortalità della popolazione generale francese, dati non confermati da altri paesi europei.

Attività programmata 2013

Nel 2013 si prevede il completamento e/o aggiornamento dell'attribuzione delle credenziali di accesso alla scheda web del RNAOC ai centri prescrittori e alle regioni che aderiscono al registro web. Per le Regioni che possiedono già sistemi di segnalazione indipendenti verranno attuate le procedure di connessione con i database locali. È anche previsto un aggiornamento della scheda web con l'implementazione delle applicazioni statistiche del data base.

Nel corso del 2013 si otterrà, quindi, la copertura di tutto il territorio nazionale e saranno effettuate le elaborazioni relative alla farmacosorveglianza nazionale, da includere nel rapporto annuale all'AIFA.

Si prevede, inoltre, il proseguimento delle attività di valutazione, da parte della Commissione SGA istituita presso il RNAOC, delle richieste di trattamento con ormone somatotropo nei pazienti con diagnosi di *Small for Gestational Age* provenienti dalle Regioni in cui non sia ancora stata istituita l'apposita commissione regionale, come previsto dall'attuale normativa dell'AIFA.

È anche prevista l'organizzazione della V edizione del convegno annuale, che riunisce esperti nazionali e internazionali, centri clinici e referenti regionali. I contributi al convegno saranno inseriti nel volume annuale dei Rapporti ISTISAN.

Registro nazionale degli eventi coronarici e cerebrovascolari maggiori

Il Registro nazionale degli eventi coronarici (EC) e cerebrovascolari (ACV) 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 fra 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, Caltanissetta), i dati raccolti attraverso l'HES, 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 tener conto di molte fonti di informazione, sia quelle che valutano i pazienti che sopravvivono all'evento (HES, indicatore: prevalenza), sia quelle che valutano le persone che muoiono improvvisamente prima ancora di arrivare in ospedale (registri di popolazione degli eventi coronarici e cerebrovascolari, indicatore: tasso di occorrenza e letalità; studi longitudinali, indicatore: incidenza). Inoltre, negli ultimi venti anni, grazie al miglioramento delle terapie in fase acuta, si è verificata 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.

La metodologia applicata è standardizzata e validata in modo da permettere il confronto con i dati raccolti negli anni precedenti. 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 (VPP) 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.

Per quanto riguarda gli eventi coronarici, sono stati recentemente pubblicati i nuovi criteri per la definizione epidemiologica degli eventi coronarici acuti (sindrome coronarica acuta), basati su nuovi marcatori biochimici (CKMB, troponina), molto sensibili nella identificazione degli eventi; questi marcatori fanno aumentare il numero di eventi non fatali o fatali ospedalizzati rilevati (la metodica può essere applicata solo se la persona raggiunge l'ospedale, in quanto la determinazione della troponina può essere effettuata solo in ospedale), includendo nella definizione anche l'angina instabile.

In letteratura esiste un dibattito ancora aperto sulla modalità più appropriata di gestione dei dati relativi alla ospedalizzazione degli eventi cerebrovascolari, considerata la necessità di ottenere indicatori di severità della malattia.

Il registro di popolazione non include gli eventi non fatali che si verificano fuori dell'area di sorveglianza. Di qui la necessità di integrare il registro nazionale con i dati raccolti attraverso l'HES. La HES si basa su campioni di popolazione generale estratti in modo casuale, particolarmente utili per fornire indicazione sui comportamenti e sui determinanti della salute: attraverso esami diretti della popolazione (non attraverso questionari di autovalutazione) vengono raccolti dati su misure antropometriche, fisiologiche, cliniche e parametri ematochimici, nonché informazioni utili per valutare la prevalenza delle malattie croniche, la

necessità e l'accesso ai servizi socio-sanitari, la capacità funzionale e lo stato nutrizionale; il contributo dato al registro consta nella valutazione dei casi di ipertrofia ventricolare sinistra e di fibrillazione atriale valutata attraverso un elettrocardiogramma (ECG) letto con il codice Minnesota, nonché la presenza di angina pectoris, di claudicatio intermittens e di TIA valutata attraverso uno specifico questionario standardizzato, identificato a livello internazionale per la stima della occorrenza della patologia cardio-cerebrovascolare nella popolazione generale.

Infine attraverso il follow-up delle coorti longitudinali incluse nel Progetto l'identificazione dello stato in vita e l'identificazione degli eventi sospetti fatali e non fatali, coronarici e cerebrovascolari e la loro validazione attraverso l'applicazione di criteri diagnostici standardizzati è possibile stimare l'incidenza (primo evento) nella popolazione italiana adulta.

