

nella gestione dei pazienti che necessitano di tale terapia (SIE, SIP, SIEDP), e dei collaboratori interni all'ISS, coinvolti nella realizzazione e gestione di questo registro.

Si è attualmente giunti a una prima stesura della scheda informatizzata da parte del SIDBAE - Settore Informatico, che sarà testata in ambiente clinico. La prima fase prevede la messa a punto della scheda per le segnalazioni in età pediatrica sulla base di una collaborazione con il Prof Marco Cappa dell'Ospedale Bambino Gesù di Roma.

È stato aggiornato il sito web del Registro, che ora risulta completo della normativa, dei dati nazionali e dell'aggiornamento scientifico-clinico.

È stato prodotto un articolo per il Notiziario ISS, pubblicato sul numero di maggio 2006 che riporta i dati in possesso del Registro dalla fine degli anni '80 ad oggi.

È stato richiesto e ottenuto il finanziamento del Registro per il 2007 all'Agenzia del Farmaco (AIFA), con cui sarà possibile finanziare le attività necessarie alla implementazione e diffusione della scheda informatizzata e l'organizzazione del workshop del 2007.

Attività programmata 2007

Nel 2007 si prevede di giungere alla stesura definitiva della scheda informatizzata per le segnalazioni delle prescrizioni relative al trattamento con ormone somatotropo in ambiente web. Si procederà, quindi, alla sperimentazione clinica di tale scheda, sia in ambiente pediatrico che di endocrinologia dell'adulto, attraverso collaborazioni con le società scientifiche interessate. Inoltre, verrà organizzato un workshop da tenersi in ISS, cui saranno invitati esponenti dell'ambiente clinico e delle regioni, coinvolti nella gestione dei centri autorizzati e dei registri regionali, rispettivamente. Queste attività consentiranno di ottenere segnalazioni più corrette e complete, contenenti le informazioni necessarie per poter esercitare il ruolo di sorveglianza epidemiologica nazionale attribuito al Registro.

Registro nazionale degli eventi coronarici e cerebrovascolari maggiori

Il Progetto "Registro nazionale degli eventi coronarici e cerebrovascolari maggiori" ha l'obiettivo di stimare l'occorrenza degli eventi coronarici e cerebrovascolari in aree geografiche rappresentative del Paese in particolare di calcolare i tassi di attacco e la letalità, di valutare la frequenza di utilizzo di procedure diagnostiche e terapeutiche in fase acuta e post-acuta e di studiare l'associazione tra letalità e procedure diagnostico-terapeutiche.

Resoconto attività 2006

Sono in corso di elaborazione i dati raccolti per l'anno 2003 per il calcolo dei tassi di attacco e la letalità per gli eventi coronarici e cerebrovascolari per la fascia di età 35-74 anni in diverse aree del Paese (Regioni Friuli e Veneto, Firenze, Roma, Napoli, area Brianza). Per identificare gli eventi correnti sono state utilizzate due fonti di informazione: i certificati di morte e le diagnosi di dimissione ospedaliera. Sono stati identificati gli eventi in base ai codici indicativi di malattia ischemica del cuore (ICD-9: 410-414 in diagnosi di dimissione principale oppure per i deceduti i codici 410-414 in causa principale o 250, 401-405 e 428 quando accompagnato da 410-414 in causa secondaria) e di accidente cerebrovascolare (ICD-9: 430-432, 434, 436 in diagnosi di dimissione principale oppure per i deceduti i codici 430-438 in causa principale o 250, 401-405 e 440 in causa principale quando accompagnato da 430-438 in causa secondaria) e alla durata dell'evento (28 giorni).

In collaborazione con l'Agenzia dei Servizi Sanitari della Regione Friuli Venezia Giulia è stato realizzato un algoritmo per l'applicazione contemporanea dei nuovi (ESC/ACC) e vecchi (MONICA) criteri diagnostici per la definizione di infarto del miocardio/sindrome coronaria acuta negli eventi coronarici sospetti ricoverati in ospedale. Il confronto fra i due criteri permetterà di valutare l'aumento degli eventi non fatali previsto con l'introduzione di test enzimatici ematochimici (troponina) nei nuovi criteri diagnostici. Sono stati raccolti 300 eventi sospetti coronarici fatali e non fatali ricoverati consecutivamente in un ospedale di elevata affluenza nei centri dell'area Brianza, della Regione Friuli, l'area di Firenze e del Comune di Napoli; gli eventi sospetti sono stati classificati applicando entrambi, nuovi e vecchi, criteri diagnostici; il risultato derivato dall'applicazione di entrambi i criteri nei tre centri dislocati in differenti aree del Paese permetterà di valutare se esiste una differenza nella applicazione dei criteri diagnostici nelle diverse aree geografiche e di quantificare la sovrastima attesa degli eventi coronarici ricoverati in ospedale per l'introduzione di marcatori più sensibili della necrosi miocardica.

Attività programmata 2007

Riattivazione delle aree del registro nazionale degli eventi coronarici e cerebrovascolari al fine di valutare a cinque anni di distanza dalla prima determinazione (2003-04) l'impatto delle malattie cardiovascolari di origine arteriosclerotica (infarto del miocardio, ictus). 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 consecutivi, di identificare i valori predittivi positivi dei singoli codici delle malattie cardiovascolari, al fine di stimare gli eventi correnti fatali e non fatali, coronarici e cerebrovascolari e valutarne la letalità. Sono stati recentemente pubblicati (*Circulation* 2003;108:2543-2549) i nuovi criteri per la definizione epidemiologica dei casi di cardiopatia ischemica acuta e c'è un dibattito in letteratura sulla modalità più appropriata di gestione della componente ospedaliera dei registri dell'ictus, considerata la necessità di ottenere indicatori di severità della malattia. Le domande di ricerca a cui vuole rispondere la sezione sui registri degli eventi acuti coronarici e cerebrovascolari sono: per gli eventi coronarici "che modificazioni del valore predittivo positivo dei singoli codici principali di dimissione ospedaliera e di morte ci sarebbero se si applicassero i nuovi criteri diagnostici?"; per gli eventi cerebrovascolari "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?"

