

Istituto superiore di sanita'



**BOLLETTINO
EPIDEMIOLOGICO
NAZIONALE 82/6**

11 FEBBRAIO 1982

SETTIMANALE A CURA DEL LABORATORIO DI EPIDEMIOLOGIA E BIostatistica
IN COLLABORAZIONE CON DIREZ. IGIENE PUBBLICA-MINISTERO DELLA SANITA'

STIMA DELL'INCIDENZA DI MALATTIE NEUROMETABOLICHE

Dati attendibili sulla frequenza di malattie ereditarie mendeliane semplici nella popolazione italiana esistono soltanto limitatamente a poche regioni. Per una malattia metabolica come la fenilchetonuria, i dati raccolti da screenings neonatali in Lombardia, Liguria, Piemonte e Lazio indicano un'incidenza di circa 1 caso su 10.000 nati, mentre l'incidenza dell'ipotiroidismo congenito permanente varia da 1 su 4.200 nati in Emilia Romagna a valori più bassi in altre regioni.

Non esistono invece dati che permettano di valutare l'incidenza di malattie ereditarie neurometaboliche da carenza di enzimi lisosomiali, quali quelle indicate in tabella 1. Si tratta in questi ultimi casi di diagnosi che non possono essere basate su dati clinici e il dosaggio enzimatico rappresenta l'unico modo di raggiungere la certezza diagnostica. Il problema di una corretta diagnosi è quindi preliminare ad ogni opera di prevenzione. Dati occasionali raccolti in altri Paesi europei indicano che l'incidenza di queste malattie neurometaboliche può variare da 1 su 10.000 fino a 1 su 100.000 neonati. Si tratta quindi di malattie rare se considerate singolarmente, ma complessivamente importanti se prese come gruppo. Infatti se facciamo l'ipotesi che l'incidenza media di ognuna delle 14 malattie neurometaboliche elencate nella tabella 1 sia di circa 1 su

55.000 (cioè un valore intermedio fra i due sopra riportati) si ricava che la frequenza complessiva di questo gruppo di malattie dovrebbe essere di circa 1 su 4.000 neonati. Dati affidabili sull'incidenza di ognuna di queste malattie nella regione Emilia Romagna possono essere ottenuti utilizzando un metodo basato sulla stima della frequenza dei matrimoni consanguinei fra i genitori dei pazienti. Seguendo questo metodo abbiamo calcolato l'incidenza in Italia di alcune malattie neurometaboliche: per l'atassia spinocerebellare di Friedreich è stata così stimata un'incidenza di 1/24.000 nati, per la fenilchetonuria di 1/13.000 nati, mentre per la fibrosi cistica l'incidenza stimata con lo stesso metodo è circa 1/2.000 nati (1). In particolare la stima per la fenilchetonuria risulta molto vicina a quella derivata dagli screenings neonatali (1/10.000). Questa verifica dell'attendibilità indica che il metodo di stima basato sulla consanguineità può essere utilizzato per la stima di frequenze di altre malattie ereditarie autosomiche recessive, sia a livello nazionale che nelle singole regioni.

Gli studi che si basano sulla frequenza dei matrimoni consanguinei in determinati campioni di popolazione possono essere realizzati facilmente in Italia dove esiste un archivio che raccoglie tutte le dispense ecclesiastiche per i matrimoni consanguinei celebrati secondo il rito cattolico dal 1910 al 1964 (2), ed in alcuni casi anche oltre (3). Questo archivio si trova presso l'Istituto di Ecologia dell'Università di Parma ed è stato realizzato all'inizio degli anni '60. Le informazioni contenute nelle dispense ecclesiastiche, che per il periodo 1910-64 ammontano a circa mezzo milione, sono state codificate e trasferite su computer. I dati raccolti in questo archivio hanno permesso di seguire l'andamento della consanguineità in Italia e di preparare una mappa dettagliatissima della frequenza dei matrimoni consanguinei nel nostro Paese, suddivisi per grado. Come in altri Paesi i matrimoni consanguinei più frequenti in Italia sono quelli fra cugini primi e cugini secondi con prevalenza di un tipo o dell'altro a seconda delle regioni (2).

