

Incremento della mortalità per malattia del motoneurone in Italia negli anni 1980-1999

Increase in mortality for motor neuron disease in Italy, 1980-1999

Pierluigi Altavista,¹ Stefano Belli,² Alessandra Binazzi,¹ Pietro Comba,² Marina Mastrantonio,¹ Raffaella Uccelli,¹ Nicola Vanacore³

¹ Sezione di tossicologia e scienze biomediche, ENEA (Casaccia), Roma

² Dipartimento ambiente e connessa prevenzione primaria, Istituto superiore di sanità, Roma

³ Centro nazionale di epidemiologia, Sorveglianza e promozione della salute, Istituto superiore di sanità, Roma

Corrispondenza: Nicola Vanacore, Istituto superiore di sanità, Centro nazionale di epidemiologia, sorveglianza e promozione della salute, via Giano della Bella 34, 00161 Roma; tel. 06 49904243; fax 06 49904248; e-mail: vanacore@iss.it

Cosa si sapeva già

■ La sclerosi laterale amiotrofica è la principale patologia inclusa nel gruppo definito come malattia del motoneurone. I tassi di mortalità rappresentano il principale indice epidemiologico per monitorare la diffusione di questa patologia nella popolazione generale.

In Italia i tassi di mortalità per malattia del motoneurone erano stati raccolti a livello nazionale fino al 1987. I dati documentavano un incremento del 60% nelle donne e del 24% negli uomini nel periodo 1958-87. Il rapporto maschi/femmine era pari a 1,38.

Cosa si aggiunge di nuovo

■ La descrizione dei tassi di mortalità per malattia del motoneurone è stata estesa fino al 1999 sia a livello nazionale sia per tre grandi aree (Nord, Centro, Sud). I dati mostrano un incremento del 39,3% negli uomini e del 78,2% nelle donne nel periodo 1995-99 rispetto al 1980-84. Il rapporto maschi/femmine si riduce nei 4 periodi considerati (1980-84, 1985-89, 1990-94, 1995-99) da 1,44 a 1,12. L'incremento della patologia può essere probabilmente attribuito sia a un miglioramento nell'accuratezza dei certificati di morte sia a una modificazione dei fattori di rischio associati all'insorgenza della patologia.

Riassunto

Obiettivo: descrivere l'andamento del tasso di mortalità per malattia del motoneurone (MNM) in Italia sia a livello nazionale sia nelle tre grandi aree geografiche (Nord, Centro e Sud).

Disegno: i decessi per MNM sono codificati secondo l'ICD (IX revisione) con il codice 335.2. E' stata analizzata la mortalità per MNM in Italia nel periodo 1980-99. I tassi di mortalità sono stati standardizzati con metodo diretto sulla popolazione italiana del 1991. I dati sono di fonte ISTAT, resi disponibili dalla Banca dati epidemiologica dell'ENEA.

Outcome principali: sono stati elaborati i tassi di mortalità (standardizzati per età) per 4 quinquenni (1980-84, 1985-89, 1990-94, 1995-99) a livello nazionale e per tre aree geografiche (Nord, Centro e Sud), separatamente per i due sessi. Sono stati inoltre calcolati i tassi specifici per classe di età relativi a due decenni (1980-89 e 1990-99).

Risultati: nell'intero periodo 1980-99 si osserva in Italia un tasso standardizzato per età pari a 1,35 (x 100.000) negli uo-

mini e a 1,10 casi (x 100.000) nelle donne. Negli anni 1995-99 i tassi incrementano del 39,3% negli uomini e del 78,2% nelle donne rispetto a quelli osservati negli anni 1980-84 (1,56 vs 1,12 decessi per 100.000 abitanti per i maschi e 1,39 vs 0,78 decessi per 100.000 abitanti per le donne negli anni 1995-99 vs 1980-84). Nelle tre grandi aree geografiche (Nord, Centro e Sud Italia) tale incremento è del 37,6%, 29,7% e 57% nei maschi e del 73%, 63,1% e 114,3% nelle donne.

Conclusione: l'incremento osservato può essere probabilmente attribuito a una combinazione di fattori quali una maggiore sopravvivenza della popolazione (il picco della malattia si raggiunge nella fascia 70-74 anni), una migliore accuratezza dei certificati di morte, l'adozione di nuovi criteri clinici, una maggiore diffusione dei fattori di rischio ambientali (metalli, solventi, pesticidi, campi elettromagnetici) e infine possibili cambiamenti nello stile di vita (fumo, dieta, sport professionistico). (*Epidemiol Prev* 2006; 30(2): 108-113)

Parole chiave: malattia del motoneurone, tassi di mortalità, sclerosi laterale amiotrofica

Abstract

Objective: to describe the mortality rates for motor neuron disease (MND) in Italy both at national level and at three large geographical sub-areas (Northern, Central, Southern Italy).

Design: deaths for MND are coded accordingly to ICD (IX revision) with 335.2 code. Mortality for MND is analysed for the period 1980-99. Mortality rates are age-standardized on the structure of the 1991 Italian population. Mortality data are de-

rived from the National Institute for Statistics (ISTAT) and are made available by the Epidemiological Database of the Italian National Agency for New Technologies, Energy and the Environment (ENEA).

