

**EPIDEMIOLOGIA DELLE PATOLOGIE DEL NEURONE MOTORE
NELLA REGIONE MARCHE**



SOMMARIO

EPIDEMIOLOGIA DELLE PATOLOGIE DEL NEURONE MOTORE NELLA REGIONE MARCHE 1
SOMMARIO 1
PREMESSA 2
INQUADRAMENTO NOSOLOGICO DELLE MALATTIE 2
MATERIALI E METODI 3
Gli archivi dati 3
Cause di morte e ricovero analizzate 3
Gli indici utilizzati 4
I tassi standardizzati (TS) 4
Rapporti standardizzati di mortalità o morbosità (SMR) 4
Estimatori Bayesiani Empirici (EB o BR) 5
Epidemiologia spaziale: ricerca dei cluster 5
RISULTATI 7
Mortalità 7
Morbosità 13
DISCUSSIONE E CONCLUSIONI 21

ARPAM

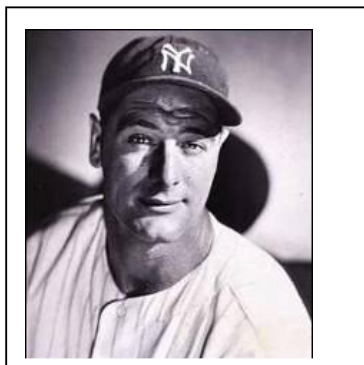
Agenzia Regionale per la Protezione Ambientale delle Marche

Dipartimento di Ancona – Servizio Epidemiologia Ambientale

PREMESSA

A seguito della segnalazione pervenuta dall'area di epidemiologia ambientale dell'ARPA del Piemonte del sospetto di un incremento delle patologie del neurone motore ed in particolare della Sclerosi Laterale Amiotrofica si è ritenuto utile studiare l'epidemiologia di dette patologie nella regione Marche.

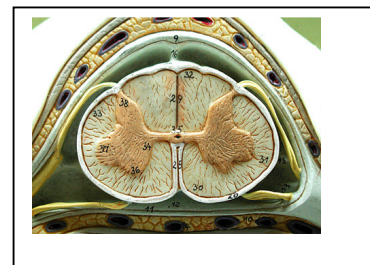
INQUADRAMENTO NOSOLOGICO DELLE MALATTIE



La Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA) (in nord america l'SLA è sinonimo di Malattia del neurone motore MND ed è spesso indicata come malattia di Lou Gehrig) è una malattia degenerativa, nota fin dal 1860, che interessa il primo e il secondo motoneurone; la distruzione dei neuroni porta all'atrofia dei muscoli innervati ed alla paralisi progressiva dei quattro arti e dei muscoli deputati alla deglutizione e alla parola.

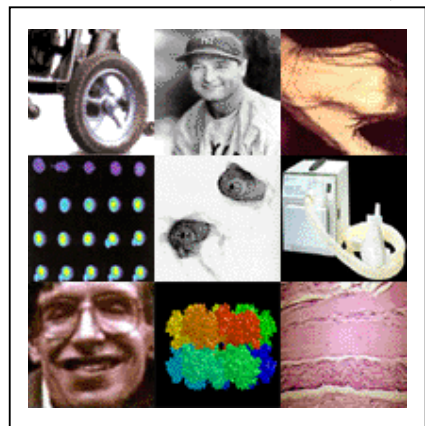
Altre malattie del motoneurone più rare sono rappresentate dall'atrofia muscolare progressiva, in cui è interessato solo il

motoneurone periferico (forma pseudopolineuritica della MND), la paralisi bulbare progressiva, in cui il processo degenerativo interessa soprattutto i motoneuroni dei nuclei dei nervi cranici bulbari, e la sclerosi laterale primaria, in cui è prevalentemente interessato il motoneurone centrale.



L'SLA colpisce prevalentemente gli adulti tra i 40 e i 60 anni esistono anche forme della fanciullezza (m. di Werding-Hoffmann) e della

adolescenza (tipi II e III di Kungelgerg-Welander).



Il decorso medio è di circa tre anni, il 50% degli affetti muore entro 18 mesi dalla diagnosi mentre solo il 20% supera i cinque anni ed il 10% i 10 anni. La morte sopravviene nella maggior parte dei casi per insufficienza respiratoria. L'incidenza (nuovi casi) della SLA è relativamente bassa: 1,5 – 3 casi ogni 100.000 abitanti all'anno con una prevalenza di malati di circa 6 per 100.000 e malgrado ciò essa rappresenta un grosso problema di tipo terapeutico-assistenziale, in quanto manca qualsiasi indirizzo eziopatogenetico e terapeutico.

Solo in alcuni pochi casi sono state riconosciute cause di origine genetica, anche se abbastanza eterogenee, da attribuirsi ad alterazione di un singolo locus situato sul cromosoma 21 ma per i rimanenti sono state sollevate solo ipotesi mai provate. Recentemente è stato dimostrato un eccesso di casi tra i reduci della guerra del golfo sospettando l'esposizione a pesticidi, gas nervini ed altre sostanze chimiche tossiche; un altro eccesso è stato rilevato tra gli sportivi ponendo l'ipotesi della responsabilità dell'intensa attività fisica e/o del doping. E' stata inoltre avanzata l'ipotesi infettiva (bordella pertussis, virus lenti). In alcuni studi epidemiologici è stato osservato un incremento del rischio di ammalare di SLA in lavoratori del settore elettrico sospettando la responsabilità dell'esposizione per lunghi periodi di tempo ad intensi campi magnetici ELF. Per la patogenesi si sono ipotizzati effetti tossici diretti del glutammato,

ARPAM

Agenzia Regionale per la Protezione Ambientale delle Marche

Dipartimento di Ancona – Servizio Epidemiologia Ambientale

neurotrasmettitore che si ritiene avere effetti eccitotossici sui motoneuroni, o per iperattivazione di proteine come la P-38 MAPK.

L'approccio al malato con SLA rimane pertanto nella maggior parte dei casi limitato alla diagnosi ed a una terapia di sostegno fisico (fisioterapia, tutori e strumenti elettronici per favorire la comunicazione, respiratori meccanici) e psicologico.

Aspettative erano state poste sull'efficacia dell'uso del riluzolo, un farmaco che pare contrastare l'azione del glutammato, ma il risultato di recenti trial hanno ridimensionato tali speranze.

MATERIALI E METODI

Gli archivi dati

L'archivio ISTAT delle cause di morte **1995-1999** è stato fornito dal Servizio Statistica della Regione Marche come i dati sulla struttura della popolazione residente nelle Marche nel 2000, utilizzata quale popolazione di riferimento.

I dati sui ricoveri ospedalieri sono ricavati dalle schede di dimissione ospedaliere raccolti e forniti in forma grezza dall'Agenzia Regionale Sanitaria per il periodo **1996-2002**.

Sono stati inclusi nell'elaborazione solo i ricoveri di residenti in comuni marchigiani e, per ridurre la possibilità di contare i ricoveri ripetuti per controlli e/o terapia, solo il primo ricovero dello stesso assistito per la stessa causa nel periodo. Sono stati esclusi i parti non complicati.

I medesimi criteri sono stati utilizzati per calcolare le incidenze regionali di ricovero quale riferimento.

La struttura della popolazione comunale e regionale è, come per lo studio di mortalità '95-'99, quella rilevata dall'ISTAT per i residenti nelle Marche nel 2000.

La ricostruzione del profilo epidemiologico delle popolazioni residenti nelle aree considerate è stata elaborata attraverso le procedure informatiche e statistiche descritte di seguito.

Per analizzare le base di dati di mortalità e ricovero regionali è stato utilizzato quasi esclusivamente un programma sviluppato *ad hoc* per l'analisi di studi geografici costituito da una serie di istruzioni scritte in linguaggio SAS.

Cause di morte e ricovero analizzate

Le cause di decesso sono state codificate utilizzando la classificazione internazionale delle malattie, traumatismi e cause di morte (ICD) revisione IX del 1975 (pubblicata nel 1981).

Per le cause di ricovero ospedaliero la codifica utilizzata è quella riportata negli archivi dei ricoveri ospedalieri della Regione Marche. Essa deriva dai codici nosologici compilati dai medici o personale infermieristico addetto al momento della dimissione del paziente. In questo caso la variabilità della codifica è maggiore rispetto alla mortalità, la cui codifica è più uniforme, essendo centralizzata dall'ISTAT e distribuita successivamente alle varie Regioni.