Riattivazione dell'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare: 50 centri distribuiti sull'intero territorio nazionale (uno ogni milione e mezzo di abitanti, incluso uno anche nelle regioni con popolazione inferiore) vengono selezionati per arruolare una coorte di 10.000 persone di età compresa fra 35 e 74 anni. Le informazioni raccolte (stile di vita) e le misure effettuate (pressione arteriosa, quadro ematochimico lipidico e glucidico, misure antropometriche, ECG, spirometria) permettono di valutare l'andamento dei fattori di rischio, delle condizioni a rischio e delle malattie cardiovascolari, confrontandole con l'indagine simile condotta tra il 1998 e il 2002.

Valutazione dell'andamento in discesa della mortalità per cardiopatia coronarica identificando la parte attribuibile alle procedure terapeutiche in prevenzione secondaria, ai trattamenti in prevenzione primaria e ai cambiamenti dello stile di vita con i dati disponibili del Progetto CUORE (incidenza prevalenza, consumo di farmaci cardiovascolari, ricoveri ospedalieri, fattori di rischio) utilizzando il modello IMPACT, realizzato da Simon Capewell, *Department of Public Health, University of Liverpool*.

Pubblicazione dei manuali delle operazioni per l'implementazione dei Registri di popolazione sull'ictus e infarto miocardico acuto, e delle indagini cardiovascolari di popolazione nell'ambito dell'EUROCISS - *cardiovascular indicators surveillance set*.

Registro nazionale degli ipotiroidi congeniti (RNIC)

Il Registro Nazionale degli Ipotiroidi Congeniti (RNIC) 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 (IC) 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.

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. Nel mondo un neonato su 3000-4000 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 abbozzi tiroidei in sede ectopica (ectopia), generalmente insufficienti ad assicurare un normale apporto di ormoni tiroidei. Più raramente l'IC è provocato 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 IC dovute a un deficit congenito ipotalamo-ipofisario. Sono state descritte, inoltre, forme transitorie di IC 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'IC 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 TSH (sempre al di sopra della norma nei casi di IC) 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'IC).

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 IC, 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 infatti, è una struttura epidemiologica che realizza la continua e completa raccolta, registrazione, conservazione ed elaborazione di dati relativi ai bambini affetti da IC identificati su tutto il territorio nazionale. Questa attività di sorveglianza permette la conoscenza dell'incidenza e delle fluttuazioni nello spazio e nel tempo dell'IC 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 IC 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 ipotiroidici 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 a 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 IC).

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 mirati all'individuazione dei più importanti fattori di rischio per la patologia. Inoltre, grazie alla attivazione di una banca biologica associata al Registro, che raccoglie il DNA dei bambini con IC, dei loro genitori e in alcuni casi dei fratelli, sono attualmente in corso studi molecolari mirati alla individuazione di nuovi geni candidati che possano aiutare a spiegare le cause delle forme disgenetiche di ipotiroidismo congenito.

Resoconto attività 2006

Nell'anno 2006 l'attività relativa al Registro Nazionale degli Ipotiroidici Congeniti ha riguardato la sorveglianza della patologia sull'intero territorio nazionale, l'attività di ricerca relativa a studi di tipo eziologico, l'aggiornamento del sito web del Registro, nonché l'organizzazione dell'annuale workshop sull'Ipotiroidismo Congenito (IC) in cui vengono presentate e discusse le problematiche emergenti relative alla patologia.

Per ciò che riguarda l'attività di sorveglianza, è stato aggiornato il data base del Registro nel quale ad oggi sono reclutati circa 3500 bambini con IC diagnosticati mediante screening neonatale. L'analisi dei dati aggiornati ha confermato un valore di incidenza nel nostro Paese di circa un caso su 2700 nati vivi. Per ciò che riguarda la verifica dell'efficienza delle procedure di screening attuate in Italia, i dati del Registro hanno confermato la possibilità di realizzare nel nostro Paese il trattamento precoce dei bambini affetti da questa patologia. Dall'analisi dei dati relativi agli ultimi cinque anni di attività del Registro è emerso infatti che, in media, la terapia sostitutiva viene istituita entro il 20° giorno di vita, ovvero ampiamente al di sotto del limite (primo mese di vita) entro il quale è possibile prevenire le gravi sequele neuropsichiche conseguenti al deficit tiroideo in epoca neonatale.

Per ciò che riguarda l'attività di ricerca connessa al Registro, è stato realizzato l'avanzamento degli studi mirati ad individuare le cause dell'IC che, ad oggi, non sono ancora completamente chiarite. Infatti, sebbene i numerosi studi condotti negli ultimi anni abbiano dimostrato la presenza, in soggetti con IC, 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), l'osservazione di tali mutazioni può spiegare soltanto un minimo numero di casi di IC. Inoltre, sebbene non manchino casi familiari della patologia, l'IC si presenta prevalentemente in maniera sporadica.

