

Studio Epidemiologico sul LES in Val Trompia

V.Tsioni, L.Andreoli, F. Allegri, M. Frassi, F. Franceschini, P. Airò, A. Tincani,

U.O. Reumatologia e Immunologia Clinica, Azienda Ospedaliera "Spedali Civili" di Brescia,
Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, Cattedra di Reumatologia, Università degli Studi di
Brescia.

Indirizzo:

Dott.ssa Vasiliki Tsioni
U.O. Reumatologia e Immunologia Clinica
Spedali Civili
Piazza spedali Civili 1
25125 BRESCIA
Mail: vasiliki1@alice.it
Tel.: 3335926519

Il Lupus Eritematoso Sistemico (LES) è una malattia autoimmune-infiammatoria cronica che coinvolge più organi ed apparati. La sua eziologia è sconosciuta, si ritiene comunque che sia di tipo multifattoriale con componenti di tipo genetico, ormonale ed ambientale. Studiare l'epidemiologia del LES non è facile (sia dal punto di vista metodologico, sia per le caratteristiche particolari della malattia stessa) ma è utile per stimare l'impatto di questa malattia sulla popolazione. Diversi studi epidemiologici (1,2) sono stati effettuati sul LES a livello mondiale e dimostrano che è una malattia più comune nelle donne che negli uomini (l'80-90% dei pazienti sono donne) e che la razza non caucasica è più spesso colpita (più frequente negli africani, ispanici, afro-caraibici e asiatici rispetto ai caucasici). Inoltre l'epidemiologia del lupus sistemico a livello mondiale è influenzata anche dallo stato socioculturale dei pazienti.

In Italia sono disponibili due studi epidemiologici sul LES. Il primo è stato svolto a **FIRENZE** (3) nell'**anno solare 2002**. Fornendo ai medici di medicina generale (MMG) il questionario "lupus questionnaire screening (LQS)", venivano individuati i soggetti con sospetto LES, la cui diagnosi era successivamente confermata da specialisti reumatologi. E stata calcolata così la prevalenza (riferimento su 100.000 abitanti) a 71,0 casi (IC 95% 49-92). Il secondo studio è stato svolto a **FERRARA** (4) nel periodo **1996-2002**. I pazienti con LES sono stati individuati mediante ricerca computerizzata, utilizzando il codice di malattia. Per l'anno 2002 sono state calcolate la prevalenza a 57,9 (IC 49-65) e l' Incidenza a 2,6 (IC 9-43). L'incidenza nel triennio 2000-2002 è stata calcolata a 1,91 (IC 1,90-1,91).

Noi abbiamo scelto di studiare l'area geografica della Val Trompia che si trova nella provincia di **BRESCIA**, in regione Lombardia, nell'Italia nord occidentale (Fig.1). La Lombardia è la regione più popolosa d'Italia con 9.963.484 abitanti (fonte: bilancio demografico mensile ISTAT aggiornato a Luglio 2011) ed è suddivisa in 12 province di cui quella di Brescia è la più estesa territorialmente ed accoglie circa 1.200.000 abitanti.

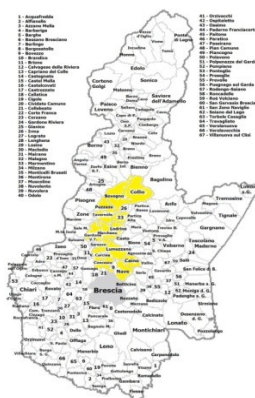
Fig.1: La regione Lombardia suddivisa in province



La Val Trompia è una valle prealpina della lunghezza di 40 km circa, orientata da nord verso sud. L'unico accesso agevole alla valle avviene a sud tramite il comune di Brescia, mentre a nord non vi sono vie di comunicazione facilmente percorribili, potendo così definirne la struttura come a "cul de

sac". Abbiamo scelto di effettuare questo studio nell'area geografica della Val Trompia perché si configura come un modello idoneo ad uno studio epidemiologico, sia per le sue caratteristiche geografiche di valle "chiusa", sia per la presenza nelle strette vicinanze di un unico Centro reumatologico di riferimento (Unità di Reumatologia degli Spedali Civili di Brescia), sia per l'attiva collaborazione sviluppata negli anni con i medici di medicina generale (MMG) e le strutture sanitarie locali. La seguente figura 2 mostra l'area geografica della Val Trompia nel contesto della provincia di Brescia.

Fig.2: La provincia di Brescia con l'area di Val Trompia evidenziata in giallo.



Per raccogliere i dati necessari per la realizzazione di questo studio abbiamo utilizzato due fonti, i MMG che operano in questo distretto e il nostro archivio dell'Unità di Reumatologia. Sono stati considerati i dati della popolazione al 31 dicembre 2011.