Main outcome measures: age adjusted mortality rates for MND are calculated for 5-year periods (1980-84, 1985-89, 1990-94, 1995-99) at both national level and three geographical sub-areas (north, center and south); sex and age specific mortality ra-

tes are also reported for two decades (1980-89 and 1990-99). **Results:** during 1980-99 the annual age-standardized mortality rate in Italy was 1.35 x 100000 in males and 1.10 (x 100000) in females. In the period 1995-99 the mortality rates increased by 39.3% in males and 78.2% in females at national level when compared to 1980-84 rates (1.56 vs 1.12 deaths per 100000 for males and 1.39 vs 0.78 per 100000 for females in 1980-84 and 1995-99, respectively). In the three large geographical sub-areas such increases were 37.6%, 29.7% and 57% in males and 73%, 63.1% and 114.3% in females, respectively.

Conclusion: the increase reported in this study is probably due to a mix of different factors as population ageing (age-specific rates reach a peak in the age class 70-74 years), better accuracy of death certificates, adoption of new clinical criteria and at last a wide spread of environmental risk factors (metals, solvents, pesticides, electromagnetic fields) and modification of life style (smoking, diet, professional sport). (Epidemiol Prev 2006; 30(2): 108-113)

Keywords: motor neuron disease, mortality rates, amyotrophic lateral sclerosis

Introduzione

La malattia del motoneurone (MNM) comprende per l'80-90% la sclerosi laterale amiotrofica (SLA) e in misura minore l'atrofia muscolare progressiva, la paralisi bulbare progressiva e la forma mista (10-20%).¹ La SLA è una patologia degenerativa del sistema nervoso con una incidenza annuale osservata nel periodo 1954-87, nella maggior parte dei paesi occidentali, compresa tra 0,6 (Italia) e 1,5 casi (Svezia) per 100.000 abitanti.¹ La durata media della malattia è di circa 3 anni anche se si osservano, soprattutto nelle fasce d'età più avanzata, casi con una durata della malattia che talvolta raggiunge anche i 12-15 anni.¹ Il tasso di mortalità annuale per MNM, rilevato negli anni 1958-90, oscilla tra 1,51 (Italia) e 3,81 (Svezia) casi per 100.000 abitanti di età superiore ai 40 anni.¹ In uno studio condotto in Italia, con riferimento agli anni 1958-87,² viene riportato un tasso di mortalità per MNM di 0,68 casi per 100.000 abitanti; nel periodo dello studio i tassi sono incrementati del 60% nelle donne e del 24% negli uomini. Il rapporto maschi/femmine riferito era pari a 1,38. Esiste una forma familiare di SLA che riguarda circa il 5-10% dei casi; alcuni casi familiari sono legati alle mutazioni ereditarie osservate nel gene della superossido dismutasi di tipo 1 (SOD1)³ e della «alsina».⁴ La patologia nella maggior parte dei casi, familiari e sporadici, è idiopatica. Sono state formulate diverse ipotesi eziologiche soprattutto di tipo tossicologico-ambientale (metalli, solventi, pesticidi, campi elettromagnetici); tuttavia i risultati dei numerosi studi epidemiologici finora condotti non sono conclusivi. Sono stati presi in esame altri possibili fattori di rischio legati allo stile di vita (fumo, dieta, sport professionistico) e a pregressi eventi morbosi (traumi cranici), ma le evidenze sono ancora preliminari.^{1,3-6} Il presente studio descrive l'andamento della mortalità per malattia del motoneurone in Italia dal 1980 al 1999.

Materiali e metodi

I decessi per MNM sono codificati, secondo l'International Classification of Diseases and Causes of Death (IX revisione), con il codice 335.2. I dati di mortalità, di fonte ISTAT, sono stati resi disponibili dalla Banca dati epidemiologica dell'ENEA. Tutti i tassi sono x 100.000, standardizzati con metodo diretto sulla popolazione italiana del 1991. Sono stati elaborati i tassi di mortalità quinquennali (1980-84, 1985-89, 1990-94, 1995-99) a livello nazionale e per tre aree geografiche (Nord, Centro

e Sud), separatamente per i due sessi, e i tassi specifici per classi di età quinquennali relativi a due decenni (1980-89 e 1990-99), con i relativi intervalli di confidenza al 95%. Sono stati considerati diversi in modo statisticamente significativo i tassi i cui intervalli di confidenza non si sovrapponevano.

Ai dati di mortalità è stato applicato un modello di regressione di Poisson in cui il numero di decessi per MNM osservati rappresentava la variabile dipendente. Si è considerata inoltre la mortalità per l'intero periodo esaminato (1980-99) a livello regionale per uomini e donne. Tutte le elaborazioni statistiche sono state effettuate con il pacchetto STATA.