I codici delle cause di morte e di ricovero analizzate nel presente studio sono le seguenti:

ARPAM

Agenzia Regionale per la Protezione Ambientale delle Marche

Dipartimento di Ancona – Servizio Epidemiologia Ambientale

335	Malattie delle cellule delle corna anteriori
335.0	Malattia di Werdnig-Hoffmann Atrofia muscolare progressiva infantile Atrofia muscolo spinale infantile
335.1	Atrofia muscolare spinale
335.10	Atrofia muscolare spinale, non specificata
335.11	Malattia di Kugelberg-Welander Atrofia muscolare spinale: ereditaria giovanile
335.19	Altre atrofie muscolari spinali Atrofia muscolare spinale nell'adulto
335.2	Malattia del motoneurone
335.20	Sclerosi laterale amiotrofica Malattia del neurone motore (bulbare) (tipo misto)
335.21	Atrofia muscolare progressiva Atrofia muscolare di Aran-Duchenne Atrofia muscolare progressiva (pura)
335.22	Paralisi bulbare progressiva
335.23	Paralisi pseudobulbare
335.24	Sclerosi laterale primaria
335.29	Altre malattie del motoneurone
335.8	Altre malattie delle cellule delle corna anteriori
335.9	Malattie delle cellule delle corna anteriori, non specificate

Nell'archivio delle cause di morte il codice della causa non conteneva la 5 cifra per cui è stato considerato il codice 3352 che è risultato perfettamente sovrapponibile al codice di gruppo 335.

Nell'archivio dei ricoveri ospedalieri la diagnosi principale specifica dell'SLA (33520) è risultata non correttamente codificata infatti sono stati rilevati solo 2 ricoveri nel 1996 e nessuno fino al 2000. Di tale codifica non corretta si è avuto conferma anche dal colloquio con alcuni neurologi di grossi istituti di ricovero ospedalieri.

Si è pertanto ritenuto, anche per omogeneità con i dati di mortalità, considerare i ricoveri con i codici 335. e 335.2.

Gli indici utilizzati

I tassi standardizzati (TS)

Si tratta di indicatori adatti a confrontare i valori della mortalità tra gruppi diversi: un tasso standardizzato più elevato in un gruppo rispetto ad un altro, esprime una maggiore mortalità media annuale in quel gruppo, indipendentemente dalla sua composizione per quei fattori per cui si desidera standardizzare. La popolazione *standard* utilizzata in queste analisi è quella totale regionale corrispondente per sesso, età e periodo temporale.

Rapporti standardizzati di mortalità o morbosità (SMR).

SMR è l'acronimo utilizzato per *Standardized Mortality Ratio* e/o *Standardized Morbidity Ratio* (Rapporto Standardizzato di Mortalità o Morbosità): esprime numericamente il rapporto tra il numero di eventi (morti o ricoveri) osservato in un gruppo ed il numero di eventi atteso nello stesso gruppo se su questo agissero gli stessi tassi di mortalità o morbosità specifici per alcune variabili di confondimento (tipicamente l'età, ma non solo), che agiscono su di una popolazione assunta come riferimento.

ARPAM

Agenzia Regionale per la Protezione Ambientale delle Marche

Dipartimento di Ancona – Servizio Epidemiologia Ambientale

$$\text{SMR} = \frac{\text{Osservati}}{\text{Attesi}} \times 100$$

L'*SMR* esprime, in percentuale, l'eccesso o il difetto di mortalità, o morbosità, esistente tra la popolazione in studio e la popolazione di riferimento al netto delle influenze esercitate dalla diversa composizione per età o altra variabile di confondimento delle due popolazioni. Ai fini della lettura, il valore 100 rappresenta il valore medio della popolazione scelta come riferimento, valori superiori o inferiori indicano un maggiore o minore rischio percentuale di mortalità o morbosità della popolazione in studio rispetto alla popolazione di riferimento scelta.

Un SMR di 140 significa, cioè, che la mortalità, o morbosità, è pari ad 1,4 volte quella della popolazione di riferimento, o in altri termini presenta un eccesso del 40%. Il calcolo degli attesi è eseguito applicando alla popolazione in studio i tassi di mortalità, o morbosità, di quella di riferimento, per specifica fascia d'età, o di altra variabile di confondimento presa in considerazione.

Estimatori Bayesiani Empirici (EB o BR)

Gli osservati utilizzati per il calcolo degli SMR (o SPMR) presentano spesso una variabilità casuale, il cui peso è tanto più forte quanto più piccola è la popolazione in studio; vi è grande disomogeneità demografica tra comuni, e sono numerosi quelli piccoli. In un comune piccolo, una causa di morte rara può avere un atteso di, ad esempio, 0.1 casi in dieci anni di osservazione; se gli osservati fossero 0, l'*SMR* (o SPMR) varrebbe 0, se gli osservati fossero 1, balzerebbe a 1000, senza nessuna possibilità di gradazione intermedia. I problemi posti da questo stato di cose sono molteplici. Innanzitutto occorre valutare la significatività statistica di un SMR (o SPMR) inusuale, per esempio calcolandone l'intervallo di confidenza. In secondo luogo, nella tabulazione e ancor più nella mappatura geografica degli SMR (o SPMR) la presenza di "picchi" (o di "abissi") dovuti esclusivamente a fluttuazioni statistiche renderebbe illeggibile il quadro complessivo.

Se gli SMR (o gli SPMR) calcolati sono in qualche modo "sbagliati" per effetto di fluttuazioni casuali, quali sarebbero stati quelli "veri" se avessimo potuto eliminare l'effetto della variabilità casuale? Gli estimatori bayesiani degli SMR, o degli SPMR ottenuti (**BE** o **BR** acronimo di Bayesian Risk) sono una stima dei Rischi "veri". Nella metodica utilizzata nel presente lavoro essi tengono conto oltre che del singolo comune, anche di quelli complessivi nell'area considerata (nel nostro caso la Regione), soppesando gli SMR per le rispettive varianze. Un SMR elevato in un singolo comune tende così ad essere abbassato dalla media regionale, ma a sua volta ne aumenta il valore. Si ottiene complessivamente uno smorzamento delle oscillazioni, altrimenti tipicamente molto forti, degli SMR.

Il calcolo degli stimatori bayesiani è stato effettuato utilizzando il software "WinBUGS" Version 1.4, 1/2003 sviluppato da David Spiegelhalter[1], Andrew Thomas[2], Nicky Best[2] e Dave Lunn[2] che rappresenta un potente programma per le analisi Bayesiane che utilizza complessi modelli statistici basati sulle tecniche di Markov chain Monte Carlo (MCMC). Sono stati utilizzati i modelli statistici proposti dagli autori per studi analoghi e sono state effettuate 10000 ripetizioni del test MCMC più 100 di prova.

Epidemiologia spaziale: ricerca dei cluster

[1] MRC Biostatistics Unit, Institute of Public Health, Robinson Way, Cambridge CB2 2SR, UK

[2] Department of Epidemiology & Public Health, Imperial College School of Medicine, Norfolk Place, London W2 1PG, UK

ARPAM

Agenzia Regionale per la Protezione Ambientale delle Marche

Dipartimento di Ancona – Servizio Epidemiologia Ambientale

Per la ricerca dei cluster è stato utilizzato il software statistico SatScan v. 3.05 elaborato ed aggiornato nell'aprile 2003 da M. Kulldorff del National Cancer Institute di Bethesda. Questa applicazione statistica parte dalla assunzione che i casi si distribuiscano nel territorio seguendo la distribuzione di Poisson. Il metodo testa l'ipotesi nulla per la quale il rischio di ammalarsi, fatte le debite standardizzazioni, debba essere uguale in ogni zona. Il sistema produce finestre circolari sulla mappa con centro e raggio mobile includendo pertanto sempre zone diverse con centroidi sui centroidi delle singole zone. In ogni finestra il raggio aumenta di dimensione fino a contenere non più del 30% della popolazione totale. Per ogni finestra è poi calcolata una funzione di verosimiglianza (likelihood) ed è massimizzata per tutte, identificando le zone che racchiudono più probabilmente dei cluster. Per testare l'ipotesi nulla è usata la procedura di Monte Carlo ripetuta 999 volte al fine di generare la distribuzione casuale. Il test statistico di massima verosimiglianza è calcolato per ogni distribuzione-replica random come per ogni distribuzione reale. Il test è convenzionalmente riconosciuto significativo per un livello di probabilità del 5% ($p < 0,05$). L'output del programma sono una serie di file con i risultati dei singoli test statistici e con le coordinate del centroide e del raggio della zona comprendente il cluster.

Il programma è inoltre in grado di evidenziare, con la stessa metodica statistica, una clusterizzazione dei casi nel tempo utilizzando tutte le zone in studio e definendo l'inizio e la fine del periodo cluster in riferimento all'unità temporale scelta (anno, mese, giorno).

Per la rappresentazione grafica, quando non utilizzate le mappe direttamente elaborate con SAS, si è utilizzato un software GIS (MapInfo 5 professional) programmato ad hoc.

Studio caso controllo per la conferma dei cluster

Limitatamente alla morbilità e per verificare se la residenza potesse realmente essere associata ad un aumento del rischio per il sesso femminile di doversi ricoverare per le "malattie delle cellule delle corna anteriori" si è effettuato uno studio caso controllo utilizzando la tecnica di Mantel-Haenszel.

Sono stati confrontati i ricoveri delle residenti nei comuni del cluster con i ricoveri delle residenti in tutti gli altri comuni della regione. L'analisi è stata limitata al sesso femminile ed è stato effettuato il controllo per l'età.

Sono stati definiti:

- casi: i ricoveri femminili per causa ICD IX 335 presso gli ospedali generali provinciali, il regionale Umberto I-Torrette e l'I.N.R.C.A. di Ancona nell'intero periodo di studio;
- non casi: i ricoveri femminili per le cause IX 800-999 nelle stesse strutture;

Questa indagine risulta comunque fortemente limitata dalla scarsa affidabilità dell'informazione anagrafica sulla residenza dei pazienti che talora non rappresenta l'effettivo luogo di vita e non fornisce indicazioni sulle esposizioni ad eventuali tossici ambientali.

