



Dipartimento di Ancona – Servizio Epidemiologia Ambientale

Via C. Colombo, 106 - 60127 Ancona

Tel. 0712132750 - Fax 0712132731

e-mail: Epidemiologia.AmbientaleAN@ambiente.marche.it

ANALISI SPAZIALE DEI *CLUSTER* DI SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA (SLA). REGIONE MARCHE, 1995-2003

Aggiornamento 2006

Guizzardardi Marco, Baldini Marco, Mariottini Mauro

Servizio Epidemiologia Ambientale, Agenzia Regionale Protezione Ambiente Marche

Dipartimento di Ancona

Introduzione

La Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA) è una malattia neurodegenerativa, rapidamente progressiva.

L'eziologia è ancora scarsamente conosciuta; proseguono gli studi su fattori genetici¹, ambientali²⁻⁴ (piombo, pesticidi, diserbanti, solventi, doping, eccesso di manganese o difetto di magnesio, ecc.) e sociali⁵ come cause determinanti o favorevoli allo sviluppo della patologia.

Questa indagine epidemiologico-descrittiva costituisce un aggiornamento di una precedente indagine fatta dal Servizio che, attraverso opportune metodiche di clustering, si è proposta di valutare la frequenza della patologia e la sua localizzazione spaziale nel territorio regionale.

Materiali e metodi

Per una trattazione completa della sezione "materiali e metodi" si rimanda allo studio: "[Epidemiologia delle patologie del neurone motore nella regione Marche](#)" ed all'Atlante di Epidemiologia Ambientale (3° ed.) prodotto da questo Servizio.

Le basi di dati utilizzate sono state: la popolazione residente nella regione Marche (1995-2003; fonte: Istat), l'archivio delle cause di morte (1995-2001; fonte: Istat) e le schede di dimissione ospedaliera (SDO) (1996-2003; fonte: Agenzia Regionale Sanitaria). Sono state considerate le patologie raccolte nella macrovoce "malattie delle cellule delle corna anteriori" riferita al codice ICD-IX 335. In seguito, sono stati inclusi nell'analisi solo i ricoveri dei residenti in comuni marchigiani e solo il primo ricovero dello stesso assistito per la stessa causa.

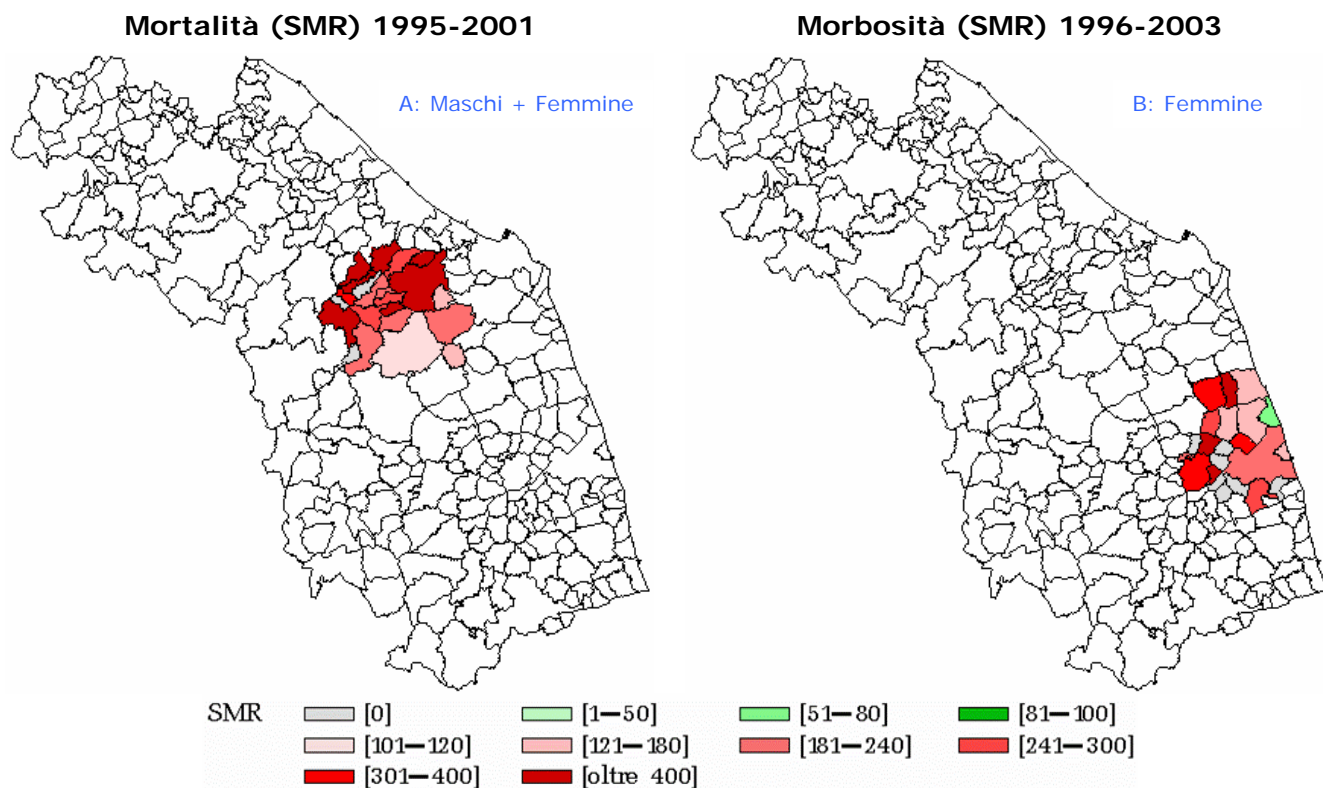
E' stata eseguita una ricerca dei cluster spaziali, successivamente rappresentati in mappe tematiche, per testare l'ipotesi nulla di indipendenza tra la frequenza della malattia e la sua localizzazione spaziale. Infine, per i comuni appartenenti ai cluster statisticamente significativi, sono stati calcolati i rapporti standardizzati di mortalità e morbosità (SMR) ed i rispettivi intervalli di confidenza al 95% (IC 95%). Tutti i risultati sono stati considerati statisticamente significativi per valori di $p < 0,05$.