Risultati

Il tasso di mortalità per MNM standardizzato per età nell'intero periodo esaminato è 1,35 negli uomini e 1,10 nelle donne. Nel 1980-84 i corrispondenti tassi erano 1,12 e 0,78 mentre negli anni 1995-99 raggiungevano i valori di 1,56 e 1,39. Il rapporto maschi/femmine varia nei 4 quinquenni considerati passando da 1,44 nel periodo 1980-84 a 1,12 nel periodo 1995-99. In figura 1 è rappresentata la mortalità per MNM negli uomini in Italia e nelle tre aree geografiche nei 4 quinquenni considerati. Si evidenzia un tasso costantemente crescente nel tempo con un incremento globale del 39,3% se si confrontano i dati dell'ultimo quinquennio con quelli del primo. Questo aspetto è evidente anche in ciascuna delle tre aree geografiche (Nord, Centro e Sud). I tassi nel Nord e al Centro sono significativamente più elevati di quelli del Sud.

Analoghe considerazioni possono essere fatte riguardo alle donne (figura 2) che, pur mostrando tassi più bassi degli uomini, hanno un incremento globale del tasso pari al 78,2%. In questo caso gli incrementi più consistenti rispetto al periodo precedente riguardano il secondo e il quarto quinquennio. Per quanto riguarda le tre grandi aree geografiche (Nord, Centro e Sud Italia) tale incremento era del 37,6%, 29,7% e 57% nei maschi e del 73%, 63,1% e 114,3% nelle donne.

Sono riportati in appendice i dati relativi a uomini e donne per i decenni 1980-89 e 1990-99. Per quanto riguarda gli uomini e relativamente all'intero periodo 1980-99, 5 regioni del Sud (Basilicata, Calabria, Campania, Puglia, Sicilia) mostrano tassi significativamente inferiori al dato nazionale mentre 6 regioni del Centro-Nord (Friuli Venezia-Giulia, Lombardia, Marche, Toscana, Trentino-Alto Adige, Veneto) mostrano tassi più

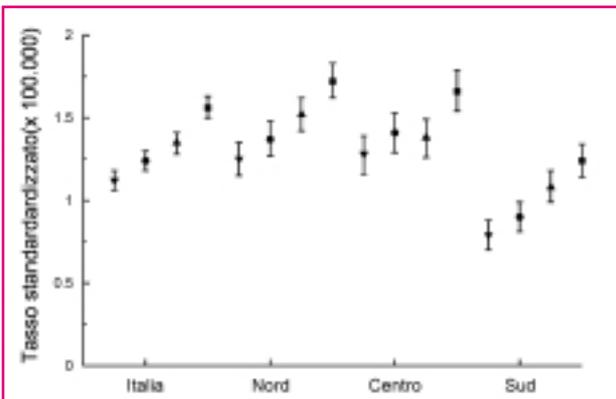


Figura 1. Mortalità per MNM per area geografica e quinquennio (▼=1980-84; ●=1985-89; ▲=1990-94; ■=1995-99). Uomini.
Figure 1. Mortality for MND for geographical sub-areas and period (▼=1980-84; ●=1985-89; ▲=1990-94; ■=1995-99). Males.

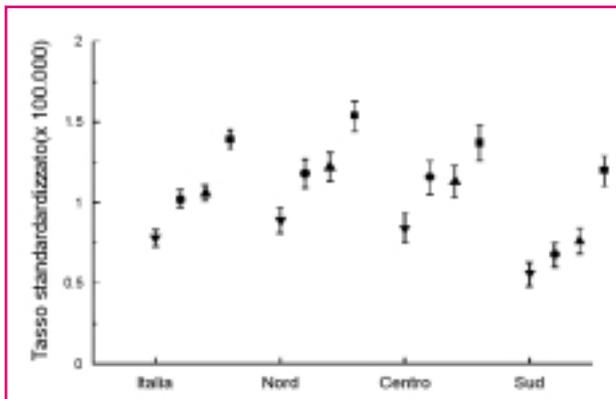


Figura 2. Mortalità per MNM per area geografica e quinquennio (▼=1980-84; ●=1985-89; ▲=1990-94; ■=1995-99). Donne.
Figure 2. Mortality for MND for geographical sub-areas and period (▼=1980-84; ●=1985-89; ▲=1990-94; ■=1995-99). Females.

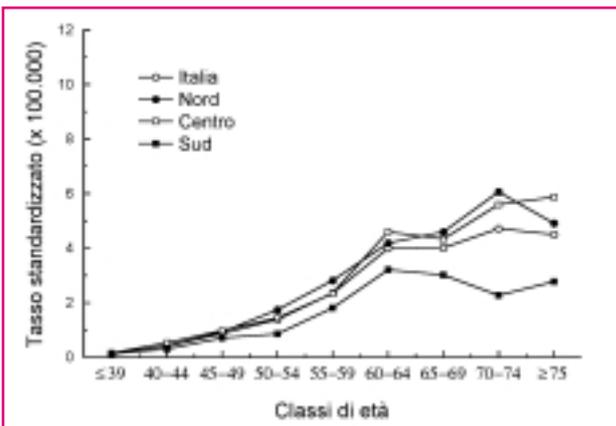


Figura 3. Mortalità per MNM per aree geografiche nel periodo 1980-89. Uomini.
Figure 3. Mortality for MND for geographical sub-areas in the 1980-89 period. Males.