RISULTATI**Mortalità**

I codici di causa analizzati sono stati il codice di gruppo 335. o 335.2 che sono risultati esattamente sovrapponibili.

Nella tabella 1 seguente si riportano le incidenze per sesso di mortalità nel periodo considerato 1995-1999.

Tabella 1. Distribuzione temporale per sesso dei decessi per Malattia del motoneurone

SESSO/ANNO	1995	1996	1997	1998	1999	Totali
Maschi	17	28	31	21	12	109
Femmine	22	21	20	13	12	88
Totali	39	49	51	34	24	197

I grafici seguenti rappresentano la distribuzione dei decessi nel periodo e la distribuzione per classe di età nell'intero periodo di osservazione.

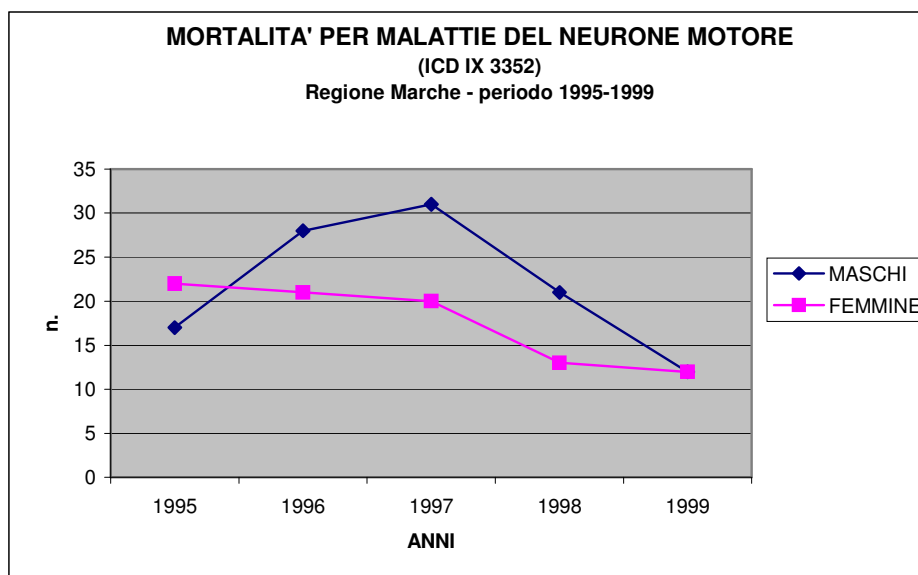
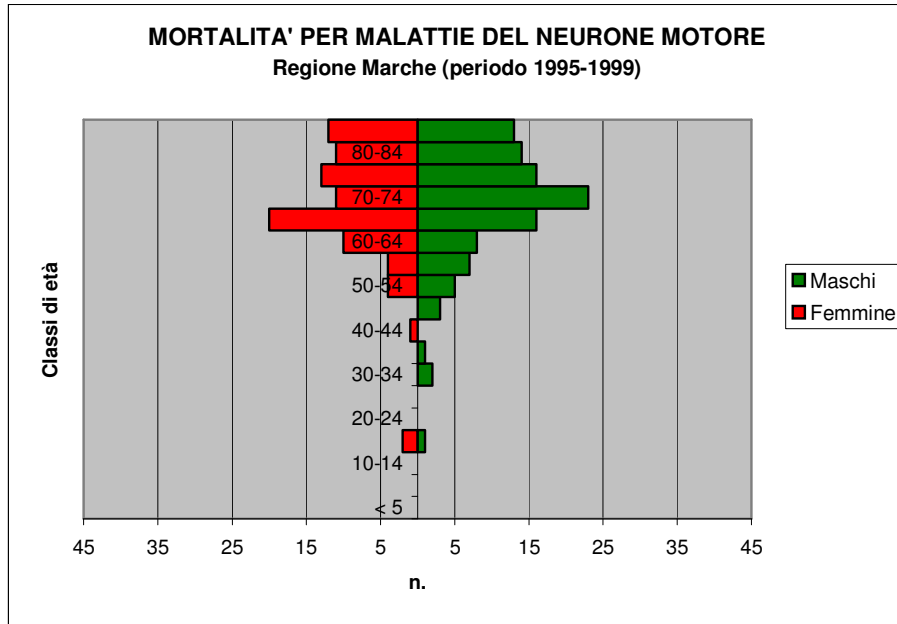
Figura 1. Distribuzione temporale per sesso dei decessi per Malattia del neurone motore

Figura 2. Distribuzione per sesso e classe d'età dei decessi per Malattia del neurone motore



Nella tabella seguente si riportano i comuni che hanno manifestato indici (SMR e BR) statisticamente significativi al 95% (in rosso gli eccessi ed in verde i difetti).

Tabella 2. Mortalità per causa ICD IX 335. SMR e/o BR statisticamente significativi

Cod. Comune	Comune	Sesso	Attesi	Osserv.	SMR (ic)	BR SMR (ic)	n. Cluster
41033	Montecopiolo	M+F	0,19	2	1042 (126-3764)	124 (25-366)	
42005	Belvedere Ostrense	M	0,17	3	1718 (354-5021)	415 (78-1285)	1
42005	Belvedere Ostrense	M+F	0,34	4	1190 (324-3048)	454 (153-1050)	1
42010	Castelfidardo	M+F	2,00	0	0	31 (6-82)	
42021	Jesi	F	2,56	22	860 (539-1303)	626 (360-981)	1
42021	Jesi	M	3,08	25	811 (525-1198)	649 (381-987)	1
42021	Jesi	M+F	5,65	47	831 (611-1106)	684 (480-931)	1
42022	Loreto	M+F	1,51	0	0	28 (3-94)	
42023	Maiolati Spontini	M+F	0,71	2	280 (34-1011)	306 (113-640)	1
42025	Monsano	F	0,12	2	1605 (194-5800)	936 (173-2643)	1
42025	Monsano	M+F	0,30	2	678 (82-2449)	559 (138-1419)	
42041	San Marcello	F	0,12	1	856 (22-4771)	478 (104-1369)	1
42041	San Marcello	M+F	0,26	1	379 (10-2110)	397 (113-966)	1
42042	San Paolo di Jesi	F	0,05	1	1945 (49-10837)	658 (102-2238)	
42042	San Paolo di Jesi	M+F	0,12	1	814 (21-4533)	500 (103-1483)	1
42047	Serra S. Quirico	M	0,25	3	1191 (246-3481)	500 (113-1324)	1
42047	Serra S. Quirico	M+F	0,46	3	647 (133-1890)	340 (100-812)	1
43044	Recanati	M+F	2,62	0	0	35 (10-82)	
44002	Acquaviva Picena	M+F	0,40	0	0	31 (5-95)	
44007	Ascoli Piceno	M+F	7,01	4	57 (16-146)	45 (17-93)	
44023	Grottammare	M+F	1,65	0	0	25 (3-81)	
44054	Offida	M+F	0,82	0	0	34 (8-91)	
44061	Porto Sant'Elpidio	M+F	2,63	0	0	33 (6-96)	
44066	San Benedetto del Tronto	F	2,61	0	0	21 (2-75)	
44066	San Benedetto del Tronto	M+F	5,79	1	17 (0-96)	22 (4-60)	

Le figure seguenti rappresentano graficamente i dati riportati in tabella e gli indici di tutti gli altri comuni regionali per un confronto immediato dei rischi.

MORTALITA' NELLA REGIONE MARCHE NEL PERIODO 1995 – 1999

Figura 3. Mortalità – SMR e BR SMR – Malattie delle cellule delle corna anteriori (ICD IX 335.) per genere.

