
ATTI ACCADEMIA NAZIONALE DEI LINCEI
CLASSE SCIENZE FISICHE MATEMATICHE NATURALI

RENDICONTI

MARIA LUISA MOSTACCIUOLO, PATRIZIA MARCHESINI,
GIAN ANTONIO DANIELI, CORRADO ANGELINI

Epidemiologia genetica della distrofia muscolare di Bucherine in Italia

*Atti della Accademia Nazionale dei Lincei. Classe di Scienze Fisiche,
Matematiche e Naturali. Rendiconti, Serie 8, Vol. 78 (1985), n.1-2, p. 51-56.*
Accademia Nazionale dei Lincei

http://www.bdim.eu/item?id=RLINA_1985_8_78_1-2_51_0

L'utilizzo e la stampa di questo documento digitale è consentito liberamente per motivi di ricerca e studio. Non è consentito l'utilizzo dello stesso per motivi commerciali. Tutte le copie di questo documento devono riportare questo avvertimento.

*Articolo digitalizzato nel quadro del programma
bdim (Biblioteca Digitale Italiana di Matematica)
SIMAI & UMI*

<http://www.bdim.eu/>

Genetica. — *Epidemiologia genetica della distrofia muscolare di Duchenne in Italia.* Nota di MARIA LUISA MOSTACCIUOLO, PATRIZIA MARCHESINI, GIAN ANTONIO DANIELI e CORRADO ANGELINI, presentata (*) dal Corrisp. B. BATTAGLIA.

SUMMARY. — Data on the genetic epidemiology of Duchenne muscular dystrophy (X-linked recessive lethal) in nine Italian Regions are presented together for the first time. The highest incidence rates were recorded in Piedmont, Lombardy, Emilia and Venetia (about 27/100.000 male live births). Slightly lower incidence rates (about 21/100.000 male live births) were recorded in the South Italy; the difference seems to be due to underascertainment.

A genetic counselling programme, performed in Venetia since 1974, succeeded in reducing significantly the incidence rate for the disease in a ten years period.

INTRODUZIONE

L'epidemiologia genetica si occupa dell'eziologia e della distribuzione delle malattie ereditarie nelle popolazioni umane e delle strategie per il controllo della morbilità di questo tipo di patologie (Morton, 1982).

L'epidemiologia genetica costituisce un settore di ricerca della genetica di popolazione; negli ultimi decenni questa disciplina ha assunto importanza sempre maggiore, parallelamente al diffondersi della consulenza genetica come metodologia in grado di prevenire la nascita di individui affetti da gravissime patologie di origine genetica.

Tra queste certamente è da includere la Distrofia muscolare di Duchenne, malattia che colpisce la muscolatura scheletrica in modo progressivo. La malattia si manifesta in genere nei primi anni di vita ed ha un esito fatale intorno ai venti anni di età. È determinata da un gene, localizzato sul braccio corto del cromosoma X e si eredita come carattere recessivo legato al sesso. Il carattere letale si manifesta quindi nei maschi, ma può essere portato in eterozigosi da femmine che non presentano sintomi clinici della malattia, o presentano segni talmente trascurabili da passare generalmente inosservati.

La Distrofia muscolare di Duchenne è probabilmente il carattere letale più frequente nella specie umana, dato che colpisce un individuo ogni 3.500 nati maschi.

Risulta perciò evidente l'importanza di raccogliere dati attendibili di epidemiologia genetica per questo tipo di malattia nelle popolazioni umane.

(*) Nella seduta del 26 gennaio 1985.

MATERIALI E METODI

I metodi dell'epidemiologia genetica sono sostanzialmente gli stessi dell'epidemiologia classica, con l'unica differenza che lo studio verte su patologie rare, spesso di difficile diagnosi, che non rientrano in categorie patologiche soggette a denuncia o a catalogazione; è perciò necessario di solito procedere preliminarmente al censimento dei casi ospedalizzati e ricontrrollare successivamente le diagnosi di ciascun caso.