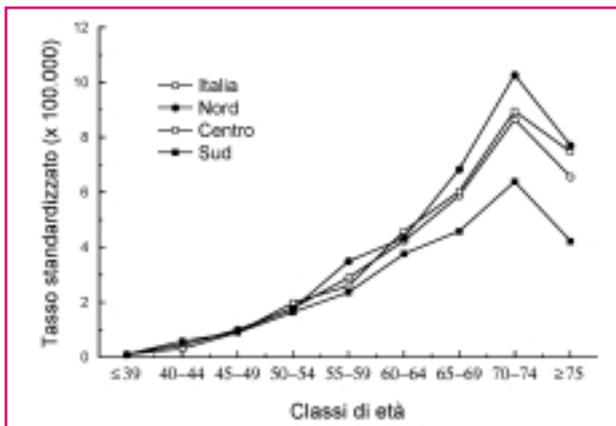


Figura 4. Mortalità per MNM per aree geografiche nel periodo 1990-99. Uomini.
Figure 4. Mortality for MND for geographical sub-areas in the 1990-99 period. Males.

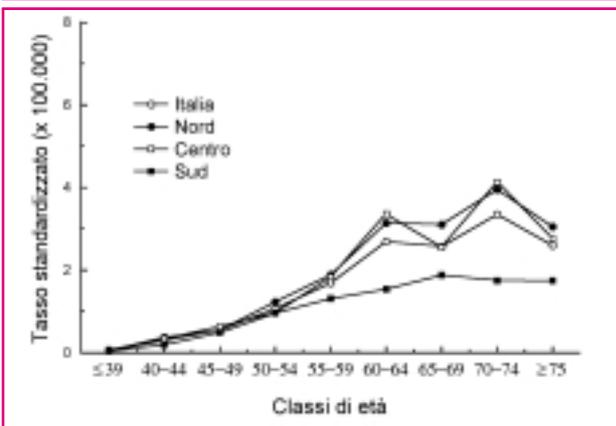


Figura 5. Mortalità per MNM per aree geografiche nel periodo 1980-89. Donne.
Figure 5. Mortality for MND for geographical sub-areas in the 1980-89 period. Females.

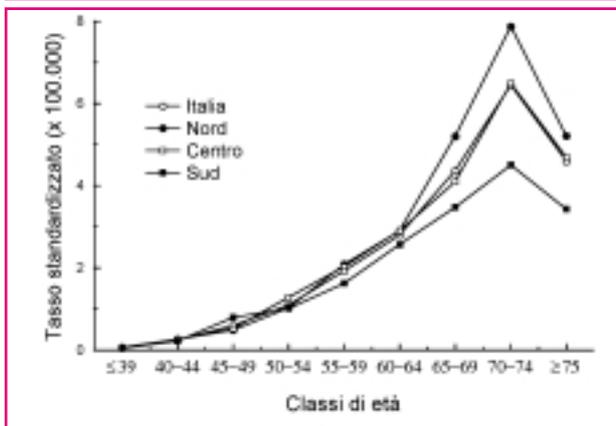


Figura 6. Mortalità per MNM per aree geografiche nel periodo 1990-99. Donne.
Figure 6. Mortality for MND for geographical sub-areas in the 1990-99 period. Females.

elevati. Analogamente, ma relativamente alle donne, 7 regioni mostrano tassi significativamente più bassi (Abruzzo, Basilicata, Calabria, Campania, Lazio, Puglia, Sicilia, Umbria) e 5 regioni tassi più elevati (Emilia-Romagna, Liguria, Lombardia, Toscana, Veneto) del tasso nazionale (dati non tabulati).

Le figure 3, 4, 5 e 6 mostrano, rispettivamente per uomini e donne, la distribuzione dei tassi osservati in funzione della classe d'età, dell'area di residenza e del decennio in studio. Negli uomini, come nelle donne, i tassi crescono con l'età fino alla classe 70-74. I tassi specifici per età sono più alti nella seconda decade (1990-99) e negli uomini.

Ai dati così strutturati è stato applicato un modello di regressione di Poisson che stima la regressione di massima verosimiglianza di una variabile dipendente in funzione di un set di variabili. Il numero di decessi per SLA osservati rappresentava la variabile dipendente, mentre sono considerate variabili predittive: il decennio di osservazione (1= 1980-89; 2= 1990-99), l'area geografica (1= Nord; 2= Centro; 3= Sud e Isole), la classe di età (1= 0-39; 2= 40-44; ...; 9= 75+), il sesso di appartenenza (1= uomini; 2= donne). Il numero di categorie, per quanto riguarda i periodi di osservazione e le classi di età, è stato fissato anche in ragione della stabilità del modello, sensibile a una estrema frammentazione dei dati. La popolazione costituiva la variabile di esposizione (*offset*).

Come riportato in tabella 1, tutte le variabili inserite nel modello sembrano avere un ruolo predittivo statisticamente significativo. In particolare, nell'Italia centrale e settentrionale, negli uomini, nelle classi di età più elevate e nel secondo decennio considerato (1990-1999) si registrano i tassi più alti (RR >1).