RAPPORTO STANDARDIZZATO DI MORTALITA' (SMR)

STIMATORI BAYESIANI DELL'SMR (BR)

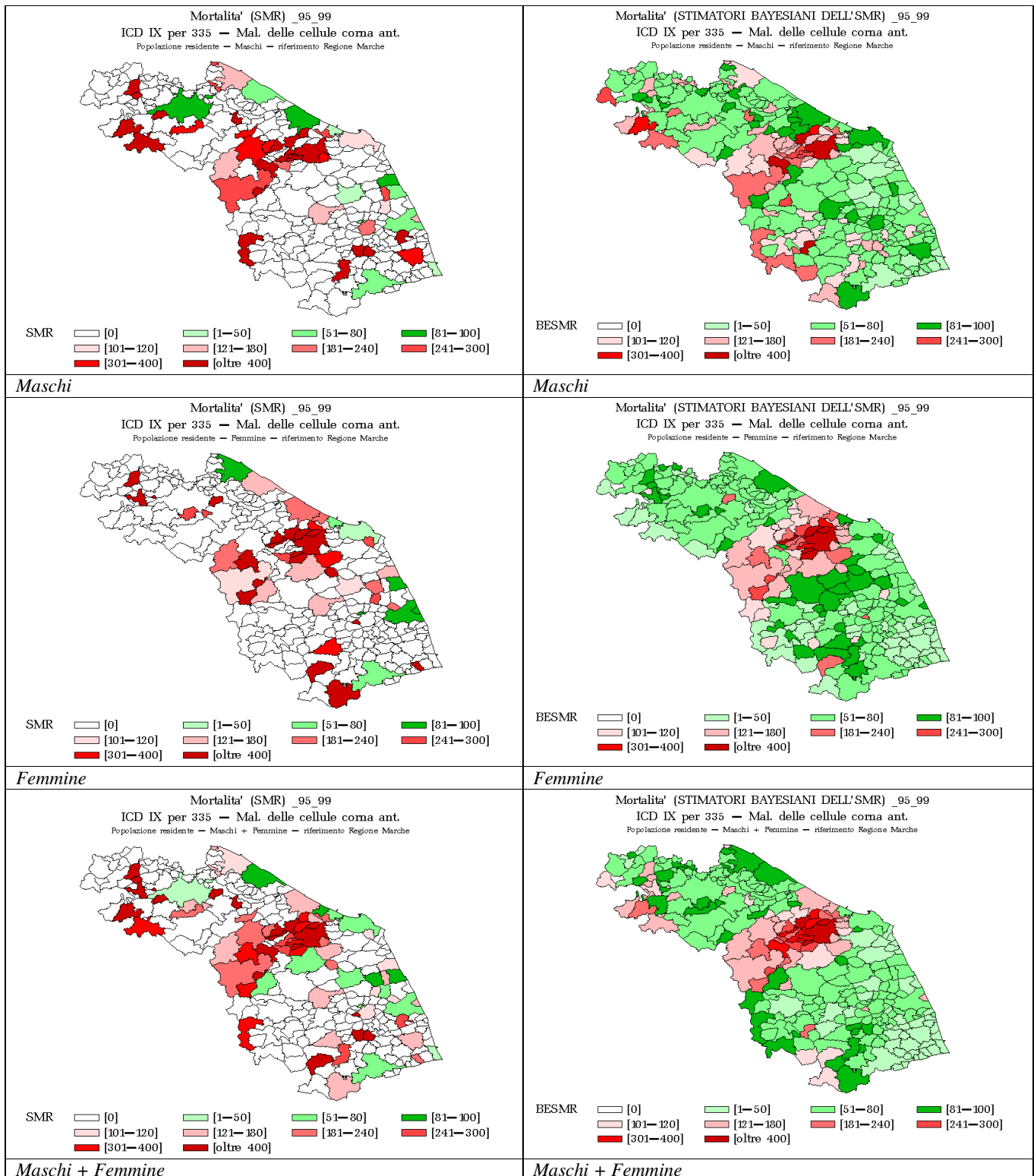


Figura 4. Mortalità – Eccessi e difetti statisticamente significativi

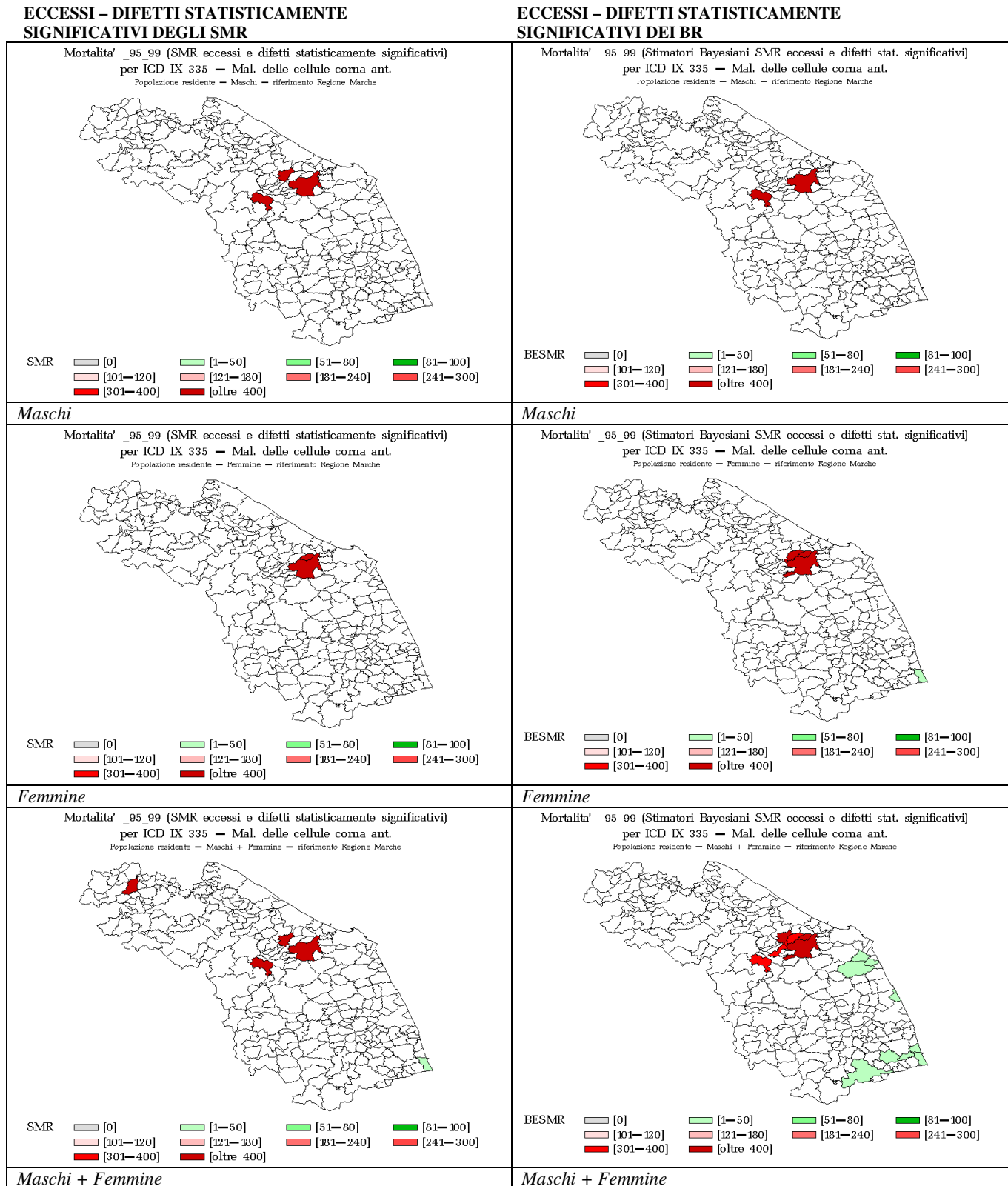
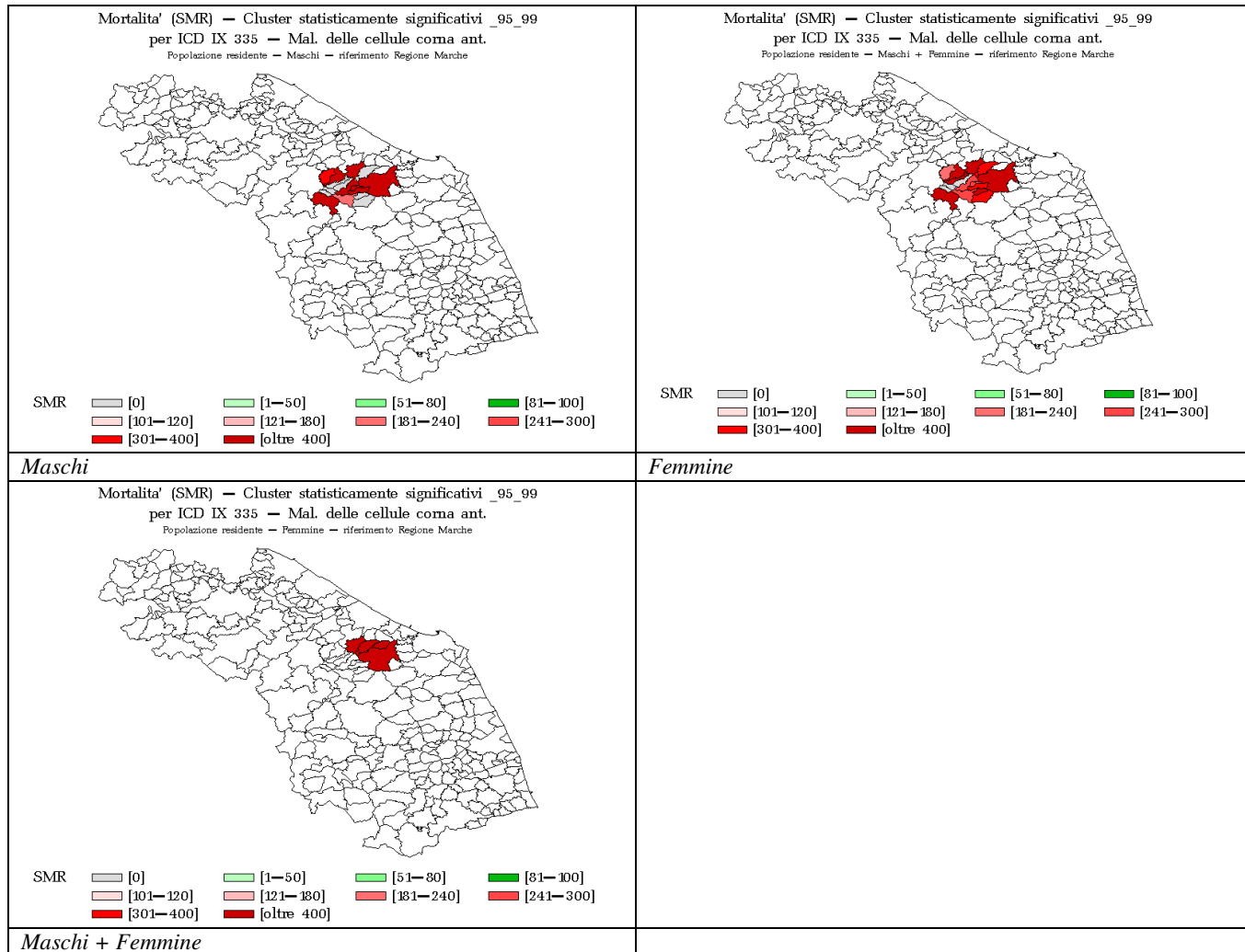