L'attenzione quindi è stata rivolta prevalentemente allo studio dei fattori di rischio ambientali la cui riduzione, essendo essi fattori di rischio modificabili, può contribuire alla prevenzione della patologia. Partendo dall'osservazione che l'incidenza in Italia è significativamente più elevata di quella (1:4000-5700) osservata in Paesi caratterizzati da adeguato apporto nutrizionale di iodio, quali USA, Canada, Giappone e alcune parti della Cina, è stata condotta un'analisi dell'incidenza a livello regionale. Questa ha mostrato che in Italia è presente un evidente gradiente di incidenza Nord-Sud (1:3400 al Nord; 1:2300 al Sud), similmente a quanto osservato per la prevalenza di gozzo che rappresenta la più frequente manifestazione della carenza nutrizionale di iodio e che risulta più ridotta al Nord (6-10%) e più elevata al Sud (15-20%). Ad ulteriore dimostrazione del fatto che la carenza iodica ambientale può svolgere un ruolo nell'eziologia dell'IC vi sono i bassi valori di incidenza rilevati nella Provincia Autonoma di Bolzano (1:9000 nati vivi) dove, dal 1982, viene attuata con successo la profilassi iodica e dove si è osservata, nel tempo, una sensibile riduzione della prevalenza di gozzo.

Per ciò che riguarda infine l'attività relativa alla Banca del DNA associata al Registro, anche nel 2006 è continuata la raccolta dei campioni di DNA di bambini con IC e dei loro genitori.

Attività programmata 2007

Verrà approfondito lo studio della relazione esistente tra carenza iodica ambientale e frequenza di Ipotiroidismo Congenito (IC). In particolare, verranno confrontati i dati di incidenza di IC derivanti dal Registro con i dati di ioduria, quale indicatore della carenza nutrizionale di iodio nella popolazione, disponibili sul territorio. Sulla base di tali informazioni sarà anche possibile stabilire se le forme di IC non dovute a difetti dell'embriogenesi (disgenesia tiroidea) siano particolarmente influenzate da questo fattore di rischio ambientale. È stato ipotizzato, infatti, che mutazioni a carico di geni che codificano per proteine coinvolte nel recupero dello iodio durante i processi intratiroidici di *turn over* di questo elemento possano, in condizioni di carenza nutrizionale di iodio, associarsi ad un fenotipo di IC con ghiandola in sede.

Verrà continuata inoltre l'attività di sorveglianza sul territorio della patologia, come pure la raccolta dei campioni di DNA relativi alla banca biologica associata al Registro.

Registro nazionale della legionellosi

Nel 1983 (DM 7 febbraio 1983) il Ministero della Sanità ha incluso la legionellosi tra le malattie infettive e diffusive soggette ad obbligo di denuncia. Data la necessità di promuovere la raccolta di informazioni più accurate l'ISS ha avviato un Programma nazionale di sorveglianza e l'istituzione del Registro nazionale della legionellosi. Una successiva Circolare Ministeriale del 29 dicembre 1993 ha ribadito che ogni qualvolta sia diagnosticato un caso di legionellosi, la scheda di sorveglianza, compilata in tutte le sue parti, deve essere inviata all'ISS-Dipartimento di malattie infettive, parassitarie e immunomediate. Le schede di segnalazione, inviate dalle Direzioni sanitarie degli ospedali in cui viene posta la diagnosi o dai Servizi di Igiene pubblica delle Regioni, contengono i dati anagrafici dei pazienti, gli aspetti clinici, e le possibili fonti di esposizione all'infezione.

Gli obiettivi del Registro sono:

- monitorare la frequenza di legionellosi in Italia, sia dal punto epidemiologico che clinico-nosologico, con particolare attenzione ai fattori di rischio per l'acquisizione della malattia;
- identificare eventuali variazioni nei trend della malattia;

- identificare tempestivamente *cluster* epidemici di legionellosi dovuti a particolari condizioni ambientali al fine di interrompere il rischio di trasmissione.

Esiste inoltre un programma di sorveglianza internazionale (*European Working Group for Legionella Infections*, EWGLI) che ha preso l'avvio nel 1986, coordinato fino al 1993 dal *National Bacteriology Laboratory* di Stoccolma e successivamente dal *Public Health Laboratory Service* (PHLS), *Communicable Disease Surveillance Centre* (CDSC) di Londra al quale aderisce anche l'Italia.

Tale programma raccoglie informazioni relative ai casi di malattia dei legionari associati ai viaggi internazionali che si verificano nei cittadini di 24 Paesi europei attualmente partecipanti al programma.

I dati più recenti relativi agli anni 1997-2004 sono disponibili nei relativi *Notiziari dell'Istituto Superiore di Sanità* sulla legionellosi in Italia. Gli ultimi dati disponibili (2004) sostanzialmente confermano i trend degli anni precedenti con 604 casi registrati, di cui 552 sono stati confermati. I dati del 2005 sono in fase di elaborazione.

Resoconto attività 2006

I dati del 2006 sono in fase di elaborazione, ma nella sostanza non sembrano distinguersi molto dai dati delle precedenti annualità.

In relazione all'attività del registro, tesa ad utilizzare i dati che da esso derivano per la stesura di normative volte alla prevenzione ed al controllo della legionellosi, è iniziata l'implementazione di due documenti fondamentali per il controllo della legionellosi nonché è in attiva fase il QC nazionale per la validazione dei laboratori regionali di riferimento della legionellosi. È stato inoltre definitivamente approvato il "Laboratorio di riferimento Nazionale della Legionellosi" presso il nostro Istituto, che è in realtà attivo da molti anni.