Discussione

Questo studio mostra un incremento dei tassi di mortalità per MNM in Italia negli anni 1995-99 rispetto al quinquennio 1980-84, sia a livello nazionale sia separatamente nel Nord, Centro e Sud. Negli uomini, i tassi incrementano del 39,3% in Italia e del 37,6%, 29,7% e 57% rispettivamente nel Nord, Centro e Sud. Nelle donne, gli analoghi incrementi sono pari al 78,2%, 73%, 63,1% e 114,3%.

Il rapporto maschi/femmine passa da 1,44 nel periodo 1980-84 a 1,12 nel periodo 1995-99. L'aumento di mortalità per MNM riportato in Italia è in accordo con i dati di letteratura rilevati in numerosi paesi.⁷⁻¹⁰ I possibili bias responsabili in parte di questo fenomeno possono essere così sintetizzati:

- una maggiore accuratezza nella compilazione dei certificati di morte determina probabilmente un maggiore allineamento tra i tassi di incidenza (elaborati sulla base delle diagnosi in cartella clinica) e i tassi di mortalità. Gli studi sull'accuratezza dei certificati di morte per MNM in Italia sembrano suggerire un gradiente Nord-Sud e un buon livello di qualità complessivamente del dato di mortalità nell'intero periodo.

Negli anni 1976-85 sono stati individuati 510 casi di SLA nella Regione Piemonte, di questi 488 (95,7%) sono stati riportati sui certificati di morte. La SLA era indicata come causa ini-

		RR	IC 95%
periodo ¹	1990-99	1,37	1,32 - 1,42
area geografica ²	Italia Centro	1,39	1,33 - 1,46
	Italia Nord	1,47	1,41 - 1,54
classe di età ³	40-44	4,02	3,47 - 4,65
	45-49	8,38	7,42 - 9,45
	50-54	14,97	13,47 - 16,64
	55-59	24,96	22,61 - 27,55
	60-64	38,42	34,93 - 42,26
	65-69	47,62	43,36 - 52,30
	70-74	64,95	59,10 - 71,38
	≥75	51,43	46,91 - 56,39
sesso ⁴	uomini	1,49	1,44 - 1,55

N. di osservazioni= 108; LR χ^2 (12)= 24412,19; P(χ^2)= 0,0000; pseudo R²= 0,9574; Log likelihood= -543,35645

¹ riferimento: decennio 1980-89 ² riferimento: Italia Sud
³ riferimento: "39 ⁴ riferimento: donne

Tabella 1. Regressione di Poisson.

Table 1. Poisson's regression.

ziale in 365 soggetti (74,8%) e tale percentuale non varia sostanzialmente nell'intero periodo.¹¹ Nei rimanenti 123 casi le cause più frequentemente riportate sui certificati di morte erano: sclerosi multipla, tumori maligni e leucemie, infarto del miocardio, insufficienza cardiaca, polmonite e insufficienza respiratoria, distrofia muscolare, paralisi progressiva.¹¹

In uno studio effettuato nella Provincia di Bologna si è consultato l'archivio della Clinica neurologica per gli anni 1986-88. Per 28 casi con diagnosi di MNM si è proceduto al linkage con i dati di mortalità codificati dall'ISTAT. Per 17 pazienti (60,7%) il certificato di morte riportava come causa iniziale la MNM, mentre per gli altri 11 venivano indicate altre patologie (emorragia cerebrale, trauma cranico, tumore della vescica, distrofia muscolare, infarto del miocardio).¹²

Presso l'archivio della Clinica neurologica di Palermo sono stati identificati 78 decessi per MNM al 31.12.1995. A un record-linkage con i dati ISTAT per 13 decessi non è stato possibile individuare il certificato di morte, per i rimanenti 65 solo in 31 (48%) la causa iniziale riportata era la MNM.¹³

In uno studio sull'accuratezza dei certificati di morte, sono stati considerati tutti i casi con diagnosi di probabile/possibile SLA osservati negli anni 1970-95 in quattro cliniche neurologiche del Nord (Milano, Monza, Pavia e Bologna) e del Sud Italia (Napoli, Sassari, Palermo e Messina).¹⁴ Su 651 pazienti identificati, 573 erano deceduti al 31.12.1996. Per 566 è stato possibile individuare il certificato di morte (411 dal Nord e 155 dal Sud Italia). La proporzione dei veri positivi mostra una differenza staticamente significativa nell'Italia del Nord rispetto a quella del Sud (66,7%, IC 95% 61,9-71,2 vs 51,6%, IC 95% 43,5-59,7%).¹⁴ Se si considerano i due periodi temporali 1970-82 e 1983-96 i dati precedenti citati per il Nord e il Sud Italia non si modificano sostanzialmente. Una minore accuratezza dei certificati di morte è correlata al maggiore intervallo di tempo tra l'inizio dei sintomi e la data del decesso.¹⁴

ARTICOLI

Queste differenze del livello di accuratezza dei certificati di morte per aree geografiche di residenza non sembrano spiegare completamente la variabilità che si rileva nei tassi di mortalità dei due decenni considerati. Infatti nel periodo 1980-89 e 1990-99 negli uomini esiste una differenza del 76% e del 63% tra l'Italia del Nord rispetto a quella del Sud; per le donne la stessa differenza è del 106% e del 73% rispettivamente negli anni 1980-89 e negli anni 1990-99. Allo stesso modo l'andamento temporale della malattia, così monitorato dal dato di mortalità, non sembra essere influenzato dal livello di accuratezza dei

certificati di morte anche se una migliore qualità dei certificati può essere responsabile dell'incremento nel tempo che si osserva nelle classi d'età più avanzate (in appendice).