Figura 5. Mortalità - Cluster spaziali statisticamente significativi

CLUSTER SPAZIALI STATISTICAMENTE SIGNIFICATIVI



Nota: Tutte i decessi classificati nel gruppo di cause ICD IX 335 sono riferiti al codice più specifico ICD IX 3352 per cui l'analisi è riferibile anche alle "Patologie del neurone motore".

ARPAM

Agenzia Regionale per la Protezione Ambientale delle Marche

Dipartimento di Ancona – Servizio Epidemiologia Ambientale

L'analisi degli SMR, degli stimatori Bayesiani e la ricerca dei cluster spaziali concordano nell'evidenziare un eccesso di mortalità, nei confronti dell'intero territorio regionale, per patologie del neurone motore nei comuni dell'area di Jesi (Belvedere Ostrense, Maiolati Spontini, Monsano, Jesi, San Marcello, San Paolo di Jesi, Serra S. Quirico) negli anni 1995-1999.

Non è stata evidenziata la presenza di cluster temporali nonostante il picco di casi riscontrati nel 1997 (prevalentemente a carico del sesso maschile).

Morbosità

Per i ricoveri ospedalieri sono stati analizzati sia i codici di causa del gruppo ICD IX 335. che il più specifico 335.2. Per quanto detto nella sezione metodi non si riporta l'analisi del codice 335.20 per la sospetta diffusa misclassificazione dei casi. L'analisi del codice 335.2 ha comunque risultati in linea di massima sovrapponibili a quelli ottenibili dall'analisi del codice 335.20.

Nella tabella seguente si riportano le incidenze per sesso della morbosità nel periodo considerato 1996-2002. Si deve tenere in considerazione il fatto che i ricoveri dell'anno 1996 possono essere sovrastimati in quanto il filtro sui primi ricoveri agisce progressivamente solo negli anni successivi; pertanto nel 1996 possono essere accumulate sia le nuove diagnosi dell'anno che i ricoveri per controlli e terapie di casi diagnosticati negli anni precedenti.

Tabella 3. Distribuzione temporale per sesso dei ricoveri per Malattia delle cellule delle corna anteriori (ICD IX 335.)

SESSO/ANNO	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	Totali
Maschi	49	37	37	38	47	48	36	292
Femmine	30	32	22	30	23	34	27	198
Totali	79	69	59	68	70	82	63	490

Tabella 4. Distribuzione temporale per sesso dei ricoveri per Malattia dei neuroni motori (ICD IX 335.2)

SESSO/ANNO	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	Totali
Maschi	43	32	28	32	42	45	32	254
Femmine	26	29	20	25	22	30	25	177
Totali	69	61	48	57	64	75	57	431

I grafici seguenti rappresentano la distribuzione dei ricoveri in totale e per classe di età nell'intero periodo di osservazione.

Al fini del corretto confronto tra i valori annuali si riportano nei grafici anche i tassi standardizzati annuali riferiti alla popolazione regionale media del periodo.

Figura 6. Distribuzione temporale per sesso dei ricoveri per causa ICD IX 335.

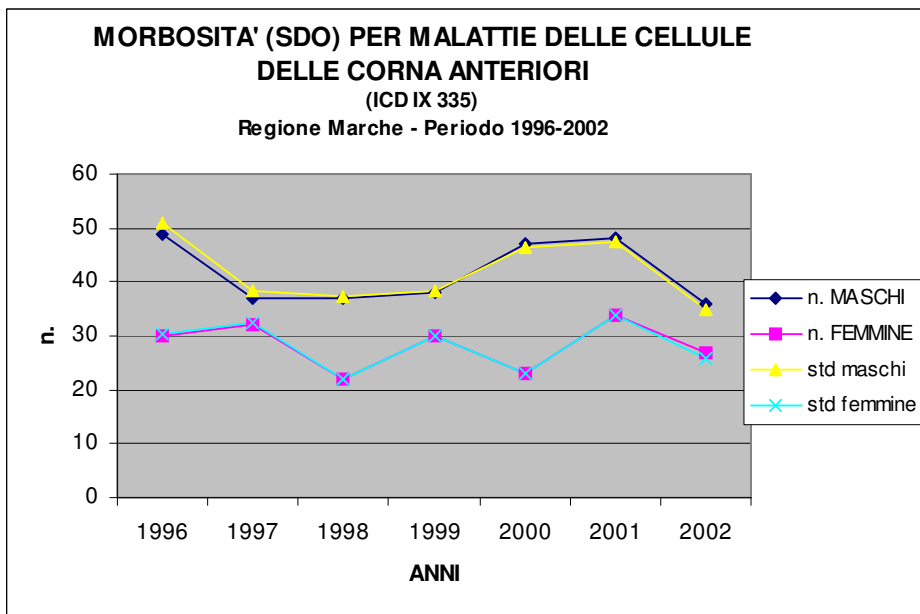
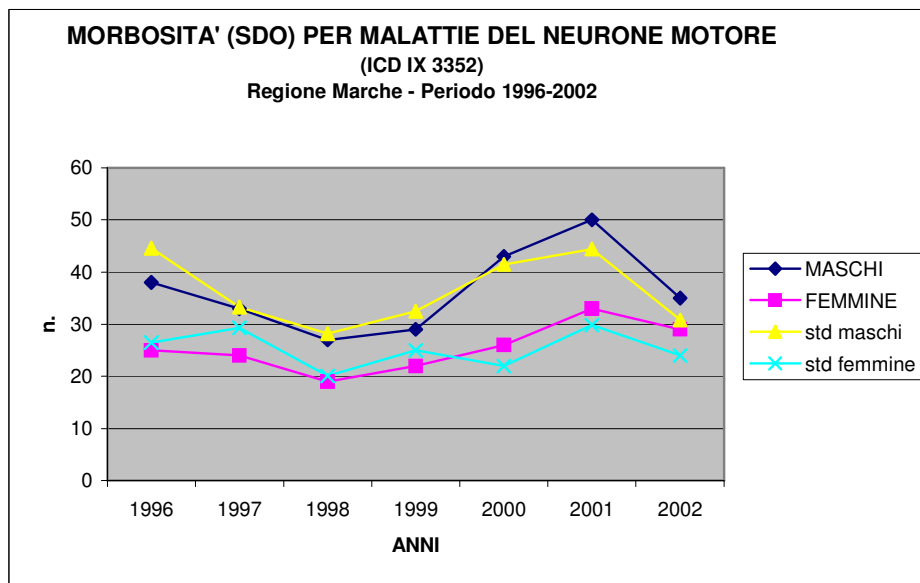
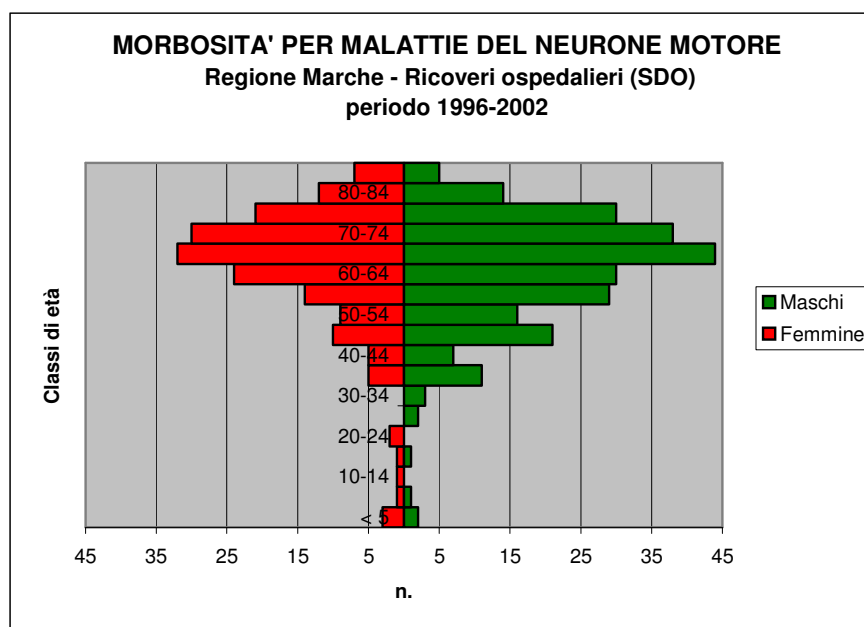


Figura 7. Distribuzione temporale per sesso dei ricoveri per causa ICD IX 335.2



Dalle tabelle e dai grafici presentati si nota una notevole simmetria tra le due diagnosi che si è manifestata anche con il riscontro di indici di incidenza analoghi e degli stessi aspetti dei cluster spaziali e temporali.