I parametri più usati sono il tasso di prevalenza, ossia il numero di affetti sul totale di individui di una data popolazione in un determinato tempo, ed il tasso di incidenza (che praticamente coincide con il tasso di prevalenza alla nascita), ossia il numero di nati che presentano il carattere patologico, sul totale dei nati di un determinato periodo, in una data popolazione.

Nel caso specifico della distrofia muscolare di Duchenne, trattandosi di un carattere recessivo legato al sesso, il tasso di incidenza corrisponde anche alla frequenza del gene nella popolazione studiata.

Nella popolazione della Regione Veneto, che è stata oggetto di studio da parte degli Autori di questo articolo fino dal 1968, l'indagine è stata effettuata mediante una rilevazione dei casi ricoverati negli ospedali delle diverse provincie, cui è seguito il ricontrollo delle diagnosi; a partire dal 1974, è stato istituito un servizio di consulenza genetica in collaborazione con la Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare e, a partire dal 1977 la ricerca epidemiologica e la consulenza genetica sono state condotte nell'ambito delle attività del Centro Regionale per l'Epidemiologia e la Prevenzione delle Malattie Neuromuscolari, presso l'Università di Padova.

Le ricerche effettuate da altri Autori in Italia si sono svolte con metodologie analoghe, seguendo le indicazioni della Società Italiana di Neurologia e della Società Italiana di Neuropsichiatria Infantile ed adottando una scheda unificata per il rilevamento dei casi di malattie neuromuscolari.

RISULTATI

La incidenza della Distrofia muscolare di Duchenne è stata studiata in popolazioni extraeuropee ed europee da oltre un ventennio (Danieli, 1984). In genere gli studi si riferiscono a campioni di popolazione piuttosto ridotti per ciascun Paese; infatti, nella maggior parte dei casi si tratta di dati epidemiologici raccolti da Neurologi o Pediatri interessati alla malattia, nell'area in cui operavano.

Soltanto di recente si è determinato un certo interesse per gli aspetti popolazionistici del problema; infatti la conoscenza precisa del tasso di incidenza della malattia è indispensabile per una corretta stima del tasso di mutazione, e la conoscenza di quest'ultimo è necessaria per poter prevedere i possibili effetti di strategie di prevenzione applicate alla popolazione nel suo complesso, come

campagne di consulenza genetica, screening neonatali o postnatali, depistage familiare dei casi, etc.

In Italia, nello scorso decennio, si è registrato un notevole interesse di molti Neurologi per la raccolta di dati epidemiologici sulla Distrofia muscolare di Duchenne; tale interesse si è concretato in alcune riunioni scientifiche nel corso delle quali sono stati discussi i problemi inerenti la raccolta dei dati ed è stata elaborata una scheda unificata per il rilevamento presso i diversi Centri.

Le ricerche condotte in questi anni hanno fornito dati di incidenza attendibili per diverse regioni italiane.

I dati disponibili attualmente sono riportati in Tabella I. Essi rappresentano una stima su un campione di nati pari al 40% del totale di nati vivi maschi della popolazione italiana.

Il tasso di incidenza risulta in media per l'intero territorio nazionale intorno a 22/100.000 nati vivi maschi, tuttavia nelle regioni con forte industrializzazione risulta intorno a 25/100.000 nati vivi maschi. Soltanto nel Friuli è stato rilevato un tasso di incidenza decisamente inferiore alla media nazionale (9,71/100.000 nati vivi maschi).

Nel Veneto, dal 1974 è stato avviato un programma di depistage familiare dei casi di Distrofia muscolare di Duchenne, in collaborazione con la Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare; essendo possibile la diagnosi di eterozigosi mediante opportuni saggi biochimici, è stato possibile individuare in ciascuna famiglia le persone a rischio di trasmettere ai figli il gene Duchenne e ad esse è stata fornita consulenza genetica non direttiva.

TABELLA I.