I documenti di cui sopra sono:

- Linee guida recanti indicazioni sulla legionellosi per i gestori di strutture turistico-recettive e termali.
http://pbi.wp.ebixtrade.it/site/pbi_wp_ebixtrade_it/GazzettaUfficiale28Febbraio05.pdf
- Linee guida recanti indicazioni ai laboratori con attività di diagnosi microbiologica e controllo ambientale della legionellosi.
http://pbi.wp.ebixtrade.it/site/pbi_wp_ebixtrade_it/GazzettaUfficiale29Febbraio2005.pdf

Attività programmata 2007

Nel 2007 si continuerà la raccolta di tutte le schede di notifica dei casi di legionellosi. Inoltre, con la implementazione, peraltro già avviata, dei documenti e linee guida elaborati nel 2004 e sopracitati si auspica una maggiore attività di prevenzione ad opera delle strutture recettive e termali che dovrebbe ridurre la quota di casi associati a queste strutture. Anche l'individuazione dei laboratori di riferimento regionali con attività di controllo ambientale della legionellosi dovrebbe garantire un controllo e una prevenzione capillare in tutto il Paese, con un intervento tempestivo soprattutto in caso di *cluster*. È possibile che questa attività porti a un aumento del numero dei casi diagnosticati (prima sottonotificati) ma a un superiore livello di diagnosi clinica e migliore prognosi.

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 Encefalopatie spongiformi trasmissibili dell'uomo (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 di 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, Olanda, 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 Encefalopatia Spongiforme del Bovino (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 2006

Nell'ultimo anno sono state svolte le seguenti attività:

- sono state raccolte 221 nuove segnalazioni di casi con sospetto di malattia di Creutzfeldt-Jakob (MCJ). Per tutte le 221 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 medici del registro, secondo un protocollo clinico standardizzato, 41 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 stati visionati i tracciati elettroencefalografici in 107 casi segnalati;
- sono state richieste e visionate le immagini di Risonanza Magnetica Nucleare di 23 casi segnalati;
- sono stati studiati con analisi della sequenza dell'intero gene della PrP (PRNP) 92 nuovi casi sospetti di cui 17 sono stati trovati mutati, mentre è stato analizzato il polimorfismo al codone 129 del gene PRNP nei casi sporadici;
- sono stati effettuati 71 test sul liquor per la proteina 14-3-3 mediante *Western blot*; ogni campione è stato sempre analizzato in due corse differenti per confermare il risultato;
- sono state coordinate tutte le attività inerenti il trasporto di materiale biologico potenzialmente infetto per i riscontri autoptici in 40 casi sospetti di MCJ;
- sono stati studiati con esame neuropatologico condotto su varie aree dell'encefalo fissato in formalina 40 pazienti deceduti con sospetto clinico di MCJ nel 2006. Di questi, 23 casi sono risultati affetti dalla forma sporadica della malattia, otto casi sono risultati forme genetiche, uno è stato classificato come iatrogeno, sette sono stati classificati come affetti da altre patologie del sistema nervoso;
- sono state 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. 46:224-233 1999);
- è stata inoltre portata avanti la collaborazione con il CINECA per la base dati informatizzata;
- si è proceduto alla valutazione dei 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 1993-2005;
- sono stati elaborati sei 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 del 31/03/2003;
- si è avviata la collaborazione al progetto di validazione della Risonanza Magnetica Nucleare (RMN) cerebrale come nuovo criterio diagnostico per i casi di MCJ sporadica;
- si svolta l'attività di coordinamento del nuovo database elettronico europeo per l'immissione dei dati sulle encefalopatie spongiformi trasmissibili umane precedentemente raccolti (periodo di sorveglianza 1993-2004) nel nuovo sito.

Attività programmata 2007

Per l'anno 2007 sono state programmate le seguenti attività:

- segnalazioni dei casi sospetti seguite dai medici del registro con aggiornamento delle informazioni periodicamente tramite contatti telefonici;
- casi visitati, laddove possibile, personalmente dai medici del registro, secondo un protocollo clinico standardizzato, e con somministrazione ai pazienti o a i loro parenti di un questionario epidemiologico che riguarda fattori di rischio e anamnesi familiare;
- estensione della somministrazione del questionario epidemiologico a una popolazione di controllo adattata per età e sesso ai casi di malattia di Creutzfeldt-Jakob già sottoposti al questionario per l'analisi statistica dei fattori di rischio;
- test per la proteina 14-3-3 e, in alcuni casi selezionati, il test per la proteina tau sul liquor e sequenza dell'intero gene della PrP sul DNA eseguiti in ISS, se i centri segnalatori non sono in grado di eseguire esami diagnostici sul liquor e sul sangue;
- 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;
- utilizzazione del nuovo database elettronico italiano e immissione dei dati precedentemente raccolti nel nuovo sito;
- utilizzazione 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.

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 2006

- Inizio attività del Registro Nazionale PMA.
- Censimento dei centri di PMA esistenti in Italia.
- Riunioni e gruppi di lavoro con i centri che applicano le tecniche di PMA.
- Progettazione e realizzazione di un software per la gestione dell'archivio dei centri per la gestione clinica dei singoli pazienti e per la raccolta dati in forma aggregata.
- Progettazione, realizzazione e aggiornamento del sito web del Registro Nazionale PMA all'interno del portale dell'ISS, con accesso differenziato per utenze differenti:
 - Centri: con accesso esclusivamente ai dati di loro competenza.
 - Regioni: accesso ai dati dei centri che operano nel proprio territorio
 - ISS: avrà la possibilità di monitorare i dati di tutti i centri
 - Ministero della Salute
 - Cittadini: accesso esclusivamente ai dati generali sui centri operanti nel territorio nazionale, la loro ubicazione i servizi offerti, e successivamente a informazioni più dettagliate su ogni centro e sui risultati conseguiti.
- Presentazione ai centri PMA del software elaborato per la gestione dell'archivio dei centri, per la gestione clinica dei singoli pazienti e per la raccolta dati in forma aggregata.
- Adozione e messa in rete da parte dei centri e del personale ISS del software.