Figura 8. Distribuzione per sesso e classe d'età dei decessi per Malattia del neurone motore



Di seguito si riporta la tabella degli indicatori rilevati per la diagnosi ICD IX 335 dei comuni che presentano eccessi di patologia statisticamente significativi (in rosso), eccessi che non sono confermati dall'indicatore Bayesiano di lisciamo (BR SMR in bianco) sulla base della distribuzione regionale degli SMR.

Tabella 5. Morbosità (ricoveri ospedalieri) per causa ICD IX 335. SMR e/o BR statisticamente significativi

cod. comune	comune	sesto	attesi	osservati	SMR (ic)	BR SMR (ic)	n. cluster
41025	Mercatello sul Metauro	M	0,33	4	1223 (333-3130)	188 (64-396)	
41025	Mercatello sul Metauro	M+F	0,55	4	731 (199-1872)	119 (47-244)	
41058	Sant'Ippolito	M	0,30	3	996 (205-2912)	134 (77-215)	
41058	Sant'Ippolito	M+F	0,48	3	620 (128-1813)	106 (59-175)	
42011	Castelleone di Suasa	F	0,23	2	862 (104-3115)	114 (59-227)	
42045	Senigallia	F	6,02	12	199 (103-348)	125 (80-209)	
42045	Senigallia	M+F	14,61	25	171 (111-253)	114 (86-164)	
43015	Corridonia	M	2,62	7	267 (108-551)	105 (82-151)	
43021	Gualdo	F	0,15	2	1364 (165-4926)	126 (67-260)	
43044	Recanati	M	3,92	10	255 (122-469)	107 (83-158)	
43044	Recanati	M+F	6,57	13	198 (105-339)	111 (83-162)	1
44004	Amandola	F	0,59	3	512 (106-1496)	128 (72-253)	
44007	Ascoli Piceno	M	10,44	18	172 (102-273)	108 (85-154)	

ARPAM

Agenzia Regionale per la Protezione Ambientale delle Marche

Dipartimento di Ancona – Servizio Epidemiologia Ambientale

44019	Fermo	F	4,92	11	224 (112-400)	135 (88-227)	1
44025	Lapedona	M	0,24	4	1635 (446-4187)	106 (81-157)	
44025	Lapedona	M+F	0,40	4	1011 (275-2589)	117 (80-187)	1
44067	Santa Vittoria in Matenano	M+F	0,52	3	576 (119-1683)	112 (77-172)	

Le immagini seguenti rappresentano graficamente i risultati ottenuti dalle analisi di morbosità.

MORBOSITA' (SDO) NELLA REGIONE MARCHE ANNI 1996 – 2002

Figura 9. Morbosità – SMR e BR SMR – Malattie delle cellule delle corna anteriori (ICD IX 335.) per genere.

RAPPORTO STANDARDIZZATO DI MORTALITA' (SMR)

STIMATORI BAYESIANI DELL'SMR (BR)