Il registro di popolazione segue la metodologia raccomandata dal progetto *European Cardiovascular Indicators Surveillance Set* (EUROCISS) supportato dalla DG SANCO nell'ambito dell'*Health Monitoring Programme* di cui l'ISS è stato coordinatore. Nell'ambito del Progetto EUROMED è in corso l'addestramento dei colleghi dell'Istituto di Sanità Croato per la realizzazione del registro di popolazione degli eventi coronarici e cerebrovascolari in Croazia.

Resoconto attività 2012

È stato aggiornato il software per l'appaiamento dei file di mortalità e delle diagnosi di dimissione ospedaliera nelle aree del registro nazionale al fine di identificare gli eventi correnti sia coronarici che cerebrovascolari e è stato distribuito nelle aree coinvolte; è stato costruito il software per l'inserimento delle cartelle cliniche validate e costruito l'algoritmo diagnostico per gli EC sulla base dei criteri diagnostici MONICA che utilizzano la storia del dolore precordiale (in base alla sede e alla durata), i livelli ematici degli enzimi cardiaci entro le prime 72 ore dall'inizio della sintomatologia, l'evoluzione della corrente di lesione attraverso la lettura con il codice Minnesota (eseguita da un unico lettore centralizzato di almeno tre tracciati al ricovero, durante la degenza e alla dimissione) nonché la raccolta di informazione di cardiopatia ischemica precedente all'evento; è stato costruito l'algoritmo diagnostico per gli eventi coronarici secondo i 'nuovi' criteri diagnostici definiti per le Sindromi Coronariche Acute; per gli ACV è stato realizzato il software per l'inserimento delle cartelle cliniche e la diagnosi di accidente cerebrovascolare secondo la definizione della WHO; è stata inoltre inserita la possibilità di classificare gli ACV in modo più esaustivo secondo i sottotipi e valorizzare strumenti standardizzati per la valutazione della gravità e della disabilità; è continuata la raccolta delle cartelle cliniche per la validazione degli eventi selezionati in ogni unità operativa; i dati delle cartelle cliniche sono stati inseriti nelle schede di validazione; le schede di validazione informatizzate sono state raccolte in un database comune; è stata svolta la lettura degli ECG secondo il Codice Minnesota; i dati della lettura degli ECG sono stati inseriti nel database comune.

Attività programmata 2013

Verrà completata l'attività di coordinamento dei registri locali coronarici e cerebrovascolari per valutazione degli eventi correnti: i valori predittivi positivi dei codici di dimissione ospedaliera e di mortalità, valutati attraverso la validazione delle cartelle cliniche e dei certificati di morte, saranno applicati all'insieme degli eventi correnti coronarici e cerebrovascolari identificati in ogni area e verranno calcolati i tassi di attacco per primi eventi e

recidive, per gli eventi coronarici e cerebrovascolari, per la fascia di età 35-74 anni, nonché la letalità a 28 giorni.

Verranno stimati altri indicatori di frequenza di malattia da altre fonti di informazione, in particolare dalla *Health Examination Survey* verrà calcolata la stima della prevalenza dell'infarto del miocardio, dell'angina pectoris, della claudicatio intermittens, della fibrillazione atriale, della ipertrofia ventricolare sinistra, del TIA e dell'ictus. Gli indicatori elaborati sulla base dei dati raccolti tramite le diverse fonti di informazione descritte verranno presentati in modo da fornire indicazioni sull'impatto delle malattie cardio-cerebrovascolari.

Verrà realizzata la versione inglese delle schede di rilevazione dei dati e del software per l'appaiamento dei file di mortalità e di dimissione ospedaliera e per la identificazione delle cartelle cliniche e dei certificati di morte da validare, nonché quello per l'inserimento delle cartelle cliniche e l'applicazione dei criteri diagnostici per la validazione. Questo per l'implementazione del registro di popolazione degli eventi coronarici e cerebrovascolari in altri paesi dell'Unione Europea e dell'area del Mediterraneo (Progetto EUROMED). Verranno eseguiti corsi di formazione per operatori preposti alla elaborazione di questi dati in altri paesi europei.