■ l'adozione dei criteri clinici per la diagnosi di SLA definiti nell'El Escorial Meeting della World Federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Diseases nel 1991 e pubblicati nel 1994 potrebbe avere indotto una maggiore segnalazione dei casi migliorando soprattutto la diagnosi nelle fasce d'età più avanzate. In una recente revisione della letteratura epidemiologica sulla MNM sono stati confrontati gli studi di in-

classi di età	Uomini						Donne					
	1980-89			1990-99			1980-1989			1990-99		
	oss.	tasso	IC 95%	oss.	tasso	IC 95%	oss.	tasso	IC 95%	oss.	tasso	IC 95%
Italia												
4-39	217	0,13	0,12 - 0,15	160	0,10	0,09 - 0,12	81	0,05	0,03 - 0,06	80	0,05	0,04 - 0,07
40-44	78	0,41	0,32 - 0,50	90	0,46	0,37 - 0,56	59	0,30	0,28 - 0,38	49	0,25	0,18 - 0,32
45-49	151	0,87	0,73 - 1,01	162	0,95	0,81 - 1,10	98	0,55	0,53 - 0,66	104	0,60	0,48 - 0,71
50-54	243	1,38	1,21 - 1,56	320	1,79	1,60 - 1,99	198	1,07	1,05 - 1,22	204	1,09	0,94 - 1,24
55-59	381	2,35	2,12 - 2,59	470	2,90	2,64 - 3,16	302	1,69	1,67 - 1,88	338	1,93	1,73 - 2,14
60-64	505	4,00	3,65 - 4,35	653	4,24	3,91 - 4,56	398	2,69	2,67 - 2,96	487	2,80	2,55 - 3,05
65-69	493	4,01	3,66 - 4,37	788	5,89	5,48 - 6,30	392	2,57	2,55 - 2,82	722	4,36	4,04 - 4,67
70-74	417	4,71	4,26 - 5,17	696	8,64	8,00 - 9,28	401	3,35	3,33 - 3,68	714	6,45	5,98 - 6,93
75+	510	4,50	4,11 - 4,89	907	6,56	6,13 - 6,99	522	2,60	2,58 - 2,83	1.103	4,59	4,32 - 4,86
regioni Nord												
4-39	67	0,11	0,09 - 0,14	58	0,10	0,08 - 0,13	26	0,05	0,03 - 0,06	30	0,06	0,04 - 0,08
40-44	33	0,42	0,28 - 0,56	35	0,45	0,30 - 0,60	29	0,37	0,35 - 0,50	20	0,26	0,14 - 0,37
45-49	66	0,93	0,71 - 1,15	71	1,01	0,78 - 1,25	39	0,54	0,52 - 0,71	35	0,49	0,33 - 0,66
50-54	125	1,74	1,43 - 2,04	133	1,77	1,47 - 2,07	92	1,23	1,21 - 1,48	79	1,03	0,80 - 1,25
55-59	180	2,81	2,40 - 3,22	229	3,49	3,04 - 3,94	135	1,89	1,87 - 2,21	146	2,09	1,75 - 2,43
60-64	205	4,19	3,61 - 4,77	262	4,34	3,81 - 4,86	183	3,14	3,12 - 3,60	200	2,90	2,50 - 3,30
65-69	217	4,59	3,98 - 5,20	347	6,84	6,12 - 7,56	192	3,10	3,08 - 3,54	343	5,20	4,65 - 5,75
70-74	205	6,06	5,23 - 6,89	305	10,26	9,11 - 11,41	196	3,95	3,93 - 4,50	344	7,87	7,04 - 8,70
75+	209	4,91	4,24 - 5,58	397	7,70	6,94 - 8,45	264	3,05	3,03 - 3,42	536	5,21	4,77 - 5,65
regioni Centro												
4-39	60	0,15	0,11 - 0,19	37	0,10	0,07 - 0,13	28	0,07	0,05 - 0,10	17	0,05	0,02 - 0,07
40-44	27	0,53	0,33 - 0,72	16	0,31	0,16 - 0,46	18	0,34	0,32 - 0,50	14	0,26	0,13 - 0,40
45-49	46	0,97	0,69 - 1,26	42	0,91	0,64 - 1,19	31	0,63	0,61 - 0,86	25	0,52	0,32 - 0,73
50-54	71	1,44	1,11 - 1,78	98	1,98	1,59 - 2,37	50	0,97	0,95 - 1,24	67	1,28	0,98 - 1,59
55-59	109	2,33	1,89 - 2,77	118	2,59	2,13 - 3,06	93	1,83	1,81 - 2,20	99	2,03	1,63 - 2,44
60-64	170	4,60	3,90 - 5,29	203	4,59	3,96 - 5,23	142	3,36	3,34 - 3,92	142	2,91	2,43 - 3,39
65-69	158	4,33	3,65 - 5,01	242	6,04	5,28 - 6,80	113	2,55	2,53 - 3,02	198	4,10	3,53 - 4,67
70-74	148	5,60	4,70 - 6,50	224	8,96	7,79 - 10,14	143	4,13	4,11 - 4,81	214	6,48	5,62 - 7,35
75+	198	5,87	5,05 - 6,70	315	7,47	6,65 - 8,30	162	2,76	2,74 - 3,19	335	4,69	4,19 - 5,19
regioni Sud												
4-39	90	0,14	0,11 - 0,17	64	0,10	0,08 - 0,13	27	0,04	0,02 - 0,06	32	0,05	0,03 - 0,07
40-44	18	0,30	0,16 - 0,44	39	0,59	0,41 - 0,78	12	0,19	0,17 - 0,30	15	0,22	0,11 - 0,34
45-49	39	0,71	0,49 - 0,94	49	0,91	0,66 - 1,17	28	0,49	0,47 - 0,67	44	0,80	0,56 - 1,03
50-54	47	0,86	0,61 - 1,11	88	1,64	1,30 - 1,98	56	0,96	0,94 - 1,21	58	1,01	0,75 - 1,27
55-59	92	1,81	1,44 - 2,17	121	2,37	1,95 - 2,79	74	1,31	1,29 - 1,60	92	1,63	1,30 - 1,96
60-64	130	3,21	2,65 - 3,76	187	3,77	3,23 - 4,31	73	1,54	1,52 - 1,89	144	2,57	2,15 - 2,99
65-69	118	3,02	2,48 - 3,57	197	4,59	3,95 - 5,23	87	1,88	1,86 - 2,27	179	3,48	2,97 - 3,99
70-74	64	2,27	1,72 - 2,83	165	6,39	5,42 - 7,37	62	1,75	1,73 - 2,19	153	4,51	3,80 - 5,23
75+	103	2,77	2,23 - 3,31	188	4,22	3,62 - 4,82	96	1,74	1,72 - 2,09	226	3,43	2,98 - 3,88