*Tassi di incidenza per la Distrofia muscolare di Duchenne
in diverse Regioni Italiane*

Regione	Periodo	N. di casi	N di nati vivi maschi	Tasso di incidenza su 100.000 nati vivi maschi
Piemonte (TO)	1960-1969 [1]	40	159.723	25,04
Lombardia (PV)	1961-1970 [2]	9	33.908	26,54
Alto Adige (BZ)	1960-1975 [15]	8	39.980	20,01
Friuli (UD, PN)	1962-1978 [13]	9	92.631	9,71
Veneto (totale)	1959-1968	101	371.765	27,16
Emilia Romagna (RA, FE, FO, RE)	1960-1970 [8]	26	116.570	22,30
Toscana (LI, LU, MC, PS)	1965-1976 [16]	25	108.092	23,12
Campania (totale)	1960-1971 [14]	156	721.163	21,63
Puglia (totale)	1961-1970 [7]	86	409.751	20,98
		460	2.053.579	22,39

È quindi possibile, a distanza di alcuni anni, verificare se la consulenza genetica abbia avuto effetto sull'andamento del tasso di incidenza nel tempo.

I dati riportati in Tabella II indicano chiaramente che nel periodo successivo all'introduzione della consulenza genetica, si è registrata una diminuzione significativa del tasso di incidenza.

TABELLA II.

Tassi di incidenza della Distrofia muscolare di Duchenne rilevati nella Regione Veneto prima e dopo l'introduzione della consulenza genetica.

(NVM \Rightarrow nati vivi maschi)

Area	Periodo	N. casi	NVM	T. incidenza su 100.000 NVM
Padova Rovigo Venezia Vicenza	1959-1968	65	233.766	27,81
	1974-1978	12	90.960	13,19

DISCUSSIONE

Il confronto dei dati rilevati per il territorio italiano con quelli riportati in letteratura risulta piuttosto problematico, a causa della grande variabilità dei dati riportati dai diversi studi (Danieli, 1984).

Studi molto accurati eseguiti recentemente in Scozia (Emery, 1985) e nell'Ontario (Williams *e coll.*, 1983) hanno fornito valori di tasso di incidenza per la Distrofia muscolare di Duchenne vicini a 30/100.000 nati vivi maschi.

I dati rilevati in Italia risulterebbero perciò leggermente sottostimati; ciò può essere dovuto al fatto che non tutti i casi affetti vengono ospedalizzati o che, per alcuni casi, vengono poste diagnosi imprecise o errate.

Anche il livello di educazione sanitaria della popolazione e la facilità di accesso ai centri di diagnosi possono giocare un ruolo molto importante in questo senso e la minore incidenza rilevata nelle regioni del Sud o in Alto Adige rispetto alle altre regioni italiane è probabilmente da imputare a cause di questo tipo.

Un discorso a parte merita l'incidenza rilevata in Friuli, nelle provincie di Udine e Pordenone: il valore risulta molto inferiore a quello medio per il territorio nazionale e costituisce il più basso valore finora registrato per popolazioni umane sottoposte ad indagine epidemiologica; la spiegazione in questo caso va ricercata o nella dimensione relativamente modesta del campione (che può comportare errori statistici dovuti al caso), o in fenomeni di deriva genetica verificatisi in passato nella popolazione.

La diminuzione del tasso di incidenza registrata nella Regione Veneto in seguito all'introduzione del depistage familiare e della consulenza genetica conferma osservazioni precedentemente riportate in letteratura (Emery, 1972; Kakulas e Hurse, 1976; Cowan *e coll.*, 1980; Mockton *e coll.*, 1982). Se ne deve quindi concludere che la consulenza genetica non direttiva offerta alle famiglie in cui si siano manifestati casi di Distrofia muscolare di Duchenne è in grado di prevenire la nascita di un numero non trascurabile di casi.

CONCLUSIONI

Le ricerche di epidemiologia genetica riguardanti la Distrofia muscolare di Duchenne sono in corso in Italia da circa un decennio ed hanno già cominciato a fornire dati attendibili, sulla base dei quali risulta oggi possibile programmare interventi di prevenzione genetica. Nella Regione Veneto, nella quale da tempo è operante un progetto pilota di consulenza genetica per le malattie neuromuscolari, il monitoraggio di un vasto campione di popolazione ha dimostrato l'efficacia di tale intervento preventivo in termini di riduzione del tasso di incidenza della malattia.