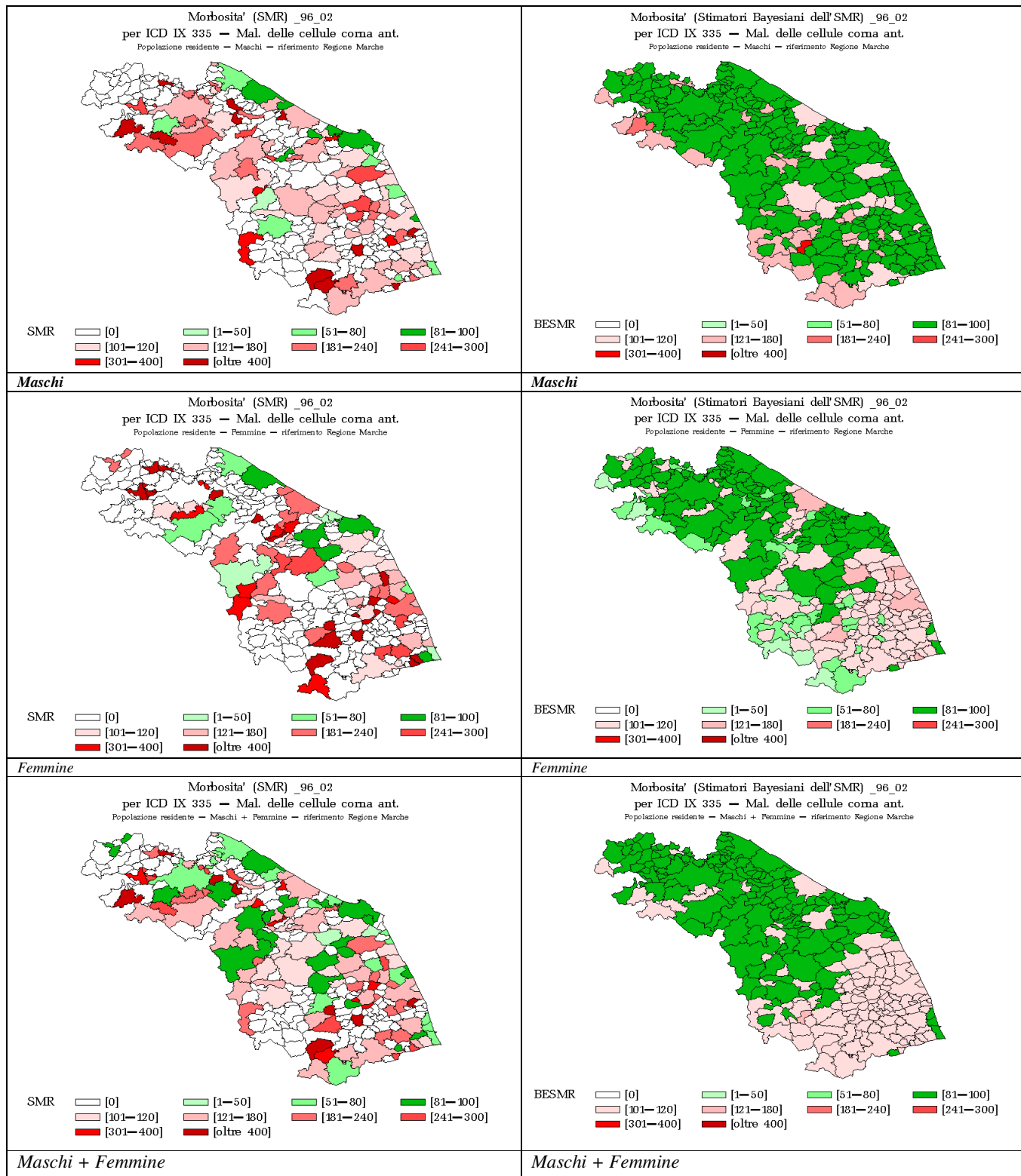


Figura 10. Morbosità – Eccessi e difetti significativi

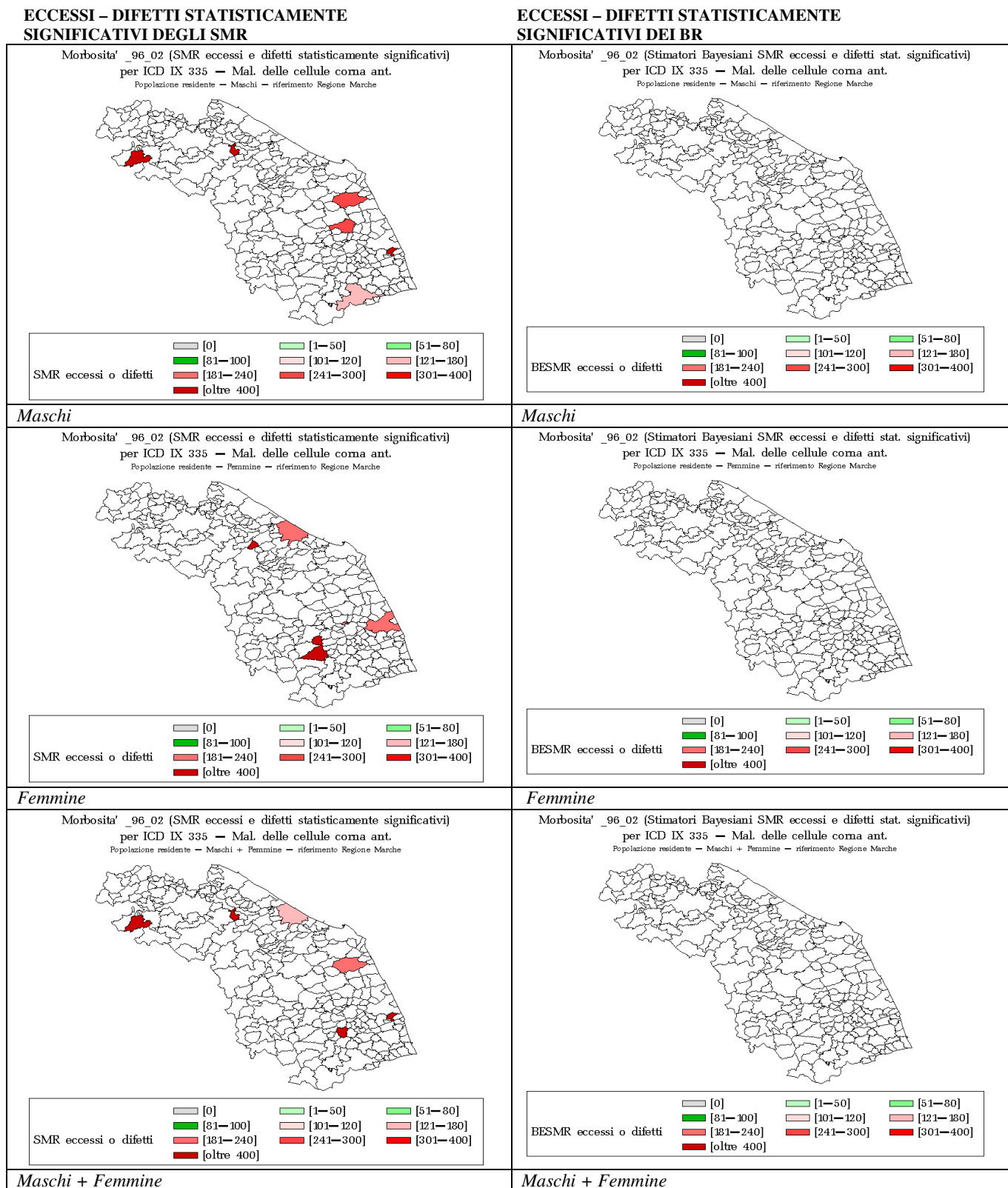
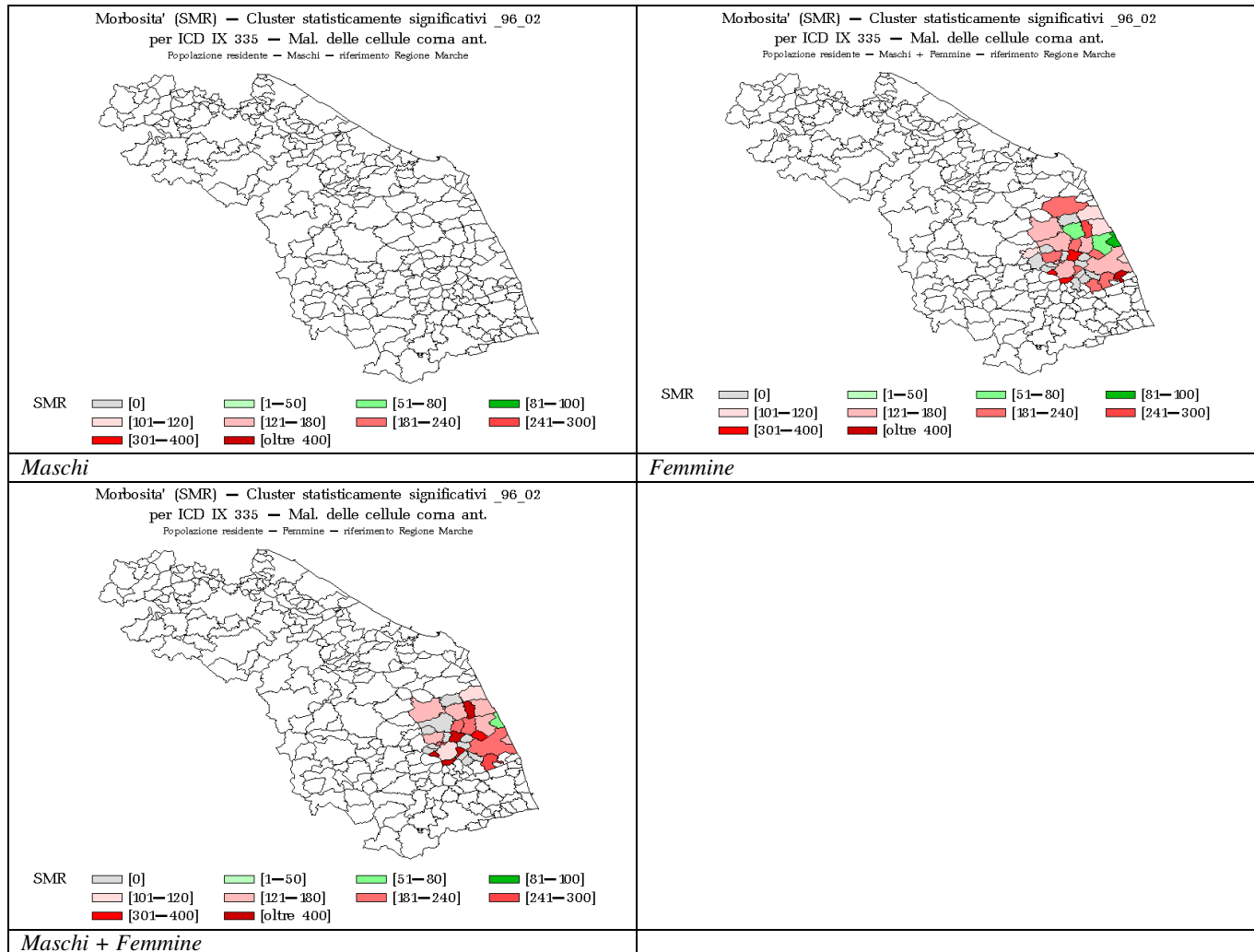


Figura 11. Morbosità - Cluster spaziali statisticamente significativi

CLUSTER STATISTICAMENTE SIGNIFICATIVI



Al contrario di quanto si è evidenziato nell'analisi dei dati di mortalità (periodo 1995-1999) si riscontrano pochi eccessi degli SMR statisticamente significativi, distribuiti irregolarmente sul territorio regionale e non confermati dal liscio ottenuto con i Bayesiani.

E' comunque molto interessante osservare che ad una indagine più approfondita si evidenzia un cluster spaziale nel territorio a confine tra la provincia di Macerata e Ascoli Piceno. Tale cluster è a carico del solo sesso femminile.

Nella tabella seguente sono riportati i comuni appartenenti al cluster con i rispettivi SMR. Il cluster è risultato significativo, con le tecniche descritte nella sezione materiali e metodi, con un $p = 0,019$ e log likelihood ratio = 8,37 (significativo al 95% se $> 7,67$) e un $p = 0,041$ e log likelihood ratio = 7,80 (significativo al 95% se $> 7,57$) per le diagnosi 335 e 3352 rispettivamente.

Tabella 6. Comuni appartenenti al cluster di ricoveri femminili per ICD IX 335

cod. comune	comune	attesi	osservati	SMR
43013	Civitanova Marche	5,11	9	176,15
43015	Corridonia	1,68	0	0,00
43023	Macerata	6,10	11	180,47
43025	Mogliano	0,68	1	147,78
43028	Montecosaro	0,63	3	473,03
43030	Monte Lupone	0,43	0	0,00
43031	Monte San Giusto	0,94	2	213,68
43033	Morrovalle	1,14	2	174,93
43036	Petriolo	0,27	0	0,00
43043	Potenza Picena	1,87	2	106,79
44008	Belmonte Piceno	0,10	1	965,96
44019	Fermo	4,92	11	223,60
44022	Francavilla d'Ete	0,13	0	0,00
44024	Grottazzolina	0,43	0	0,00
44026	Magliano di Tenna	0,17	1	580,84
44028	Massa Fermana	0,14	0	0,00
44033	Montappone	0,25	0	0,00
44039	Monte Giberto	0,13	0	0,00
44040	Montegiorgio	0,95	1	105,30
44041	Montegranaro	1,58	3	189,85
44047	Monterubbiano	0,36	1	278,27
44048	Monte San Pietrangeli	0,34	2	580,21
44049	Monte Urano	0,98	3	305,64
44051	Monte Vidon Corrado	0,13	1	796,19
44059	Ponzano di Fermo	0,19	0	0,00
44060	Porto San Giorgio	2,29	3	131,26
44061	Porto Sant'Elpidio	2,80	2	71,46
44062	Rapagnano	0,25	0	0,00
44068	Sant'Elpidio a mare	1,97	3	152,27
44072	Torre San Patrizio	0,29	0	0,00

Per questo evento sanitario (ricoveri ospedalieri) è stato evidenziato un'aggregazione dei casi in riferimento al tempo nel periodo 1/1/2000 – 31/12/2001; questo periodo non è incluso, per mancanza dei relativi dati, nello studio sulla mortalità.

Si è ritenuto di dover verificare se il cluster fosse dovuto ad un fenomeno di confondimento quale un artificioso eccesso di ricoveri per presenza nell'area di istituti con caratteristiche specialistiche particolari o per l'uso eccessivo ed improprio del codice diagnostico.

