

Progetto Epidemiologico sul Lupus Eritematoso Sistemico in Val Trompia

Premesse

Scarsi sono i dati epidemiologici sulla prevalenza e incidenza del LES nella popolazione italiana. Ad oggi sono stati pubblicati su riviste scientifiche solamente due studi, condotti contemporaneamente l'uno all'altro ed entrambi risalenti a circa 10 anni fa.

Uno studio, condotto in provincia di Firenze (1), ha utilizzato la metodologia del *Lupus Screening Questionnaire* per individuare tramite i Medici di Medicina Generale (MMG) i casi sospetti di LES in 3 Comuni; tali soggetti venivano successivamente valutati presso un Centro Reumatologico per la validazione della diagnosi. Questo studio, analizzando una popolazione di 32521 soggetti, ha calcolato una prevalenza di 71 casi di LES su 100000, con un intervallo di confidenza al 95% variabile tra 49 e 92 casi.

Il secondo studio, condotto in provincia di Ferrara (2), ha utilizzato come fonti i registri ospedalieri di diversi reparti cui i pazienti con LES possono afferire (Reumatologia, Nefrologia, Ematologia, Neurologia, Dermatologia) e gli elenchi del distretto sanitario provinciale, mediante ricerca tramite codice di diagnosi. È stata presa in considerazione una popolazione di circa 346000 abitanti; da notare che solamente i soggetti di origine italiana sono stati inseriti nello studio. La prevalenza stimata nel 2002 era di circa 58 casi su 100000, mentre l'incidenza di nuovi casi diagnosticati negli anni 2000, 2001 e 2002 è stata rispettivamente di 2, 1.15 e 2.6.

Utilizzando metodologie diverse, ciascuna delle quali presenta vantaggi e limiti, entrambi gli studi hanno stimato una prevalenza di LES in linea con quanto rilevato da altri studi epidemiologici in paesi europei del bacino del Mediterraneo, cioè Spagna (3) e Grecia (4).

Caratteristiche del territorio scelto per l'analisi ed obiettivi dello studio

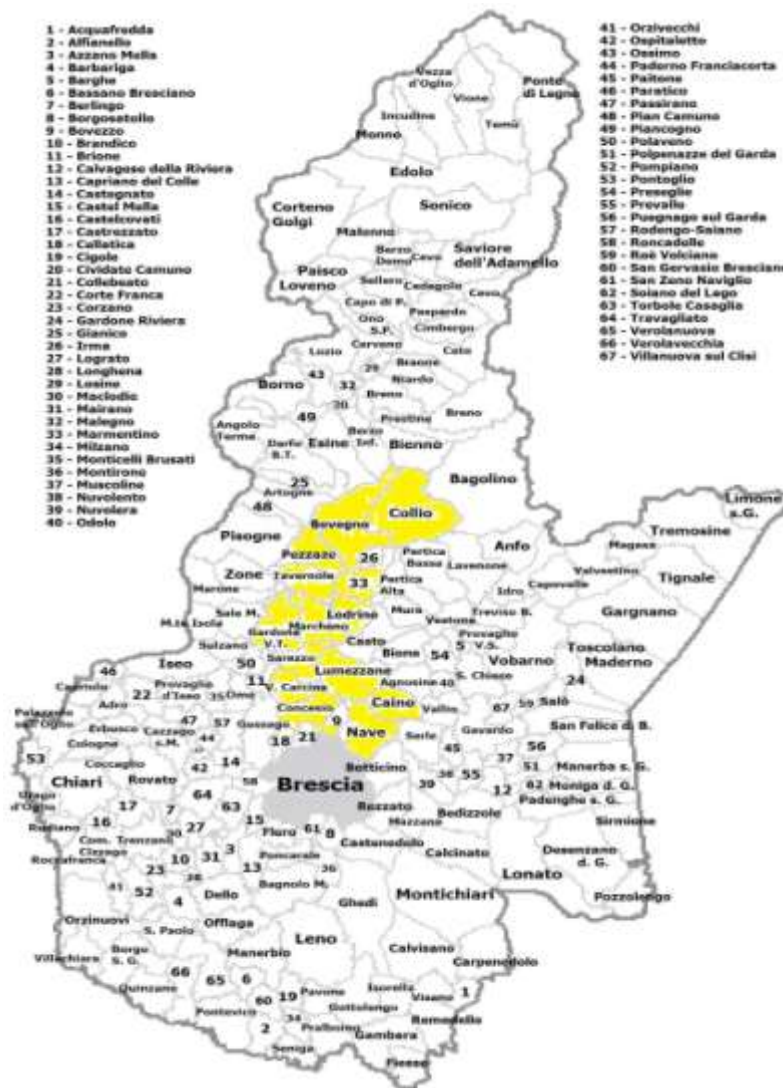
L'area geografica di Val Trompia si trova nella provincia di Brescia, in regione Lombardia, nell'Italia nord occidentale. La Lombardia è la regione più popolosa d'Italia con 9.963.484 abitanti (fonte: bilancio demografico mensile Istat aggiornato a Luglio 2011) ed è suddivisa in 12 province (figura 1), di cui quella di Brescia è la più estesa territorialmente ed accoglie circa 1.200.000 abitanti.