Appendice. Distribuzione dei decessi per malattia del motoneurone per sesso, decennio, area geografica e classi d'età (x 100.000 abitanti).

Annex. Motor neuron disease deaths for by sex, decade, residence and age-class (x 100000 pop.).

cidenza e mortalità effettuati dopo l'adozione dei criteri di El Escorial rispetto a quelli antecedenti l'introduzione di questi. L'incremento della patologia rilevata dai tassi di incidenza e di mortalità risulta essere comunque di consistente entità, pari rispettivamente al 46% e al 57%, e quindi difficilmente attribuibile per intero all'adozione dei nuovi criteri diagnostici.¹⁵ I fattori che potrebbero essere implicati nell'aumento della patologia possono essere:

■ un incremento dell'attesa di vita della popolazione comporta probabilmente che sottogruppi di individui con una suscettibilità genetica all'insorgenza di questa patologia raggiungano le fasce d'età più avanzate a maggior rischio. In Italia, nel decennio 1990-99, i tassi specifici delle classi d'età 70-74 e ≥ 75 aumentano rispetto al decennio precedente (1980-89) dell'83% e del 46% nei maschi e del 92% e del 76% nelle donne (appendice). È interessante notare dal punto di vista delle ipotesi eziologiche che i dati epidemiologici non mostrano un incremento della malattia correlato con le fasce d'età più avanzate, sottolineando che probabilmente esiste una fascia d'età a maggior rischio della malattia (70-74 anni);¹⁶

■ secondo alcuni autori un incremento dei casi nelle donne (il rapporto maschi/femmine raggiunge ormai il valore di 1,06 nell'ultimo quinquennio) può essere attribuibile anche a una modificazione dei fattori di rischio per il sesso femminile negli ultimi decenni;¹⁷

■ non esistono studi di popolazione esaustivi a livello nazionale e regionale che stimino la distribuzione della forma ereditaria della SLA. Una diversa frequenza territoriale di tale forma nella popolazione generale potrebbe essere responsabile della variabilità regionale e temporale che si osserva con i tassi di mortalità per MNM. È interessante notare che l'individuazione di tre famiglie con mutazione nel gene della SOD1 in un'area rurale delle Marche ha portato a una stima elevata della prevalenza della SLA rispetto ai dati comunemente riportati in letteratura (7,8 vs 4-6 casi per 100.000 abitanti);¹⁸

■ un incremento nei fattori di rischio ambientali potrebbe essere in parte responsabile non solo dell'aumento della mortalità osservata negli ultimi anni, ma anche della diversa distribuzione territoriale. È presente un incremento dei casi con MNM «giovanile»; si osserva infatti in Italia nella fasce d'età 50-54 e 55-59 un aumento del 30% e del 23% negli anni 1990-99 rispetto al 1980-89 negli uomini, nelle donne invece si osserva un incremento solo del 13% per la fascia d'età 55-59. Questo fenomeno potrebbe essere attribuito alla diffusione di nuovi fattori di rischio per l'insorgenza della SLA di cui la comunità scientifica sta recentemente dibattendo, quali l'uso smodato di integratori alimentari per migliorare la performance sportiva.¹⁹⁻²¹