Registro nazionale degli ipotiroidi congeniti (RNIC)

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 (IC) identificati su tutto il territorio nazionale mediante screening neonatale. Il Registro è attivo dal 1987 e ad oggi contiene informazioni su oltre 5000 nati affetti da forme permanenti di IC. Esso si avvale della collaborazione dei 25 Centri di screening e follow-up attivi su tutto il territorio nazionale. Gli obiettivi che il Registro si propone sono:

- la verifica dell'efficienza e dell'efficacia dello screening
- la sorveglianza delle fluttuazioni spazio-temporali dell'incidenza della patologia
- l'individuazione dei principali fattori di rischio per la patologia.

Data l'elevata rappresentatività delle informazioni raccolte, il Registro negli anni si è rivelato non solo un efficace strumento di sorveglianza, ma anche un potente strumento di ricerca. Dai dati del Registro, infatti, si sono originati negli anni studi multicentrici che hanno contribuito alla caratterizzazione dei bambini affetti dalle diverse forme di IC e hanno consentito di confermare definitivamente l'origine multifattoriale della patologia.

L'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 neonatale che consente di attuare tempestivamente la terapia sostitutiva. La patologia può associarsi a malformazioni extra-tiroidee, anche multiple, riguardanti principalmente l'occhio, il cuore e il sistema nervoso. Nel mondo un neonato su 2000-4000 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.

Sebbene l'IC sia ormai una patologia per la quale anche nel nostro Paese si effettua una efficace prevenzione secondaria attraverso lo screening neonatale tiroideo, le sue cause 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, DUOX2, DUOX2A2), rilevate fino ad oggi in pazienti con IC, può spiegare soltanto un minimo numero di casi (circa il 5%). Pur ipotizzando una sottostima del reale contributo genetico alla eziologia della patologia, tuttavia gli studi sui gemelli finora condotti, anche dal nostro gruppo, hanno confermato una bassa frequenza di concordanza alla nascita per la patologia. Inoltre, nonostante la presenza di alcuni casi familiari e nonostante il numero sempre crescente di ipotiroidi congeniti diagnosticati mediante screening che hanno ormai raggiunto l'età riproduttiva, l'IC continua a mostrare un carattere prevalentemente sporadico. Da qui l'esigenza di concentrare gli sforzi della ricerca non solo all'individuazione di nuovi geni coinvolti nell'eziologia dell'IC ma, soprattutto, alla identificazione dei fattori di rischio ambientali (modificabili) sui quali si possa agire per ridurre l'incidenza di quella che rappresenta ancora la più frequente endocrinopatia dell'infanzia.

Un altro aspetto ampiamente dibattuto è il globale incremento della patologia rilevato negli ultimi anni in tutto il mondo, per il quale non è stato ancora accertato se questo rifletta realmente un aumento di forme permanenti di IC, o se il miglioramento delle capacità diagnostiche ottenuto negli ultimi anni, grazie all'avanzamento tecnologico dei sistemi di dosaggio del TSH neonatale quale test primario per lo screening dell'IC, o anche l'attuazione di strategie di screening più sensibili implementate in alcuni Paesi, possa aver aumentato l'incidenza di forme lievi della patologia per le quali è molto discussa l'utilità del trattamento terapeutico.

Un ulteriore importante aspetto che riguarda l'IC è rappresentato dall'aumentato numero dei bambini pretermine e/o di basso peso alla nascita nella popolazione neonatale di tutti i Paesi Occidentali, inclusa l'Italia. Infatti, la sempre più elevata frequenza di gravidanze medicalmente assistite che, come è noto si associano a gravidanze multiple e a nascite pre-termine, ma anche i progressi della medicina neonatale che hanno consentito di ridurre la mortalità di questi neonati, hanno aumentato in maniera significativa il numero di nati con tali caratteristiche che arriva allo screening e all'eventuale diagnosi e all'intervento terapeutico sostitutivo precoce. Tuttavia ad oggi non è stato ancora stabilito se tale segmento di popolazione neonatale sia a maggior rischio delle sole forme transitorie di IC, dovute essenzialmente all'imaturità dell'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide che li caratterizza, o anche di forme permanenti della patologia.

Resoconto attività 2012

L'attività del Registro Nazionale degli Ipotiroidi Congeniti nell'anno 2012 è stata prevalentemente dedicata:

- alla sorveglianza delle fluttuazioni spazio-temporali dell'incidenza dell'IC nel nostro Paese, che ha confermato un'incidenza di un caso di IC permanente su circa 2200 nati vivi in Italia, e che ha consentito di individuare aree ad alta incidenza. Per spiegare queste ultime, sono state attivate indagini specifiche;
- all'avanzamento dello studio mirato ad analizzare possibili variazioni spaziali della distribuzione del TSH alla nascita, quale indicatore di specifiche esposizioni a fattori di rischio ambientale.