- Indagine qualitativa sui bisogni informativi delle coppie che accedono alla PMA svolta in collaborazione con le Associazioni di pazienti infertili.
- Raccolta dati aggregati.
- Stesura Relazione annuale per il Ministro della Salute.

Attività programmata 2007

- Formazione degli operatori dei centri sulle modalità di raccolta dati e sull'utilizzo specifico del software. Implementazione del software per la gestione dell'archivio dei centri, per la gestione clinica dei singoli pazienti e per la raccolta dati su record individuali e in forma aggregata.
- Apertura all'interno del sito web del Registro PMA di una sezione dedicata alla raccolta dati in forma aggregata.
- Raccolta dati aggregati.
- Stesura Relazione annuale per il Ministro della Salute.
- Ideazione e avviamento campagna di informazione sull'esistenza del registro e sulle sue finalità.
- Incontri con le associazioni di pazienti.
- Incontri con le Società Scientifiche per la raccolta di materiali per la campagna informativa sulla fertilità.

Registro nazionale e regionale del sangue e del plasma

Il Registro Nazionale del Sangue e del Plasma è stato istituito nel 1991 e ha permesso di monitorare la produzione e distribuzione di sangue ed emocomponenti necessari per il raggiungimento dell'autosufficienza nazionale e di misurare i miglioramenti avuti negli anni. La normativa ha previsto che ogni Regione abbia un flusso informativo stabile coordinato a livello nazionale dall'ISS. Attualmente attraverso la rete informativa nazionale, dedicata all'autosufficienza e sicurezza del sangue, sono gestiti i dati del Registro (donatori, donazioni, caratteristiche del sangue donato, distribuzione del sangue e dei suoi prodotti, ecc.) e i dati delle altre attività del sistema trasfusionale (emoscambio, stato di salute della popolazione dei donatori, eventi avversi legati alla trasfusione, ecc.). Tali dati, raccolti dalle Strutture Trasfusionali e trasmessi ai Centri Regionali di Coordinamento e Compensazione (CRCC) e da questi all'ISS, consentono di avere un monitoraggio del sistema trasfusionale nazionale.

Il Registro è attualmente basato sul questionario definito per Decreto Ministeriale nel 1996. È costituito essenzialmente da due sezioni: la prima fornisce dati relativi alla gestione dei donatori e delle unità di sangue e plasma; la seconda parte fornisce informazioni relative alle altre attività trasfusionali (diagnostica di laboratorio, gestione computerizzata, controlli di qualità, organico del servizio, ecc.). Il questionario è compilato annualmente dai Responsabili di ogni Struttura Trasfusionale e trasmesso al proprio CRCC (o all'Ufficio Regionale competente) che provvede a validarlo e a trasmetterlo all'ISS. L'ISS analizza ed elabora i dati, che vengono presentati alle strutture responsabili in materia trasfusionale delle Regioni in un'apposita riunione. Viene preparato un rapporto annuale per il Ministro della Salute che viene pubblicato nella serie Rapporti ISTISAN sia online che su carta e viene diffuso a tutte le strutture e gli utenti interessati.

Il 2005 è stato investito da un'ampia produzione di decreti e leggi che regolamentano il sistema trasfusionale. All'interno di queste (Legge 219 ottobre 2005) viene riconfermata la validità del Registro nazionale sangue, che rappresenta uno strumento importante per lo studio, la valutazione e la programmazione delle attività e dei fabbisogni del sistema trasfusionale.

Resoconto attività 2006

Nell'ambito di tale attività sono stati raccolti, analizzati ed elaborati i dati di tutte le 300 strutture trasfusionali tenute alla compilazione del Registro relativi all'anno 2005 ed è stato presentato e pubblicato il relativo rapporto (Rapporti ISTISAN 06/30). Il numero dei donatori totali è aumentato rispetto al 2004 del 3% (1.492.858 vs. 1.451.641); i donatori periodici rappresentano l'85% dei donatori totali. La raccolta delle unità di sangue intero è aumentata rispetto all'anno precedente di circa il 3%: in totale sono state raccolte 2.346.656 unità di sangue intero.

È stato organizzato il consueto incontro annuale con i responsabili dei CRCC, le principali associazioni di volontariato e i responsabili del Ministero della Salute per la presentazione del Registro, e l'analisi della stima del fabbisogno di emazie per l'anno 2007. Sono stati definiti gli scambi tra regioni (circa 75.000 unità) per il mantenimento dell'autosufficienza nazionale. Ampio spazio è stato dato alla definizione delle strategie future per il raggiungimento dell'autosufficienza in plasma per la produzione di plasmaderivati.

Attività programmata 2007

Verrà verificata la possibilità che il Registro con le modifiche approvate dalla Commissione Nazionale per il Servizio Trasfusionale (CNST) per adeguarlo alle nuove tecnologie utilizzate nella raccolta delle unità di sangue, possa essere attivato. In tal caso si provvederà all'aggiornamento del software utilizzato oggi per la raccolta dei dati.

Il progetto prevede il trasferimento del Registro su web, obiettivo che permetterà l'immissione e l'invio immediato dei dati da parte delle Regioni consentendo un monitoraggio continuo del Sistema trasfusionale italiano con la possibilità di conoscere in tempo reale la situazione delle maggiori attività trasfusionali e pianificarne gli sviluppi ottimizzando le risorse.