I software statistici utilizzati sono stati: SatScan (ver. 5.1) per la ricerca dei cluster, Mapinfo (ver. 5.0) per le rappresentazioni delle mappe tematiche e SAS (ver. 8.02) per il calcolo degli SMR.

Risultati

I cluster statisticamente significativi sono rappresentati nelle due mappe tematiche riportate nella figura 1 e si riferiscono rispettivamente al totale della popolazione (panel A) ed al sottogruppo delle femmine (panel B).

Figura 1. Cluster statisticamente significativi nella regione Marche.
ICD-IX 335 — Malattie delle corna anteriori - riferimento Regione Marche.



Gli SMR (IC 95%) riferiti ai comuni appartenenti a cluster statisticamente significativi sono riportati nelle tabelle 1 e 2. Sono stati riscontrati eccessi statisticamente significativi di mortalità (tabella 1) nei comuni di Belvedere Ostrense, SMR = 1132,0 (367,6-2641,7), e Jesi, SMR = 658,3 (487,0-870,3), ed eccessi statisticamente significativi di morbosità (tabella 2) nei comuni di Lapedona, SMR = 896,6 (244,3-2295,6), Monte San Pietrangeli, SMR = 410,0 (111,7-1049,8) e Monte Urano, SMR = 249,6 (100,3-514,2).

Dipartimento di Ancona – Servizio Epidemiologia Ambientale

Tabella 1. Rapporti standardizzati di mortalità (IC 95%) riferiti al codice ICD-IX 335 ed ai comuni appartenenti al cluster statisticamente significativo con SMR > 100.

COMUNE	SMR	IC (95%)	
BELVEDERE OSTRENSE	1132,0	367,6	2641,7
CASTELBELLINO	195,9	5,0	1091,4
CUPRAMONTANA	296,4	61,1	866,3
FILOTTRANO	196,7	40,6	575,0
JESI	658,3	487,0	870,3
MAIOLATI SPONTINI	212,8	25,8	768,9
MONSANO	501,1	60,7	1810,0
MONTECAROTTO	452,1	54,8	1633,3
MONTE ROBERTO	266,5	6,7	1484,7
POGGIO SAN MARCELLO	556,9	14,1	3102,8
ROSORA	320,5	8,1	1785,6
SAN MARCELLO	297,9	7,5	1660,0
SAN PAOLO DI JESI	584,0	14,8	3253,7
SANTA MARIA NUOVA	153,8	3,9	856,9
SERRA SAN QUIRICO	482,4	99,5	1409,8
STAFFOLO	232,9	5,9	1297,4
APIRO	193,3	4,9	1076,8
APPIGNANO	150,8	3,8	840,2
CINGOLI	104,9	12,7	379,0

Tabella 2. Rapporti standardizzati di morbosità (IC 95%) riferiti al codice ICD-IX 335 ed ai comuni appartenenti al cluster statisticamente significativo con SMR > 100.

COMUNE	SMR	IC (95%)	
CIVITANOVA MARCHE	126,9	75,2	200,5
CORRIDONIA	188,1	86,0	357,1
MOGLIANO	210,1	57,2	537,9
MONTECOSARO	221,2	60,3	566,3
MONTE SAN GIUSTO	227,8	83,6	495,8
MORROVALLE	123,1	33,6	315,3
BELMONTE PICENO	349,3	8,8	1946,4
FERMO	144,4	88,2	223,1
FRANCAVILLA D'ETE	267,6	6,8	1490,8
LAPEDONA	896,6	244,3	2295,6
MAGLIANO DI TENNA	209,1	5,3	1165,2
MONTEGIORGIO	225,6	82,8	491,1
MONTEGRANARO	153,6	61,7	316,4
MONTERUBBIANO	198,6	24,1	717,4
MONTE SAN PIETRANGELI	410,0	111,7	1049,8
MONTE URANO	249,6	100,3	514,2
PETRITOLI	185,7	22,5	670,8
PORTO SAN GIORGIO	145,1	66,3	275,4
PORTO SANT'ELPIDIO	101,1	43,7	199,3

Discussione e conclusioni

In sostanza si confermano i risultati ottenenti con il primo studio che ha utilizzato i dati di mortalità '95-'99 e di morbosità '96-02. I due cluster evidenziati nel primo studio si ritrovano con estensione leggermente diversa anche nel presente aggiornamento.