Purtroppo l'elaborazione dei dati ottenuti dalle dispense ecclesiastiche si arresta al 1964, e sarà necessario l'aggiornamento fino al 1980, almeno limitatamente alla regione Emilia Romagna. L'uso dell'archivio a scopo di ricerca consiste sostanzialmente nella possibilità di paragonare il coefficiente di incrocio in un campione di popolazione, per esempio di pazienti affetti da una determinata malattia, con quello di un campione di popolazione generale italiana quanto più somigliante possibile al campione preso in esame. Poiché la frequenza dei matrimoni consanguinei va soggetta a rilevanti variazioni temporali e geografiche

che, oltre che sociali, la scelta di un campione di controllo presenta grossi problemi organizzativi che potrebbero essere risolti soltanto attraverso un appaiamento (matching) specifico per coppie di genitori di controllo scelti in base all'anno di matrimonio e alla provincia di provenienza. Un modo molto più semplice e più efficiente di tener conto di queste due variabili è quello di paragonare il campione di genitori in esame con la media pesata delle frequenze dei matrimoni consanguinei delle province in cui sono stati celebrati i matrimoni tra i genitori dei pazienti stessi.

E' noto che per le malattie trasmesse come caratteri autosomici recessivi esiste una relazione inversamente proporzionale tra la frequenza della malattia e la frequenza della consanguineità fra i genitori degli individui affetti.

In pratica quanto più rara è la malattia tanto più frequente sarà l'osservazione che i genitori dei pazienti sono consanguinei. Questa relazione è stata formalizzata da Dahlberg e viene espressa dalla seguente formula (4):

$$C' = \frac{(1 + 15 q)}{16 q + C (1 - q)}$$

dove C' rappresenta la frequenza dei matrimoni consanguinei tra i genitori affetti da una determinata malattia autosomica, C la frequenza osservata nella popolazione generale e q la frequenza genica. Non si è dato abbastanza rilievo finora al fatto che una volta determinati i valori di C' e C in una popolazione è possibile derivare dalla formula sopra riportata una stima del valore di q :

$$q = \frac{(1 - C') \frac{1}{16}}{\frac{C'}{C} - 1 + \frac{1}{16} (1 - C')}$$

In realtà un approccio simile era stato delineato da Barraï ed al. (5), ma è stato utilizzato solo raramente in passato facendo uso di dati approssimativi riguardanti le frequenze di matrimoni consanguinei nella popolazione generale (6). La media pesata dei matrimoni consanguinei può fornire invece un campione di controllo (C) molto più vicino alla realtà di quanto lo siano le medie di consanguineità su vaste regioni e per lunghi periodi di tempo utilizzate in altri studi.

Tabella 1: malattie lisosomiali diagnosticabili mediante dosaggi enzimatici specifici che vengono eseguiti presso il Servizio di Neurogenetica della Clinica Neurologica dell'Università di Bologna. A fianco di ogni malattia è indicato l'enzima coinvolto.

<u>Malattia</u>	<u>Enzima</u>
Gangliosidasi GM ₁	β - galattosidasi
Gangliosidosi GM ₂	β - esosaminidasi
Fabry	α - galattosidasi
Fucosidosi	α - fucosidasi
Mannosidosi	α - mannosidasi
Gaucher	β - glucosidasi
Solfatidosi	arilsolfatasi A e B
Wolman	lipasi acida
Niemann-Pick	sfingomielinasi
Pompe	α - glucosidasi
Sialidosi	neuraminidasi
Hurler e Scheie	α - iduronidasi
Sanfilippo B	α - N - acetil glucosaminidasi
Mucopolisaccaridosi VII	β - glicuronidasi