I MMG che operano nel distretto della Val Trompia sono attualmente 70 e sono stati contattati tutti via mail, con lettera cartacea e/o telefonicamente. Ai MMG veniva richiesto di indicare il numero totale dei propri assistiti (suddivisi in maschi e femmine), di segnalare i dati anagrafici dei soggetti affetti da LES e il centro Specialistico presso cui fossero seguiti (queste informazioni sarebbero fornite a noi solo dopo consenso da parte dei pazienti al trattamento dei loro dati personali). Abbiamo ricevuto risposte da 49 MMG (70%), mentre 21 di essi non hanno partecipato (30%). I MMG che hanno risposto, coprivano una popolazione di 67.615 persone dai 14 anni in su. Tra questi medici, 24 non avevano nessun paziente con LES mentre 25 hanno riferito in totale 35 pazienti (5 di questi non hanno acconsentito al trattamento dei loro dati sanitari). Successivamente abbiamo ricercato le cartelle cliniche di questi pazienti e la diagnosi di LES è stata verificata secondo i criteri (ACR) in 22 soggetti. Questi 22 sono stati confermati come pazienti con LES stabilmente seguiti dalla nostra U.O.; gli altri 7 non sono risultati classificabili come LES (1 S. Sjögren, 1 Sclerosi Sistemica, 2 pazienti con SCLE: lupus cutaneo subacuto, 1 Artrite Reumatoide, 1 UCTD: connettivite indifferenziata, 1 paziente con solo Anticorpi Antinucleo positivi). Infine, 1 paziente risultava assistito in altra sede, ma dopo contatto telefonico ha accettato di sottoporsi a

visita e revisione della documentazione clinica, le quali hanno confermato la diagnosi di LES e pertanto questo soggetto è stato inserito nello studio. Dall'analisi delle cartelle cliniche della U.O. sono stati inoltre identificati 2 pazienti con LES che non erano stati segnalati dai propri MMG (benché sulla documentazione dei pazienti risultassero ufficialmente come MMG di pertinenza). In conclusione, sono stati individuati dall'incrocio delle due fonti **25** soggetti affetti da LES idonei per l'inclusione nello studio.

Per l'elaborazione dei dati statistici abbiamo scelto di applicare il modello di cattura-ricattura ("capture-recapture") (5). Questo metodo, di recente impiego nell'ambito epidemiologico, consiste nel individuare i soggetti tramite fonti multiple considerando quanti soggetti sono stati riconosciuti da una singola fonte o da più fonti. Il modello statistico permette quindi di stimare quanti soggetti possano essere "sfuggiti" a tutte le fonti e ne tiene conto nel calcolo del numero globale. Sono stati individuati così 3 sottogruppi e applicando la formula Chapman abbiamo stimato il numero dei casi di LES a **25,1**.

La **PREVALENZA** del LES si riferisce all'anno solare 2011. E' stata stimata in **40,5** soggetti ogni 100.000 abitanti, con un range corrispondente all'intervallo di confidenza al 95% compreso tra 24,6 e 56,3. Suddividendo la popolazione in maschi e femmine, è stata calcolata anche la prevalenza in base al sesso, considerando che dei 25 pazienti con LES 4 erano maschi e 21 erano femmine. La prevalenza nei maschi è risultata essere di 13,0 per 100.000 con range (IC 95%) di 0,4-25,6. Nelle femmine la prevalenza è stata stimata in 67,5 per 100.000 con range (IC 95%) di 38,6-96,4.

Il calcolo dell'**INCIDENZA** si riferisce al triennio 2009-11 globalmente. L'incidenza è stata calcolata in **2,14** nuovi casi di LES su 100.000 abitanti con range (IC) di 0,28-4,0.

Abbiamo inoltre revisionato le cartelle cliniche e abbiamo potuto così fare utili considerazioni sulle caratteristiche dei pazienti.

Circa il 60% dei pazienti è stato diagnosticato in tempi recenti (dopo l'anno 2000). Una buona sensibilità diagnostica da parte di MMG e specialisti è testimoniata dal fatto che il tempo intercorso tra l'esordio dei sintomi e la diagnosi è inferiore all'anno nella maggior parte dei pazienti. Inoltre abbiamo notato che l'utilizzo precoce di farmaci immunosoppressori al fine di ridurre il dosaggio di corticosteroidi ha consentito un migliore e più rapido controllo della malattia. Questo si è tradotto in una migliore prognosi a lungo termine dei pazienti. Valutando infatti l'indice di danno d'organo (SLICC) (6) abbiamo verificato come i pazienti diagnosticati all'inizio degli anni ottanta sviluppassero danno già nei primi 5 anni dopo la diagnosi, mentre ciò non è stato rilevato nei pazienti diagnosticati negli ultimi 10 anni. Globalmente, la prevalenza di comorbidità legate alla terapia steroidea/immunosoppressiva cronica (es. ipertensione arteriosa, osteoporosi, infezioni) è risultata non superiore al 30%.