In conclusione, il presente studio mostra un incremento della mortalità per MNM in Italia negli anni 1980-99. Tale aumento può essere attribuito a una combinazione dei fattori precedentemente riportati ed è sostenuto anche dall'osservazione dei dati di incidenza per SLA riportati recentemente in Italia.^{17,22,23}

Conflitti di interesse: nessuno

Bibliografia

- Roman GC. Neuroepidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: clues to aetiology and pathogenesis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 61: 131-137.
- Chiò A, Magnani C, Schiffer D. Amyotrophic lateral sclerosis mortality in Italy, 1958 to 1987: a cross-sectional and cohort study. *Neurology* 1993; 43: 927-930.
- Siddique T, Figlewicz DA, Pericak-Vance MA et al. Linkage of a gene causing familial amyotrophic lateral sclerosis to chromosome 21 and evidence of genetic-locus heterogeneity. *N Engl J Med* 1991; 324: 1381-1384.
- Hadano S, Hand CK, Osuga H et al. A gene encoding a putative GT-Pase regulator is mutated in familial amyotrophic lateral sclerosis 2. *Nat Genet* 2001; 29: 166-173.
- Scarmeas N, Shih T, Stern Y, Ottman R, Rowland LP. Premorbid weight, body mass, and varsity athletics in ALS. *Neurology* 2002; 59: 773-775.
- Weisskopf MG, McCullough ML, Calle EE, Thun MJ, Cudkovic M, Ascherio A. Prospective study of cigarette smoking and amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Epidemiol* 2004; 160: 26-33.
- Durrleman S, Alperovitch A. Increasing trend of ALS in France and elsewhere: are the changes real? *Neurology* 1989; 39: 768-773.
- Veiga-Cabo J, Almazan-Isla J, Sendra Gutierrez JM, De Pedro-Cuesta J. Differential features of motor neuron disease mortality in Spain. *Int J Epidemiol* 1997; 26: 1024-1032.
- Seljeseth YM, Vollset SE, Tysnes OB. Increasing mortality from amyotrophic lateral sclerosis in Norway? *Neurology* 2000; 55: 1262-1266.
- Maasilta P, Jokelainen M, Loytonen M, Sabel CE, Gattrell AC. Mortality from amyotrophic lateral sclerosis in Finland, 1986-1995. *Acta Neurol Scand* 2001; 104: 232-235.
- Chiò A, Magnani C, Oddenino E, Tolardo G, Schiffer D. Accuracy of death certificate diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *J Epidemiol Commun Health* 1992; 46: 517-518.
- Ferro S, Giovannini A, Fiorani L, Carmentano P, D'Alessandro R. Mortality from motor neuron disease in the province of Bologna, Italy, 1986 through 1988. *Arch Neurol* 1992; 49: 661-663.
- Ragonese P, Salemi G, Aridon P et al. G. Accuracy of death certificates for motor neuron disease and multiple sclerosis in the province of Palermo in southern Italy. *Neuroepidemiology* 2002; 21: 148-152.
- Ragonese P, Filippini G, Salemi G et al. Accuracy of death certificates for amyotrophic lateral sclerosis varies significantly from north to south of Italy: implications for mortality studies. *Neuroepidemiology* 2004; 23: 73-77.
- Worms PM. The epidemiology of motor neuron disease: a review of recent studies. *J Neurol Sci* 2001; 191: 3-9.
- Chiò A, Mora G, Mutani R, Schiffer D. Amyotrophic lateral sclerosis in Olmsted county, Minnesota, 1925 to 1998 (letter). *Neurology* 2003; 60: 1560.
- Piemonte and Valle D'Aosta Register for Amyotrophic Lateral Sclerosis (PARALS). Incidence of ALS in Italy. Evidence for uniform frequency in Western countries. *Neurology* 2001; 56: 239-244.
- Ceroni M, Malaspina A, Poloni TE et al. Clustering of ALS patients in central Italy due to the occurrence of the L84F SOD1 gene mutation. *Neurology* 1999; 53: 1064-1071.
- Belli S. Causes of death of Italian soccer players. *Epidemiol Prev* 2003; 27: 12.
- Vanacore N. Premorbid weight, body mass, and varsity athletics in ALS (letter). *Neurology* 2003; 61: 1024.
- Beretta S, Carri MT, Beghi E, Chiò A, Ferrarese C. The sinister side of Italian soccer. *Lancet Neurol* 2003; 2: 656-657.
- Govoni V, Granieri E, Capone J, Manconi M, Casetta I. Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in the local health district of Ferrara, Italy, 1964-1998. *Neuroepidemiology* 2003; 22: 229-234.
- Mandrioli J, Faglioni P, Morelli E, Sola P. The epidemiology of ALS in Modena, Italy. *Neurology* 2003; 60: 683-689.