Gli studi da noi realizzati sulla incidenza della fibrosi cistica, della fenilchetonuria e della atassia di Friedreich rappresentano il modello di ricerca che intendiamo usare per raggiungere stime sulla frequenza di malattie autosomiche recessive che possono avere una importanza sociale nella regione Emilia Romagna. Il più importante requisito nella raccolta dei dati relativi a queste malattie è rappresentato dalla certezza diagnostica che i pazienti raggruppati sotto la stessa denominazione di malattia non costituiscano un campione geneticamente eterogeneo e cioè che le mutazioni, che causano un determinato fenotipo patologico interessino sempre lo stesso gene. Poiché lo studio dei difetti enzimatici di alcuni errori congeniti del metabolismo ha dimostrato che fenotipi identici possono essere causati da mutazioni di geni diversi (come ad esempio nel caso della mucopolisaccaridosi IV o malattia di Sanfilippo che mostra un unico fenotipo clinico ma è determinata da deficit di quattro enzimi diversi) è

necessario che la diagnosi clinica di ogni paziente affetto da una di queste malattie sia confermata da opportuni tests di laboratorio. I dosaggi enzimatici riportati in tabella 1 che servono appunto a definire in modo preciso diagnosi di malattie lisosomiali, saranno quindi indispensabili per ottenere dati sull'incidenza di questa malattia in Italia e nella regione Emilia Romagna.

Riportato da: G. Romeo

Istituto di Clinica Neurologica

Università di Bologna

BIBLIOGRAFIA

- 1) Romeo G. et al. Riv. Ital. Ped. 1981, 7:201.
- 2) Moroni A. Atti A.G.I., 1964, 9:220.
- 3) Moroni A. in Human adaptability, London, 1977: 153.
- 4) Cavalli-Sforza L.L., Bodmer W.F. The Genetics of Human Populations, S. Francisco, 1974.
- 5) Barrai I. et al. Am. J. Hum. Gen., 1965, 17:220.
- 6) Saugstad L.F., Clin. Genet., 1975, 7:40.

Summary

The estimate of the incidence of neurometabolic disorders, calculated by the frequency of cases in offspring of closely related parents, is reported. This estimate is in good agreement with that one calculated by screening program results.

REGIONI	EPATITE VIRALE	FEBBRE TIFOIDE	MENINGITE MENING.	MORBILLO	SALMONELLOSI	PAROTITE EPIDEMICA	PERTOSSE	ROSOLIA	SCARlattINA	T.B.C. POLMONARE	T.B.C. EXTRAPOLM.	VARICELLA	DIENORRAGIA	BOTULISMO	BRUCELLI	DIFTERIE	DISSENTERIA BACILL.	NEVRASSITI VIRALI	SIFILIDE	POLIOMIELITI	TETANO	
ABRUZZO																						
BASILICATA																						
CALABRIA																						
CAMPANIA	62	7	1	32	9	38	9	1	3	21					6	1						
EMILIA ROMAGNA																						
FRIULI																						
LAZIO	48	5	3	44	7	111	18	10	20	9	4	160	13		3			1	10		1	
LIGURIA																						
LOMBARDIA	68	5		7	27	141	68	34	57	6		333	6		3					4		
MARCHE	6		1	11	1	46			1	1	1	17			7							
MOLISE		5		1	4	11			2			4			1					1		
PIEMONTE																						
PUGLIA	34	44	1	6	4	84	30	6	1	7		117	2		5					6		
SARDEGNA	20	2	1	1	1	21	1		4	2		32										
SICILIA																						
TOSCANA																						
UMBRIA	3	1			6	21		1	2			20						1		1		
VAL D'AOSTA					1							11										
VENETO	40		1	31	28	181	25	7	26	21		217	1		6					3		
BOLZANO	6				5	22	12		11	4		23	1									
TRENTO	2	1		1		2	3	1	10			8	1							1		
TOTALE	289	70	8	134	93	578	166	60	134	53		596	24		31	1		2	26		1	

NOTE: I dati riportati si riferiscono alle notifiche di casi sospetti o accertati, e quindi sono provvisori.