Registro nazionale gemelli

L'approvazione del progetto "Fattori genetici e ambientali nelle malattie multifattoriali: istituzione di un registro nazionale dei gemelli", finanziato dal Ministero della Salute nell'anno 2000, ha permesso di avviare il progetto denominato "Registro Nazionale Gemelli" (RNG www.gemelli.iss.it) con l'obiettivo principale di utilizzare i dati gemellari per evidenziare e analizzare i fattori ereditari e ambientali che contribuiscono all'espressione fenotipica di un certo carattere, normale e/o patologico.

La costituzione del Registro nazionale dei gemelli 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.

Il Registro Nazionale Gemelli (RNG) arruola coppie di gemelli volontari monozigoti e dizigoti 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.

Resoconto attività 2006

Sono stati arruolati nel registro circa 12.000 gemelli residenti in tutta Italia. Questi gemelli hanno fornito informazioni sulla loro zigosità, su alcune loro caratteristiche socio-demografiche

e sullo stato di salute e hanno dato inoltre il consenso ad essere ricontattati per studi speciali (Fagnani C; Brescianini S; Cotichini R; D'Ippolito C; Dukic T; Giannantonio L; Medda E; Nistico L; Patriarca V; Pulciani S; Rotondi D; Toccaceli V; Stazi MA. "The Italian Twin Register: New Cohorts and Tools, Current Projects and Future Perspectives of a Developing Resource." *Twin Research and Human Genetics*. 2006;9(6):799-805).

— *Malattie autoimmuni*

Sono stati stimati, con un approccio tipo analisi di sopravvivenza, i rischi di sviluppare la celiachia nei gemelli che avevano già il fratello affetto. Tale rischi sono stati calcolati a seconda della zigosità e dell'aplotipo HLA (Nistico L, Fagnani C, Coto I, Percopo S, Cotichini R, Limongelli MG, Paparo F, D'Alfonso S, Giordano M, Sferlazzas C, Magazzu G, Momigliano-Richiardi P, Greco L, Stazi MA. "Concordance, disease progression, and heritability of coeliac disease in Italian twins". *Gut*. 2006;55(6):803-8)

È stata stimata l'ereditabilità della sclerosi multipla utilizzando un campione di 210 coppie di gemelli in cui almeno uno era affetto dalla patologia (Ristori G, Cannoni S, Stazi MA, Vanacore N, Cotichini R, Alfo M, Pugliatti M, Sotgiu S, Solaro C, Bomprezzi R, Di Giovanni S, Figa Talamanca L, Nistico L, Fagnani C, Neale MC, Cascino I, Giorgi G, Battaglia MA, Buttinelli C, Tosi R, Salvetti M. "Multiple sclerosis in twins from continental Italy and Sardinia: A nationwide study". *Ann Neurol*. 2006;59(1):27-34).

Continua la collaborazione con la Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica (SIEDP) per lo studio sul diabete di tipo 1 con l'obiettivo di stimare le concordanze per zigosità e genere, l'ereditabilità e i tempi di discordanza di diabete di tipo 1 tra il gemello probando e il suo co-gemello.

È stato avviato uno studio di gemelli con malattie infiammatorie croniche dell'intestino in collaborazione con l'*Italian Group for IBD* (IG-IBD) col fine di stimare l'ereditabilità di queste patologie e di loro sottofenotipi. Il 2006 ha visto l'identificazione di centri clinici che hanno aderito al progetto.

— *Salute mentale*

Circa 400 coppie di gemelli arruolati nella provincia di Milano e Lecco hanno partecipato a una ricerca sul disagio psico-sociale in età infantile e in adolescenza. Lo studio, svolto in collaborazione con l'Università Vita e Salute del S. Raffaele di Milano, ha permesso di valutare il ruolo della componente genetica sui fenomeni di ansia e di depressione in quella fascia di età (Ogliari A, Citterio A, Zanoni A, Fagnani C, Patriarca V, Cirrincione R, Stazi MA, Battaglia M. "Genetic and environmental influences on anxiety dimensions in Italian twins evaluated with the SCARED questionnaire". *J Anxiety Disord*. 2006;20(6):760-77)

Sono stati messi a punto, in collaborazione con il reparto di Salute Mentale del CNESPS, i questionari per la valutazione del benessere psicologico, le emozioni avvertite, il modo di vivere le esperienze affettive e le relazioni sentimentali in adolescenti e giovani adulti.

— *Invecchiamento*

È continuato l'arruolamento delle coppie di gemelli e di fratrie ultranovantenni afferenti allo studio GEHA (*Genetics of Healthy Ageing*, www.geha.unibo.it) il cui obiettivo è quello di individuare il profilo genetico associato al fenotipo longevo e in particolare al fenotipo longevo in buono stato di salute. Sono state arruolate nel comune di Roma 70 coppie di fratelli nonagenari e 70 controlli di età compresa tra i 50 e 70 anni.

È stato avviato, in collaborazione con il Dipartimento di Scienze Otorino-Odonto-Oftalmologiche e Cervico Facciali dell'Università di Parma, l'arruolamento delle coppie di gemelli di età superiore ai 49 anni residenti nella provincia di Parma per stimare la

ereditabilità delle patologie oculari senili (cataratta e degenerazione maculare). Ad oggi, hanno aderito allo studio 256 gemelli. Per 228 gemelli (89%) sono state eseguite, in ciascun occhio, due fotografie della lente (in sezione ottica e in retro-illuminazione) per l'accertamento della presenza di opacità del cristallino, e una fotografia del *fundus* (polo posteriore) per l'accertamento dello stato della regione maculare. Inoltre, 243 gemelli (95%) hanno acconsentito alla donazione di un campione di sangue da conservare nella banca biologica del CNESPS, e da utilizzare in futuro per studi di associazione genica.