Anche questo studio, puramente descrittivo, non verifica associazioni causali, ma, attraverso i risultati ottenuti, evidenzia situazioni di particolare interesse.

Secondo gli ultimi orientamenti della letteratura internazionale, infatti, tra i fattori di rischio chiamati in causa per la genesi della patologia figurano anche i composti organofosforici e i solventi organici, rispettivamente utilizzati in agricoltura e nell'industria conciaria e calzaturiera. La presenza di cluster di mortalità e morbosità in aree particolarmente dedite a tali attività meriterebbe quindi ulteriori approfondimenti. In riferimento al cluster di morbosità collocato al confine tra le province di Macerata e Fermo è di particolare interesse il risultato di uno studio¹ pubblicato su Neurology nel 1999 in cui gli autori descrivono un cluster di pazienti con SLA in tre famiglie dell'area. Le tre famiglie solo parzialmente imparentate tra loro furono studiate per 6 generazioni con il riscontro di 28 casi di SLA. La malattia si era manifestata nei soggetti in modo simile (partenza dagli arti inferiori, progressione ascendente e coinvolgimento predominante dei neuroni motori inferiori). Nelle ultime due generazioni la comparsa della sintomatologia era stata più precoce. Tutti i casi familiari e 6 casi sporadici, sempre rilevati nella zona, presentavano una

Dipartimento di Ancona – Servizio Epidemiologia Ambientale

mutazione genetica eterozigotica puntiforme L84F “missense” (sostituzione di una base nel DNA con un’altra che comunque viene riconosciuta nella lettura del DNA dando luogo alla formazione di un polipeptide diverso da quello originale per un aminoacido) nell’esone 4 del gene SOD1. La proteina SDO1 e l’attività dell’enzima, nonostante la mutazione, non erano significativamente diminuite. In letteratura sono stati descritti altri casi di SLA sporadica o familiare associate a mutazioni del gene SDO1 anche in loci diversi.

Gli autori concludono ipotizzando per i tutti casi familiari un antenato comune portatore di mutazione L84F e la responsabilità della mutazione nella genesi della malattia quale fattore ereditario autosomico dominante ad alta penetrazione. Molti di questi pazienti con anomalie genetiche, specie delle ultime due generazioni, avevano lavorato nella manifattura calzaturiera per cui non può essere esclusa una maggiore suscettibilità di questi o almeno l’anticipazione della sintomatologia per gli effetti tossici legati alle esposizioni a contaminanti professionali o ambientali neurotossici.

Come detto si ritiene pertanto giustificata la programmazione di indagini più approfondite che valutino le esposizioni ambientali ed occupazionali, pregresse ed attuali, e stimino il rischio di sviluppare la patologia per le popolazioni delle due aree.

Insieme alla necessità dell’acquisizione di maggiori informazioni sull’eziopatogenesi della malattia, sulla pressione ambientale e sulla suscettibilità genetica dei gruppi di popolazione dell’area da cui provengono i malati è indispensabile progettare ed avviare un sistema di sorveglianza ambientale-sanitaria che coinvolga sia i servizi sanitari locali che i servizi ambientali.

Bibliografia

- ¹ Ceroni M, Malaspina A, Poloni TE, Alimenti D, Rognoni F, Habgood J, Imbesi F, Antonelli P, Alfonsi E, Curti D, deBelloroche J. Clustering of ALS patients in central Italy due to the occurrence of the L84F SOD1 gene mutation. *Neurology*. 53(5):1064-71, 1999.
- ² McGuire V, Longstreth WT, Jr., Nelson LM, et al. Occupational exposures and amyotrophic lateral sclerosis. A population-based case-control study. *American Journal of Epidemiology* 1997;145:1076-88.
- ³ Gunnarsson LG, Lygner PE, Veiga-Cabo J, de Pedro-Cuesta J. An epidemic-like cluster of motor neuron disease in a Swedish county during the period 1973-1984. *Neuroepidemiology* 1996;15:142-52.
- ⁴ Hawkes CH, Cavanagh JB, Fox AJ. Motoneuron disease: a disorder secondary to solvent exposure? *Lancet* 1989;1:73-6.
- ⁵ Chiò A, Benzi G, Dossena M, Mutani R, Mora G. Severely increased risk of amyotrophic lateral sclerosis among Italian professional football players. *Brain* 2005; 128(3): 472-476.