Lazio, 49/59 USL; Puglia, 53/55 USL; Veneto, 33/35 USL; Marche, dati solo delle Province di Pesaro e Ascoli Piceno.

Il Sistema Informativo Rapido (SIRMI) è un Sistema sperimentale volontario. Le Regioni per le quali riportiamo i dati sono quelle che partecipano al Sistema.

Il SIRMI è parzialmente finanziato dal CNR, Progetto Finalizzato Informatica.

ISOLAMENTO DI MICROORGANISMI

Riportiamo gli isolamenti di *Yersinia* tipizzati presso l'Istituto Superiore di Sanità.

Yersinia enterocolitica, biotipo 4, sierogruppo O:3, lisotipo VIII, è stata isolata dalle feci due bambini ricoverati uno presso la Clinica di Malattie Infettive dell'Università di Siena e l'altro presso l'Ospedale dei Bambini "G. di Cristina" di Palermo.

Yersinia intermedia, non agglutinabile, lisotipo X₀, è stata isolata dalle feci di un bambino ricoverato presso la Cattedra di Puericoltura della II Facoltà di Medicina dell'Università di Napoli, affetto da colite cronica.

Yersinia kristensenii, sierogruppo O:11,23, lisotipo X₂ è stata isolata da acqua minerale in bottiglia esaminata presso il Laboratorio di Igiene e Profilassi di Torino.

Nota editoriale.

Sarebbe opportuno segnalare ai laboratori microbiologici l'importanza di ricercare oltre *Y. enterocolitica* anche altre *Yersinia* come la *kristensenii*, *frederiksenii*, *intermedia*, ecc., che differiscono da *Y. enterocolitica* per alcune caratteristiche biochimiche correlate alla differenza delle basi del DNA.

E' poco nota ancora l'importanza di *Y. non enterocolitica* sulla patogenesi della diarrea. Il significato clinico del ritrovamento di questi batteri nelle feci umane deve essere osservato alla luce della sintomatologia. Soltanto la capacità dei batteriologi clinici ci fornirà l'indicazione dell'importanza di questi batteri nelle infezioni umane.

Pertanto il ritrovamento di una sospetta *Yersinia* avente come caratteristiche principali: UREA +; mobilità: 27°C +, 37°C -; TDA -, dovrebbe essere riportata per la tipizzazione a

Vera Giraldi, Centro *Yersinia*
 Lab. Malattie Batteriche e Virali
 Istituto Superiore di Sanità
 Viale Regina Elena, 299 - 000161 ROMA
 tel. 06/ 4990-681

INDICE

Stima dell'incidenza di malattie neurometaboliche	<u>pag.1</u>
Tabella delle notifiche-settimana 2/2-8/2/82	<u>pag.6</u>
Isolamenti di microorganismi	<u>pag.7</u>

INDEX

Estimated incidence of neurometabolic disorders	<u>pag.1</u>
Table of notifications-week 2/2-8/2/82	<u>pag.6</u>
Isolation of microorganisms	<u>pag.7</u>

NOTA BENE:

Il BEN è compilato nel Reparto Malattie Trasmissibili, Lab. Epidemiologia e Biostatistica (Direttore: Prof. A. Zampieri), Istituto Superiore di Sanità, Viale Regina Elena 299, 00161 ROMA; telefono: 06/4950314 - 4954617 - 4950607, ed è riprodotto in proprio presso il Servizio Documentazione, dell'Istituto Superiore di Sanità.

Notizie ed informazioni da riportare sul BEN vanno segnalate alla Dr.ssa S. Salmasso, Reparto Malattie Trasmissibili, I.E.B., I.S.S.

Gli articoli e le notizie riportate sul BEN possono essere citate previo consenso dell'Editore, contattabile ai numeri telefonici diretti su riportati. Chiunque voglia ricevere il BEN può farne richiesta al suddetto indirizzo.