In collaborazione con i neurologi del Dipartimento di Scienze Neurologiche, della seconda facoltà di medicina dell'Università "La Sapienza", è stato avviato il follow up neuropsichico di circa 80 coppie di gemelli anziani residenti nel comune di Roma. Verrà quantificata la quota del declino delle capacità cognitive attribuibile a fattori genetici, ambientali e socio-comportamentali.

— *Varie*

È terminata la prima fase (arruolamento) del progetto europeo EuroClot (FP6), studio che coinvolge una popolazione di gemelli sani per stimare l'ereditabilità di alcuni fenotipi intermedi coinvolti nel processo di coagulazione e di fibrinolisi, e valutare quindi il rischio di malattia vascolare cerebrale (ictus) attribuibile alla componente genetica. Sono state anche avviate le analisi fenotipiche e genotipiche, rispettivamente a Leeds e a Helsinki.

È stata avviata un'indagine per lo studio della fitness riproduttiva e dell'insufficienza ovarica precoce (POF) che porta all'insorgenza della menopausa prima dei 40 anni. Sono stati inviati i questionari a 1200 gemelli con età superiore a 60 anni. Lo studio prevede l'arruolamento di un gruppo di controllo (soggetti non gemelli).

Nell'ambito della collaborazione con il progetto Mercurio sono state approfondite alcune tematiche sui gemelli che hanno partecipato a tale progetto e sono poi stati arruolati dal RNG. In particolare, nel 2006 sono stati prodotti risultati preliminari di uno studio sulle abitudini di sonno nei bambini di 18 mesi al fine di stimare l'ereditabilità di alcune dimensioni del sonno quali per esempio numero di ore dormite per notte e numero di risvegli settimanali.

Attività programmata 2007

Nel corso del 2007 verranno avviate un insieme di ricerche, condotte su 3000 coppie di gemelli giovani adulti, il cui obiettivo è quello di stimare il contributo relativo dei fattori ereditari, dei fattori culturali e dell'esperienza personale nella costituzione di aspetti della personalità importanti per la regolazione della vita emotiva. Nella stessa indagine verrà stimata la componente ereditaria e quella ambientale del "pensiero positivo", inteso come riflesso di adeguati livelli di autostima, ottimismo e soddisfazione personale. Si tratta di una ricerca originale, condotta in collaborazione con la II Facoltà di Psicologia dell'Università "La Sapienza" di Roma.

Sarà avviato uno studio sulla concordanza nei gemelli di Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA) in collaborazione con il Gruppo di Ricerca Italiano sulla SLA, coordinato dall'Università del Piemonte Orientale.

Nel corso del 2007, i centri di gastroenterologia dell'IG-IBD, arruoleranno coppie di gemelli di cui almeno uno affetto da malattie infiammatorie croniche dell'intestino. La raccolta di dati consiste nella compilazione di un questionario i cui dati verranno poi letti dal sistema a lettura ottica e nel prelievo di sangue per ora conservato presso ogni singolo centro.

Nell'ambito di una collaborazione con il Registro Nazionale dell'Ipotiroidismo Congenito dell'ISS, sarà avviato il follow up dei nuovi casi di IC nati da parto gemellare e per valutare la transitorietà della condizione o la diagnosi, successiva alla nascita, di forme di ipotiroidismo nel cogenello.

Verrà avviata un'indagine in collaborazione con la Clinica Odontoiatrica dell'Università di Ferrara per lo studio della concordanza ed ereditabilità di patologie del cavo orale in coppie di gemelli giovani adulti.

Nell'ambito della collaborazione con il Dipartimento di Scienze Neurologiche dell'Ospedale Sant'Andrea di Roma saranno analizzati i dati relativi a un'indagine telefonica che ha coinvolto circa 500 coppie di gemelli. Utilizzando i risultati del Minimental telefonico, somministrato a tutte le coppie ad intervalli di tempo prestabiliti, sarà possibile determinare il grado delle capacità cognitive e seguire la progressione di una condizione di demenza. Verrà inoltre stimata l'ereditabilità delle capacità cognitive misurate in diversi ambiti.

Verrà completato l'arruolamento delle coppie di gemelli per lo studio della fitness riproduttiva e della insufficienza ovarica precoce. Nel corso dell'anno, utilizzando i dati raccolti, verrà verificata l'ipotesi di una minore attitudine alla convivenza e una ridotta tendenza riproduttiva nella popolazione gemellare. Parallelamente verrà stimata la prevalenza di menopausa precoce (POF) nelle donne gemelle. Per entrambi gli studi verrà utilizzato come gruppo di confronto quello costituito dagli amici dei gemelli intervistati e dai fratelli degli stessi gemelli.

Nell'ambito della collaborazione con il progetto Mercurio saranno approfondite alcune tematiche sui gemelli che hanno partecipato a tale progetto e sono poi state arruolati dal RNG. Sarà effettuato uno studio della stima di ricorrenza di parti gemellari nelle famiglie dei gemelli in confronto alle famiglie dei singoli. Per quanto riguarda lo studio sulle abitudini al sonno nei bambini di 18 mesi, saranno finalizzati i risultati preliminari ottenuti nel corso del 2006.