La Val Trompia si estende su una superficie territoriale di circa 380 chilometri quadrati e si trova inserita tra le Valli Sabbia, Camonica e Sebino Bresciano con la città di Brescia al confine sud. E' composta dai seguenti 18 comuni: Bovegno, Bovezzo, Caino, Collio Val Trompia, Concesio, Gardone Val Trompia (GVT), Irma, Lodrino, Lumezzane, Marcheno, Marmentino, Nave, Pezzaze, Polaveno, Sarezzo, Tavernole Sul Mella (TSM), Villa Carcina. Recenti dati forniti dal ministero dell'interno (referendum 13 giugno 2011) si riferiscono ad un numero totale degli elettori in questi comuni di 84.919 persone. La figura 2 mostra la provincia di Brescia con evidenziata la Val Trompia in giallo.

FIG. 1: Province della regione Lombardia



FIG 2: Provincia di Brescia (in giallo si evidenzia l'area della Val Trompia)



Il territorio della Val Trompia si configura dunque come 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". La U.O. di Reumatologia degli Spedali Civili di Brescia, sede anche della Cattedra di Reumatologia dell'Università degli Studi di Brescia, è l'unico centro pubblico di secondo-terzo livello presente nella zona. I medici del Centro svolgono inoltre attività ambulatoriale anche presso il Presidio Ospedaliero di Gardone Val Trompia, fornendo un servizio dedicato ai pazienti residenti in Val Trompia. Nel corso degli anni è stato dunque possibile instaurare un rapporto di attiva collaborazione con le strutture sanitarie locali, in particolare con i medici di medicina generale, i quali hanno partecipato a corsi di aggiornamento mirati alla diagnosi precoce e alla gestione delle malattie autoimmuni e hanno collaborato ad un precedente studio epidemiologico sulla prevalenza della Sclerosi Sistemica (5).

L'area della Val Trompia si configura dunque come 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 con un presidio ambulatoriale dedicato presente sul proprio territorio, sia per l'attiva collaborazione sviluppata negli anni con i medici di medicina generale e le strutture sanitarie locali. In effetti, è verosimile che la quasi totalità dei soggetti affetti da LES residenti in Val Trompia faccia riferimento al nostro Centro di Reumatologia, il quale è operativo dal 1975. Questa assunzione consente di progettare non solo uno studio di prevalenza, ma anche di incidenza della malattia (almeno per il quinquennio più recente) e, inoltre, una valutazione longitudinale dei pazienti, confrontando coloro che hanno una più lunga storia di malattia con coloro che hanno una diagnosi più recente.

Ci si propone dunque di:

- Stimare la prevalenza di LES, sia sulla popolazione totale sia su quella maschile e femminile;
- Stimare l'incidenza di LES negli ultimi 5 anni;
- Descrivere le caratteristiche dei pazienti al momento dell'inserimento nello studio e all'esordio di malattia;
- Valutare l'indice cumulativo di danno di malattia mediante il punteggio SLICC (6), confrontando i pazienti per periodo di diagnosi (a blocchi decennali), onde verificare cambiamenti nella prognosi a medio-lungo termine dei pazienti.