- al completamento dei lavori relativi alla stesura di un documento di valenza nazionale, condiviso con la Società Italiana di Endocrinologia Pediatrica (SIEDP) e la Società per lo Studio delle Malattie Metaboliche e lo Screening Neonatale (SIMMESN), e finalizzato alla identificazione di azioni necessarie per l'armonizzazione e l'ottimizzazione del programma screening per l'IC in Italia, programma inteso come sistema complesso che include: test di screening, diagnosi clinica, follow-up terapeutico, e sorveglianza della patologia sul territorio;
- all'avanzamento dei lavori relativi alla stesura di un documento promosso dalla European Society for Pediatric Endocrinology e finalizzato alla formulazione di una *European Consensus on screening and clinical management of babies with Congenital Hypothyroidism* per la realizzazione di un modello procedurale che possa essere adottato da quei Paesi in cui non è ancora attivo su scala nazionale un programma di screening per la patologia.
- all'organizzazione di un convegno nazionale sull'IC durante il quale sono stati affrontati i temi più attuali e controversi sull'IC e che ha visto la partecipazione dei più importanti esperti nazionali nel campo dell'endocrinologia pediatrica e, in particolare, dell'IC.

Attività programmata 2013

L'attività del Registro Nazionale degli Ipotiroidi Congeniti prevista per il 2013 verrà dedicata:

- alla sorveglianza delle fluttuazioni spazio-temporali dell'incidenza di IC nel nostro Paese, e alla sorveglianza dell'efficienza ed efficacia del programma screening sull'intero territorio nazionale;
- al completamento dello studio finalizzato all'identificazione dei fattori che hanno portato all'aumento di incidenza della patologia anche nel nostro Paese, in particolare verrà verificato e quantificato il contributo dato dalla riduzione del cutoff del TSH allo screening attuato da numerosi Centri di Screening;
- all'avanzamento dello studio finalizzato alla stima del rischio di IC permanente e transitorio nei bambini pretermine e/o di basso peso alla nascita;
- al completamento dei lavori della *European Consensus on Congenital Hypothyroidism*.

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, è possibile individuare quelli che posseggono caratteri di virulenza più marcati. L'attività del Registro è stata pubblicata sul Notiziario dell'ISS a settembre 2012.

Resoconto attività 2012

Il Laboratorio Nazionale di Riferimento per le legionelle ha continuato a ricevere da laboratori di igiene pubblica, ARPA e Università campioni di origine ambientale (acque di impianti idrici) per verificare la contaminazione ambientale, ma anche campioni di origine umana (urine, sieri e secrezioni respiratorie) per la diagnosi o per conferma diagnostica di legionellosi. Altra attività svolta è stata quella di tipizzazione mediante *Amplified restriction Fragment Length Polymorphisms* (AFLP) e *Sequence-Based Typing* (SBT), effettuata per risalire all'origine dell'infezione. Lo scorso anno sono stati sottoposti a queste analisi due alberghi e una casa di riposo. In tutti e tre i casi il confronto con i ceppi di origine umana ha confermato la fonte di contaminazione nella struttura dove erano stati isolati i ceppi ambientali.

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

Abbiamo partecipato inoltre a due 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 le attività coordinate dallo *European Working Group for Legionella Infections* (EWGLI) abbiamo partecipato a due *proficiency tests*: uno per la tipizzazione di legionella mediante SBT e due per l'analisi mediante *Real Time PCR* di campioni simulati di origine clinica.

Abbiamo inoltre proseguito nello studio comparativo dei tre metodi utilizzati per la rilevazione di legionella in campioni d'acqua (coltura q*Real Time PCR* e v *Real time PCR*) in collaborazione con sette laboratori italiani di cui la maggior parte sono di riferimento regionale.

Nel 2012 abbiamo anche inviato circa 100 ceppi di origine ambientale e 100 ceppi di origine clinica presenti nella nostra ceppoteca presso il *National Reference Laboratory for Legionella* olandese ad Haarlem per una tipizzazione mediante microarray.

Attività programmata 2013

Nel 2013 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 allo studio comparativo effettuato in campioni clinici e ambientali utilizzando l'esame colturale e la quantitativa (q) PCR e *viable* (v) PCR.