In seguito proponiamo due tabelle (1-2) che mostrano le caratteristiche demografiche e anamnestiche dei 25 pazienti entrati nello studio che abbiamo effettuato.

TABELLA 1: Aspetti demografici dei 25 pazienti con LES.

CARATTERISTICA DEMOGRAFICA	DATI
Età al 31/12/2011 (mediana e range, media e DS)	41 anni (18-67) 42 anni (DS 14)
Sesso Rapporto femmine/maschi	21 femmine (84%), 4 maschi (16%) 5,25/1
Razza	24 caucasici (96%), 1 indiana (4%)
Stato civile al 31/12/2011	14 coniugati (56%), 11 stato libero (44%)
Stato civile alla diagnosi	5 Coniugati (20%), 20 stato libero (80%)
Attività lavorativa	Occupati: 14 (56%), Non occupati: 11 (44%)

TABELLA 2: Aspetti anamnestici dei 25 pazienti.

CARATTERISTICA ANAMNESTICA	DATI	
Età alla diagnosi (mediana e range, media e DS)	27 anni (8-62) , 29 anni (DS 13)	
Durata della malattia (mediana, range)	10 anni (4 mesi-31 anni)	
Epoca della diagnosi	1980-89: 5 (20%), 1990-99: 5 (20%), 2000-2010: 12 (48%) 2011: 3 (12%)	
Malattie autoimmuni nei parenti	Si: 3 pazienti (12%), di cui 2 pazienti sono tra loro sorelle, 1 paziente con zia paterna con LES. Dati non disponibili: 1 paziente adottata (4%)	
Evoluzione da altre malattie autoimmuni	5 (20%): 4 da Connettivite Indifferenziata, 1 da piastripenia idiopatica	
Tempo tra la diagnosi originaria e l'evoluzione a LES (mediana, range)	3 anni (2-8 anni)	
Fumo	10 pazienti (41,6%)	
Alcool	4 pazienti (16%)	
Tempo tra sintomi e diagnosi	ANNI	NUMERO PAZIENTI
	Inferiore a 1 anno	19 (79%)
	1	3 (12%)
	3	1 (4%)
	2	1 (4%)
	8	1 (4%)

Il nostro studio ha come punti di forza la peculiare collocazione territoriale della Val Trompia e l'utilizzo della metodologia di "capture-recapture" che sfrutta delle fonti ben definite ed indipendenti. Tuttavia, la precisione nella stima di prevalenza e di incidenza può risentire di alcuni limiti, tra cui la incompleta risposta da parte dei MMG che rende dunque parziale una delle due fonti in esame.

Pertanto prevediamo di completare lo studio con l'introduzione di **ulteriori fonti** come il **laboratorio** di Reumatologia della nostra U.O.(dove si effettuano i test necessari alla diagnosi e al monitoraggio dei pazienti con LES) e i dati relativi al LES in età pediatrica ricavati dai **pediatri di**

libera scelta e dall'archivio della Reumatologia Pediatrica del nostro ospedale. Quest'ultima fonte consentirebbe di ottenere per la prima volta in Italia un dato epidemiologico sul LES nella popolazione pediatrica.

BIBLIOGRAFIA:

- (1): Hopkinson ND, Doherty M & Powel RJ. Clinical Features and race specific incidence / prevalence rate of systemic lupus erythematosus in a geographically complete cohort of patients. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1994; 53:675-680
- (2): Danchenko N, Satia JA, Anthony MS "Epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden" *Lupus* (2006) 15: 308-318
- (3): Systemic Lupus Erythematosus (SLE) in Italy: an Italian prevalence study based on a two-step strategy in an area of Florence (Scandicci-Le Signe). *Med Sci Monit*, 2005;11(9): cr420-425. 2005
- (4): Govoni M, Castellino G. et al. Incidence and Prevalence of systemic lupus erythematosus in a district of North Italy. *Lupus*(2006) 15, 110-113
- (5) Chao A, Tsay PK, Lin S et al. Tutorial in biostatistics: The application of capture-recapture models to epidemiological data. *Statistics in medicine* 2001; 20: 3123-3157
- (6) Gladman et al. The development and initial validation of the systemic lupus international collaborating clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1996; 39:363-369.