Metodologia dello studio

Lo studio si avvarrà di fonti multiple per l'individuazione dei soggetti con LES residenti in Val Trompia, sia di età adulta che di età pediatrica:

- Archivi informatizzati presenti presso ciascuno dei 70 MMG e dei 13 Pediatri di Libera Scelta operanti nel distretto sanitario di Val Trompia: i MMG e i Pediatri verranno invitati a partecipare allo studio mediante lettera inviata in formato cartaceo ed elettronico (e-mail) con eventuale sollecito telefonico per coloro che non dovessero rispondere all'invito. I medici collaboranti indicheranno i nominativi dei loro assistiti con diagnosi di LES (previa autorizzazione dell'assistito stesso) e il numero totale dei propri assistiti, suddivisi in maschi e femmine.
- Archivi informatizzati della Azienda Sanitaria Locale (ASL): verranno recuperati i soggetti residenti in Val Trompia cui è stata rilasciata l'esenzione 028 (corrispondente a LES); i soggetti saranno identificati tramite codice fiscale ed abbinati al proprio MMG.

- Archivio informatizzato e cartaceo della U.O. Reumatologia e Immunologia Clinica degli Spedali Civili di Brescia: verranno individuati i pazienti adulti (età superiore ai 18 anni) con diagnosi di LES residenti in Val Trompia, specificando per ciascuno di essi il MMG riportato in cartella clinica.
- Archivio informatizzato e cartaceo della U.O. Immunologia e Reumatologia Pediatrica dell'Ospedale dei Bambini degli Spedali Civili di Brescia: verranno individuati i pazienti con diagnosi di LES residenti in Val Trompia, specificando per ciascuno di essi il Pediatra di Libera Scelta riportato in cartella clinica. Da anni esiste una stretta collaborazione tra il reparto pediatrico e quello degli adulti, con l'obiettivo primario della presa in carico dei pazienti al raggiungimento della maggiore età; è pertanto verosimile una fattiva collaborazione della unità pediatrica al raccoglimento dei dati epidemiologici per lo studio.

La diagnosi di LES verrà validata da uno Specialista in Reumatologia secondo i criteri dell'American College of Rheumatology (7), considerando convenzionalmente almeno 4 criteri come sufficienti per la definizione di LES. I soggetti segnalati da MMG e ASL che non dovessero essere in cura presso la U.O. Reumatologia e Immunologia Clinica verranno invitati ad essere valutati presso il Centro ed entreranno a far parte dell'analisi solo nel caso in cui la loro diagnosi venisse validata.

L'utilizzo di fonti multiple che esplorano virtualmente la medesima popolazione ha il vantaggio di poter ottenere una "fotografia" il più possibile precisa del territorio in analisi. Questo tipo di studio epidemiologico viene definito "capture-recapture" (8), proprio perché ciascun soggetto viene "catturato" da più fonti. Il modello statistico prevede di poter stimare il numero totale di soggetti, includendo anche una stima di quei soggetti che possano essere stati "persi" da tutte le fonti (formula di Chapman).

Ricaduta pratica del progetto

Questo progetto epidemiologico sarebbe a tutt'oggi, a nostra conoscenza, il terzo studio epidemiologico sul LES in Italia. In primo luogo, avrebbe la valenza di aggiornare dati ormai risalenti ad una decina di anni fa, periodo di tempo non irrilevante per una malattia che tuttora vive significativi miglioramenti in termini di diagnosi precoce, di trattamento e di prevenzione delle complicanze a lungo termine. Inoltre, si caratterizzerebbe, rispetto ai precedenti lavori, per le seguenti caratteristiche:

- Indagine in un'area della Lombardia (la più popolosa regione italiana) che risulta ben definita geograficamente e territorialmente, con uno stretto rapporto decennale con l'unico Centro di Reumatologia presente sul territorio;
- L'utilizzo di fonti multiple, sia ospedaliere sia sul territorio (MMG e ASL), è vantaggiosa per una stima precisa della reale presenza sul territorio dei soggetti affetti da LES;
- Il radicato rapporto con le strutture sanitarie del distretto di Val Trompia, mediante la presenza da circa 10 anni di un ambulatorio reumatologico dedicato, pone verosimilmente le basi per una collaborazione ampia e fattiva, in particolare con i MMG;
- Il lungo follow-up verosimilmente disponibile per alcuni soggetti (il Centro opera da più di 30 anni) consentirà valutazioni di tipo socio-sanitario, con l'obiettivo di valutare la qualità dell'accesso alle visite specialistiche reumatologiche nell'ottica della diagnosi/trattamento precoce ("ritardo diagnostico") e il danno d'organo cumulativo sviluppato nel corso della malattia.