Lo studio di confronto dei metodi colturale, q PCR e v PCR darà i primi risultati e si potranno avere maggiori informazioni sull'impiego di questo metodo per una più rapida valutazione del rischio della contaminazione di un impianto da legionella.

Nel 2013 parteciperemo ancora a due controlli di qualità /anno per la quantificazione e l'identificazione di *Legionella* in campioni d'acqua e quattro controlli di qualità/anno per la diagnosi di legionellosi mediante antigene urinario (*External Quality Assessment Schemes*),

coordinati dall'*Health Protection Agency* di Londra, come pure a *proficiency tests* per la tipizzazione di *Legionella* mediante analisi di sequenza di alcuni geni (*sequence based typing*, SBT) e per la ricerca di *legionella* in campioni clinici mediante *Real Time PCR*.

Avremo inoltre i risultati della tipizzazione effettuata con micrarray in collaborazione con il collega olandese, attraverso la quale potremo aggiungere ulteriori informazioni ai ceppi presenti nella nostra ceppoteca oltre a quelle già presenti. Inoltre verranno investigate le caratteristiche di ceppi di *legionella* ambientali peculiari di alcune aree d'Italia, come ad esempio Molveno, Ischia e il Gargano, dove si verificano numerosi casi di legionellosi. Tale caratterizzazione sarà effettuata sia da un punto di vista di tipizzazione molecolare mediante SBT, sia andando a valutare se esiste una maggiore virulenza infettando con tali ceppi sia colture di macrofagi umani sia in ameba.

Registro nazionale della malattia di Creutzfeldt-Jakob e sindromi correlate

Il Registro Nazionale dell'MCJ e sindromi correlate è stato istituito nel 1993 presso l'ISS per attuare la sorveglianza delle Encefalopatie Spongiformi Trasmissibili (EST) dell'uomo su tutto il territorio nazionale. Le EST 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, perché 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 (sporadici, genetici, iatrogeni e variante MCJ) e su vari gradi di accuratezza diagnostica (MCJ certa, diagnosi confermata all'esame neuropatologico; MCJ probabile, diagnosi basata su segni clinici, tipico elettroencefalogramma e presenza della proteina 14-3-3 nel liquido cefalorachidiano; MCJ possibile, diagnosi basata su segni clinici, durata della malattia inferiore a 24 mesi, senza elettroencefalogramma tipico o presenza della proteina 14-3-3 nel liquido cefalorachidiano). Il network di sorveglianza per queste patologie per monitorare eventuali variazioni delle caratteristiche cliniche ed epidemiologiche delle EST in relazione alla Encefalopatia Spongiforme del Bovino (*Bovine Spongiform Encephalopathy*, BSE) è attivo in tutti i paesi dell'UE, Svizzera, Australia e Canada. Questa attività di sorveglianza ha permesso di individuare e descrivere nel 1996 per la prima volta la variante MCJ in Gran Bretagna, causata dall'esposizione per via alimentare a tessuti di animali affetti da BSE. In seguito la variante MCJ è stata individuata in altri paesi europei, compresa l'Italia (primo caso notificato al Registro nel 2001).

Il Registro dell'MCJ raccoglie tutti i pazienti sospetti di EST dell'uomo: MCJ sporadica (sMCJ), MCJ iatrogena (iMCJ), variante MCJ (vMCJ) e TSE genetiche (MCJ genetica, gMCJ; sindrome di Gerstmann-Sträussler-Scheinker, GSS; insonnia fatale familiare, IFF).

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 le EST umane sono sottoposte a denuncia obbligatoria e devono essere segnalate sia al sospetto che nei casi accertati (DM del 21 dicembre 2001, pubblicato sulla GU n. 8 del 10 gennaio 2002).

Gli obiettivi della sorveglianza sono:

- identificare tempestivamente i casi di variante MCJ;
- stimare l'incidenza dell'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 l'MCJ;
- valutare i test diagnostici per l'MCJ (sia quelli esistenti che messa a punto di nuovi test).

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

Il Registro Nazionale dell'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 31/3/2003.