Circa 1500 coppie di gemelli MZ e DZ, in parte già arruolati nel RNG, residenti in aree geografiche (del Nord, del Centro e del Sud) parteciperanno ad una indagine sugli effetti a lungo termine dell'inquinamento atmosferico per la valutazione dell'impatto sanitario associato alla esposizione ad inquinamento atmosferico in aree urbane. Si intende effettuare confronti tra le stime ottenute per i due sessi e per diversi gruppi di età e aree geografiche. Nella provincia di Milano, avendo a disposizione dati di natura longitudinale con misurazioni degli stessi fenotipi in due istanti di tempo, si potranno investigare eventuali variazioni temporali nel peso relativo dei fattori ambientali e genetici che influenzano le patologie in studio.

Verrà avviata una raccolta di campioni di saliva a mezzo postale per ingrandire la banca biologica dei gemelli. Contemporaneamente verrà svolta una indagine su: "comprensione degli obiettivi degli studi e sulla volontà di donare campioni (sangue e/o saliva) per la ricerca", tra gli iscritti al Registro; si tratta della seconda fase di un primo studio condotto per testare un breve questionario autosomministrato, su un campione di convenienza di circa 90 coppie di gemelli dizigoti, che hanno partecipato al progetto Euroclot e hanno donato (100%) un campione di sangue per ricerche future. L'obiettivo principale è quello di evidenziare quali possono essere i fattori che influenzano la volontà e l'attitudine dei soggetti nei confronti della partecipazione/donazione per la ricerca scientifica. Inoltre, si intende valutare la comprensione delle finalità e degli obiettivi degli studi, al fine di migliorare le capacità esplicative del gruppo di ricerca e la sensibilità nei confronti delle esigenze dei partecipanti/donatori.

Registro nazionale malattie rare

Il Decreto Ministeriale 279/2001 "Regolamento di istituzione della rete nazionale delle malattie rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie" (GU n. 160 del 12/07/2001 Supplemento Ordinario n. 180/L) all'art. 3 istituisce presso l'ISS il Registro Nazionale Malattie Rare (RNMR).

Gli obiettivi del RNMR sono rappresentati dalla produzione di stime epidemiologiche (prevalenza/incidenza) sulle malattie rare per la programmazione, realizzazione e valutazione di interventi di sanità pubblica.

Inoltre, le attività del RNMR sono volte a supportare la ricerca sui meccanismi patogenetici, eziologici e in ambito clinico. Infatti, la singola casistica o aggregazioni parziali di eventi a bassa frequenza assumono di norma rilievo scientifico inferiore a una aggregazione nazionale su grande popolazione (quale quella italiana) e con metodologie standardizzate.

Le attività del Registro sono state incentrate sulla raccolta dei dati di incidenza di malattie rare, attività iniziata nel 2001 e si è avvalsa della collaborazione di Centri o Presidi regionali identificati mediante le specifiche deliberazioni regionali. In attesa che tutte le Regioni identificassero mediante delibera regionale i centri per la diagnosi delle malattie rare, il Registro ha raccolto dati epidemiologici provenienti da Centri non ancora autorizzati. Attualmente le Regioni che hanno individuati i Presidi con Delibere Regionali sono 18 con esclusione della Regione Abruzzo e delle Province autonome di Trento e Bolzano.

Il Registro Nazionale delle Malattie Rare contiene 2939 schede di arruolamento per circa 653 diverse entità nosologiche comunicate dai centri che collaborano con il registro. Al fine di implementare la copertura, la completezza e la esaustività del RNMR, per disporre di uno strumento sia di sanità pubblica che di ricerca scientifica, l'ISS ha svolto azione propulsiva all'invio da parte dei referenti regionali per le malattie rare di dati epidemiologici al registro stesso.

Il RNMR si avvale attualmente di un nuovo software, a cui si accede a mezzo di user id e password che permette un trattamento dei dati facilitato da parte dei compilatori e dei gestori a livello regionale, con la possibilità da parte di questi di elaborare i dati e produrre rapporti.

Al software del RNMR si accede attraverso una sezione dedicata del sito web <http://www.iss.it/cnmr>.

Il data set minimo è stato modificato sulla base delle esperienze fino ad oggi accumulate e di un confronto con i responsabili regionali e i responsabili dei registri delle malattie rare regionali attivi nel nostro Paese.

La raccolta dei dati è stata realizzata nel rispetto della normativa vigente sulla privacy.

Inoltre i dati del RNMR sono stati utilizzati per le attività svolte nell'ambito del Tavolo Interregionale per le Malattie Rare in Conferenza Stato-Regioni per l'aggiornamento dell'allegato 1 del DM 279/2001.

Infine, il registro ha permesso la realizzazione e lo sviluppo di una rete di collaborazione per iniziative multidisciplinari che vede coinvolte le differenti realtà che operano nel campo delle malattie rare e che comprendono oltre alla comunità scientifica, gli operatori socio-sanitari, le associazioni dei pazienti e dei familiari.

In particolare sono state sviluppate collaborazioni con i registri dei difetti congeniti regionali e con le Associazioni di Pazienti e loro familiari.

Resoconto attività 2006

Nel 2006 sono state svolte diverse azioni allo scopo di sviluppare i flussi epidemiologici del Registro Nazionale Malattie Rare (RNMR). In particolare, sono stati realizzati i seguenti incontri:

- primo incontro di lavoro “Registri Malattie rare: esperienze a confronto”, tenutosi il 15 febbraio 2006 all'ISS (Aula Marotta), che ha permesso di mettere a punto le strategie per sviluppare i flussi di dati del Registro Nazionale Malattie Rare;
- riunione del sottogruppo di lavoro “Data set minimo”, svoltasi il 9 marzo 2006 presso l'ISS, per la definizione di aspetti tecnici.