Riferimenti bibliografici

1. Benucci M, Del Rosso A, Li Gobbi F, Manfredi M, Cerinic MM, Salvarani C. 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 Sep;11(9):CR420-5. Epub 2005 Aug 26.
2. Govoni M, Castellino G, Bosi S, Napoli N, Trotta F. Incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus in a district of North Italy. Lupus 2006; 15:110-113.
3. Lopez P, Mozo L, Gutiérrez C, Suarez A. Epidemiology of systemic lupus erythematosus in a northern Spanish population: gender and age influence on immunological features. Lupus 2003; 12:860-865.
4. Alamanos Y, Voulgari PV, Siozos C, et al. Epidemiology of systemic lupus erythematosus in Northwest Greece 1982-2001. J Rheumatol 2003; 30:731-735.
5. Airò P, Tabaglio E, Frassi M, Scarsi M, Danieli E, Rossi M. Prevalence of systemic sclerosis in Valtrompia in northern Italy. A collaborative study of rheumatologists and general practitioners. Clin Exp Rheumatol. 2007 Nov-Dec;25(6):878-80.
6. Stoll T, Seifert B, Isenberg A.D. SLICC/ACR Damage index is valid, and renal and pulmonary organ scores are predictors of severe outcome in patients with systemic lupus erythematosus. British Journal of Rheumatology 1996; 35:248-254.
7. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1997; 40:1725.
8. Chao A, Tsay PK, Lin SH, Shau WY, Chao DY. The applications of capture-recapture models to epidemiological data. Statist Med 2001; 20:3123-3157.

Risorse da dedicare allo svolgimento del progetto

Componenti Unità di Ricerca

	nome	cognome	Ente	Unità Operativa	Qualifica	Disponibilità temporale in 6 mesi	Compiti
1	Angela	Tincani	Università degli Studi/Spedali Civili di BS	UO Reumatologia e Immunologia Clinica	Direttore, dirigente medico II livello	15 giorni	Disegno studio, contatti, revisioni
2	Micol	Frassi	Spedali Civili di BS	UO Reumatologia e Immunologia Clinica	Dirigente Medico I livello	15 giorni	Contatti con MMG, prima identificazione della popolazione
3	Laura	Andreoli	Università degli Studi/Spedali Civili di BS	UO Reumatologia e Immunologia Clinica	Assegnista di ricerca	30 giorni	Stesura del progetto, revisione della popolazione identificata, stesura dei risultati.
4	Paolo	Airò	Spedali Civili di BS	UO Reumatologia e Immunologia Clinica	Dirigente Medico I livello	10	Elaborazione statistica

5	Flavio	Allegrì	Spedali Civili di BS	UO Reumatologia e Immunologia Clinica	Dirigente Biologo I livello	10	Elaborazione statistica
6	Antonella	Meini	Spedali Civili di BS	Clinica Pediatrica: ambulatorio Reumatologia/Immunologia	Dirigente Medico I livello	15	Contatto con Pediatri di Libera Scelta e identificazione dei pazienti
7	Marco	Cattalini	Università degli Studi/Spedali Civili di BS	Clinica Pediatrica: ambulatorio Reumatologia/Immunologia	Dirigente Medico I livello	15	Revisione della casistica pediatrica; partecipazione a elaborazione e stesura risultati
8	-	-	Università degli Studi di BS	UO Reumatologia e Immunologia Clinica	Assegnista di ricerca	6 mesi	Raccolta pratica dei dati sul territorio, esame dei data base della Reumatologia degli adulti e pediatrica (verifica delle diagnosi, raccolta dati sul follow-up etc.) coordinamento tra i vari componenti della Unità di Ricerca etc.

Richiesta al "Gruppo Italiano per la Lotta Contro il Lupus Eritematoso Sistemico"

Nonostante l'interesse e il tempo che componenti delle Unità Operative coinvolte concordano di dedicare, riteniamo molto importante la presenza di un giovane laureato che possa lavorare 6 mesi a questo progetto, come assegnista di ricerca (importo di circa 10000 Euro). In effetti, come è facile immaginare, il lavoro comprende spostamenti e contatti capillari per i quali è necessaria una disponibilità di tempo e una mobilità che non può essere richiesta ai dirigenti medici già in forze nelle Unità Operative dell'Ospedale. Tra l'altro ricaduta pratica immediata dell'impiego di un medico che valuti l'epidemiologia del lupus sul territorio, è quella di polarizzare la attenzione dei medici di medicina generale, dei pediatri di libera scelta e della ASL su questa patologia, con le auspicabili conseguenze di una precoce identificazione dei pazienti e di una più agevole collaborazione per la sorveglianza a lungo termine dei pazienti già diagnosticati.