Resoconto attività 2012

Nel 2012 sono state svolte le seguenti attività:

- raccolta di 230 nuove segnalazioni di casi con sospetto di MCJ. Per tutte le segnalazioni, sono stati contattati telefonicamente i medici che hanno segnalato i casi per un iniziale inquadramento diagnostico; periodicamente i consulenti clinici del Registro hanno aggiornato i casi in base al decorso clinico, le indagini strumentali, biochimiche, genetiche e neuropatologiche eventualmente effettuate e li hanno valutati secondo i criteri adottati in ambito europeo per una loro classificazione definitiva;
- visita dei neurologi del registro a 19 nuovi casi sospetti; è stato somministrato ai pazienti o ai loro parenti un questionario epidemiologico che riguarda fattori di rischio e anamnesi familiare;
- revisione dei tracciati elettroencefalografici in 77 casi segnalati;
- revisione delle immagini di Risonanza Magnetica Nucleare (RMN) di 22 casi segnalati;
- analisi della proteina 14-3-3 nel *liquor* e refertazione dei risultati di 61 pazienti con sospetto di MCJ;
- analisi genetica per la ricerca delle mutazioni patogenetiche del gene della PrP (PRNP) su DNA proveniente da 66 pazienti con sospetto di MCJ;
- è stato attuato il counseling genetico in collaborazione con il CNR ed effettuato il test predittivo in quattro familiari di pazienti con MCJ genetica;
- coordinamento di tutte le attività inerenti il trasporto di materiale biologico potenzialmente infetto per i riscontri autoptici in 35 casi sospetti di MCJ deceduti nel 2012 e relativo studio con esame neuropatologico dell'encefalo fissato in formalina. Di questi, 27 casi sono risultati affetti dalla forma classica di MCJ e otto casi sono stati classificati come affetti da altre patologie del sistema nervoso;
- esami su materiale cerebrale congelato per la caratterizzazione all'*immunoblot* della proteina patologica PrPTSE (typing) secondo la classificazione molecolare proposta da Parchi e collaboratori;

- aggiornamento mensile dei decessi per MCJ sul sito web del registro dell'MCJ dell'ISS (<http://www.iss.it/rncj/index.php>) e all'aggiornamento trimestrale dei decessi per MCJ sul sito web della sorveglianza europea (<http://www.eurocjd.ed.ac.uk/>);
- immissione dei dati epidemiologici dei casi italiani di variante dell'MCJ nel database *TESSY* per le malattie a denuncia obbligatoria dell'ECDC;
- elaborazione dei dati di mortalità dell'MCJ negli anni 1993-2011;
- nell'ambito della sorveglianza epidemiologica dell'MCJ in medicina trasfusionale sono stati evidenziati cinque donatori di sangue;
- conclusione del progetto *Promyse* per la standardizzazione della lettura delle immagini di RMN nella diagnosi dell'MCJ;
- studio dei fattori di rischio occupazionali e iatrogeni con due pubblicazioni;
- partecipazione al primo meeting del progetto europeo JPND *Optimising the RT-QuIC technique* per la standardizzazione di una nuova tecnica di amplificazione della proteina prionica patologica nel liquor.

Attività programmata 2013

Per l'anno 2013 sono 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;
- si continuerà la raccolta di campioni di sangue in citrato da pazienti con sospetta MCJ, controlli sani e altre patologie neurologiche per lo studio dei casi genetici di EST;
- si continuerà la raccolta di campioni di liquor da pazienti con sospetta MCJ per la messa a punto di una nuova tecnica diagnostica per la ricerca della proteina patologica PrP marker patognomonico di malattia;
- si continuerà l'attività di diagnostica liquorale per la 14-3-3 in base alle richieste provenienti dai centri neurologici italiani;
- si continuerà il coordinamento dei riscontri autoptici laddove le strutture non siano in grado di eseguire l'esame neuropatologico;
- si continuerà l'elaborazione dei dati di mortalità e aggiornamento dei siti web dell'ISS con scadenza mensile e con scadenza trimestrale del sito EUROCJD;
- si continuerà l'utilizzazione del nuovo database elettronico italiano e immissione dei dati precedentemente raccolti nel nuovo sito;
- si continuerà l'immissione dei dati epidemiologici dei casi italiani di variante dell'MCJ nel database "TESSY" per le malattie a denuncia obbligatoria dell'ECDC;
- si continuerà tramite il progetto "Sorveglianza dell'MCJ in Medicina Trasfusionale" sul rischio di trasmissione dell'MCJ con la segnalazione dei casi che risultano donatori ai rispettivi centri trasfusionali regionali;
- si continuerà il progetto europeo JPND *Optimising the RT-QuIC technique*; per la standardizzazione di una nuova tecnica di amplificazione della proteina prionica patologica nel liquor;
- si continuerà il progetto europeo JPND *Biomarker based diagnosis of rapid progressive dementias - optimisation of diagnostic protocols*, per la standardizzazione dei biomarker nella diagnosi delle Demenze rapidamente progressive.