Il primo caso si riscontra frequentemente in caso di patologie lievi che non richiedono necessariamente il ricovero che invece viene effettuato per condizioni locali favorevoli (comodità e disponibilità dell'istituto di cura, insufficiente assistenza sanitaria domiciliare, eccesso di offerta prestazionale).

Nel caso in esame, data la gravità della patologia, il ricovero è difficilmente evitabile mentre è utile verificare l'uso improprio del codice 335 da parte degli ospedali dell'area. Si riporta nella tabella seguente la frequenza dei ricoveri nei principali istituti di cura regionali per la causa ICD IX 335.

Tabella 7. Ricoveri ospedalieri per causa ICD IX 335 per principali istituti di cura (in verde gli istituti afferenti all'area cluster)

ISTITUTO DI CURA	n. RICOVERI	%
Ospedale Santa Croce Fano	11	2,24
Ospedale Civile Urbino	7	1,42
Ospedali riuniti di Jesi	22	4,47
Ospedale civile di Senigallia	23	4,67
Ospedale generale prov. Macerata	35	7,11
Ospedale di Civitanova Marche	6	1,22
Ospedale gen. Prov. Ascoli Piceno	29	5,89
Ospedale di S.Benedetto del Tronto	21	4,27
Az. Ospedaliera S. Salvatore Pesaro	25	5,08
Az. Ospedaliera Salesi Ancona	10	2,03
Az. Ospedaliera Umberto I – Torrette Ancona	120	24,39
Ist. Naz. Ricovero Cura Anziani Ancona	34	6,91
Ist. Naz. Ricovero Cura Anziani Fermo	15	3,05

I ricoveri nei principali ospedali dell'area cluster (aventi reparti di neurologia) rappresentano il 21,54% del totale dei ricoveri regionali contro una popolazione residente nelle due province pari al 46,02% della popolazione regionale. E' pertanto difficile attribuire l'aggregato di casi ad una anomalia di ricovero o diagnosi attribuibile agli ospedali della zona.

Per verificare infine se la residenza nei comuni del cluster potesse essere realmente associata ad un rischio maggiore per il sesso femminile di ammalare si è effettuato uno studio caso controllo con la tecnica di Mantel-Haenszel con i seguenti dati ricavati dall'analisi epidemiologica:

Tabella 8. Studio caso controllo sui ricoveri femminili periodo 1996-2002

	RESIDENTI NEI COMUNI DEL CLUSTER	RESIDENTI NEGLI ALTRI COMUNI	Totali
RICOVERI PER ICD IX 335	36	61	97
RICOVERI PER ICD IX 800-999	3324	17674	20998
Totali	3360	17735	21095

Sono stati valutati nello studio i ricoveri ospedalieri femminili per le cause ICD IX 335 e ICD IX 800-999 presso gli ospedali generali provinciali, il regionale Umberto I –Torrette e l'I.N.R.C.A. di Ancona nell'intero periodo di studio.

Lo studio controllato per l'età ha dato un odd-ratio di **3,18** con un intervallo di confidenza al 95% di **2,10 – 4,82** confermando quindi la presenza di un rischio tre volte superiore di ammalare di malattie delle cellule delle corna anteriori nelle residenti nei comuni dell'area cluster nei confronti delle pazienti residenti in comuni esterni all'area cluster ricoverate per le cause ICD IX 800-999.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Il tasso grezzo medio annuo di mortalità per Malattie del neurone motore nel periodo considerato ('95-'99) è stato nella regione Marche pari a 2,68 per 100.000 abitanti, in linea con i tassi riportati nella letteratura internazionale.

Meno precisi possono essere i dati sui ricoveri ospedalieri in quanto non si ha la certezza che i casi siano riferiti al solo primo ricovero sia per possibili errori di trascrizione dei dati anagrafici nelle schede di dimissione ospedaliera che per l'imprecisione della diagnosi (le due chiavi usate per l'esclusione dei ricoveri duplicati).

ARPAM

Agenzia Regionale per la Protezione Ambientale delle Marche

Dipartimento di Ancona – Servizio Epidemiologia Ambientale

Con i limiti suddetti i tassi grezzi medi annui dei ricoveri ospedalieri sono risultati pari a 4,79 (4,37-5,21 IC 95%) e 4,21 (3,82-4,61 IC 95%) per 100.000 abitanti per le malattie delle cellule delle corna anteriori e le malattie del neurone motore rispettivamente. Nell'anno 2001 si è raggiunto il massimo picco con tassi grezzi annuali per i due gruppi di malattie di 6,20 e 5,66.

A causa del numero ridotto di anni considerati è difficile definire con precisione statistica il trend temporale dell'incidenza delle malattie in studio.

Si deve considerare l'utilizzo di dati su due eventi sanitari diversi (ricovero ospedaliero e decesso), la parziale asincronia dei periodi considerati per i due eventi e la latenza esistente tra il ricovero ospedaliero (1^a diagnosi ?) ed il successivo decesso.

Per quanto riguarda i ricoveri ospedalieri si è verificato un leggero aumento di incidenza a carico dei due sessi negli anni 2000 e 2001 che pare ridimensionarsi nell'anno 2002. L'incidenza del 1996 può essere sopravvalutata dalla mancanza di selezione dei ricoveri successivi al primo verificatosi negli anni precedenti il '96.

Sarà interessante verificare se questa tendenza si conferma nei prossimi anni.

E' comunque da attendersi un incremento della mortalità per queste patologie nel breve periodo ed un incremento delle necessità assistenziali.

Dal presente studio e con i dati disponibili risulta difficile sostenere ipotesi causali.

Questo tipo di indagine per avere un valore più che meramente descrittivo necessita della indispensabile collaborazione ed integrazione con i servizi del S.S.N. e con gli altri servizi dell'ARPAM.

La collaborazione con detti servizi potrà fornire le informazioni sanitarie ed ambientali ed il supporto per la valutazione delle esposizioni e della suscettibilità delle popolazioni interessate. In questa condizione sarà possibile programmare **indagini di epidemiologia analitica** al fine di ottenere maggiori conoscenze in campo etiologico e quindi preventivo.

A nostro avviso è particolarmente interessante verificare se nei comuni dell'area Jesina vi siano state particolari esposizioni ambientali a sostanze chimiche pericolose sia di origine industriale che agricola. In particolare è stata chiamata in causa nella genesi della malattia la neurotossicità dei fitofarmaci organofosforici che presentano alcune analogie con i gas nervini sospettati di essere una causa di SLA nei reduci della guerra del golfo.

Nel caso della morbosità la presenza del cluster riferito unicamente al sesso femminile tra le province Macerata ed Ascoli Piceno porta ad escludere esposizioni propriamente ambientali, in quanto queste avrebbero interessato indistintamente i due sessi (l'SLA ha un maggiore incidenza nel sesso maschile).

Si rafforzano invece le ipotesi di cause occupazionali in una zona dove la popolazione femminile è stata intensamente occupata nella lavorazione del pellame a domicilio con l'utilizzo di collanti e solventi neurotossici.

INDICE DELLE TABELLE E DELLE FIGURE

Tabella 1. Distribuzione temporale per sesso dei decessi per Malattia del motoneurone	7
Tabella 2. Mortalità per causa ICD IX 335. SMR e/o BR statisticamente significativi.....	9
Tabella 3. Distribuzione temporale per sesso dei ricoveri per Malattia delle cellule delle corna anteriori (ICD IX 335.)13	
Tabella 4. Distribuzione temporale per sesso dei ricoveri per Malattia dei neuroni motori (ICD IX 335.2).....	13
Tabella 5. Morbosità (ricoveri ospedalieri) per causa ICD IX 335. SMR e/o BR statisticamente significativi.....	15
Tabella 6. Comuni appartenenti al cluster di ricoveri femminili per ICD IX 335	20
Tabella 7. Ricoveri ospedalieri per causa ICD IX 335 per principali istituti di cura (in verde gli istituti afferenti all'area cluster)	21
Tabella 8. Studio caso controllo sui ricoveri femminili periodo 1996-2002.....	21
Figura 1. Distribuzione temporale per sesso dei decessi per Malattia del neurone motore	7
Figura 2. Distribuzione per sesso e classe d'età dei decessi per Malattia del neurone motore.....	8
Figura 3. Mortalità – SMR e BR SMR – Malattie delle cellule delle corna anteriori (ICD IX 335.) per genere.....	10
Figura 4. Mortalità – Eccessi e difetti statisticamente significativi	11
Figura 5. Mortalità - Cluster spaziali statisticamente significativi.....	12
Figura 6. Distribuzione temporale per sesso dei ricoveri per causa ICD IX 335.....	14
Figura 7. Distribuzione temporale per sesso dei ricoveri per causa ICD IX 335.2.....	14
Figura 8. Distribuzione per sesso e classe d'età dei decessi per Malattia del neurone motore.....	15
Figura 9. Morbosità – SMR e BR SMR – Malattie delle cellule delle corna anteriori (ICD IX 335.) per genere.	17
Figura 10. Morbosità – Eccessi e difetti significativi	18
Figura 11. Morbosità - Cluster spaziali statisticamente significativi	19