L'epidemiologia genetica rappresenta oggi uno strumento indispensabile per affrontare il problema del controllo della morbilità di patologie di origine genetica nelle popolazioni umane.

BIBLIOGRAFIA

- [1] BERLOLOTTO A., DE MARCHI M., DORIGUZZI C., MONGINI T., MONNIER C., PALMUCCI L., SCHIFFER D. e VERZÈ L. (1981) - *Epidemiology of Duchenne Muscular Dystrophy in the Province of Turin*. « *It. J. Neurol. Sci.* », 2, 81-84.
- [2] BESANA D., LANZI G., OTTOLINI A., GAMBA N. e ZAMBRINO C.A. (1980) - *Epidemiologia della Distrofia muscolare progressiva di Duchenne nella Provincia di Pavia*. Atti II Convegno Nazionale di Neuroepidemiologia, a cura di Boeri R. e Filippini G. 73-75.
- [3] COWAN J., MCDESSI G., STARK A. e MORGAN C. (1980) - *Incidence of Muscular Dystrophy in New South Wales and in the Australian Capital Territory*, « *J. Med. Genet.* », 17, 245-249.
- [4] DANIELI G.A. (1984) - *Studies on the prevalence of the Duchenne muscular dystrophy genotype at birth*. In « *Research into the origin and treatment of muscular dystrophy* » a cura di ten Kate L.P., Pearson P.L. e Stadhouders A.M. - « *Excerpta Medica Current Clinical Practice Series* », 20, 17-32.
- [5] EMERY A.E.H., WATTS M.S. e CLACK E.R. (1972) - *The effects of genetic counselling in Duchenne Muscular Dystrophy*. « *Clin. Genet.* », 3, 147-150.
- [6] EMERY A.E.H. (1985) - (Comunicazione personale).
- [7] FERRARI E., INTINO M.T., PERNIOLA T. e RUSSO M.G. (1980) - *Epidemiology of Duchenne Dystrophy and Carrier Detection in Puglia. Preliminary Reports*. In « *Muscular Dystrophy Research. Advance and New Trends* » a cura di Angelini C., Danielli G.A. e Fontanari D. « *Excerpta Medica International Congress* », Serie 527, 264-265.

- [8] FERRONI G. (1983) - *Indagine Epidemiologica sulle malattie neuromuscolari nel Ferrarese e nella Romagna*, Tesi di Specializzazione in Neurologia, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università di Padova.
- [9] KAKULAS B.A e HURSE P.V. (1977) - *The Muscular Dystrophies. Results of Carrier Detection and Genetic Counselling in Western Australia*, « Rec. Adelaide Child. Hosp. », 1, 232-243.
- [10] LUCCI B. (1980) - *Incidence, Prevalence and Mutation Rate of Duchenne Muscular Dystrophy in the Province of Reggio Emilia*. In « Muscular Dystrophy Research. Advances and New Trends » a cura di Angelini C., Danieli G.A., Fontanari D., « Excerpta Medica International Congress », Serie 527, 289-290.
- [11] MONKTON G., HOSKIN V. e WARREN S. (1982) - *Prevalence and Incidence of Muscular Dystrophy in Alberta, Canada*. « Clin. Genet. », 21, 19-24.
- [12] MORTON N.E. (1982) - *Outline of Genetic Epidemiology*. Karger Publ. Co.
- [13] NIGRIS P. (1983) - *Le malattie neuromuscolari in Friuli: indagine epidemiologica sulle principali patologie ereditarie*. Tesi di Laurea in Scienze Biologiche, Facoltà di Scienze mm.ff.nn., Università di Padova.
- [14] NIGRO G., COMI L.I., LIMONGELLI F.M., GIUGLIANO M.A.M., POLITANO L., PETRETTO V., PASSAMANO L. e STEFANELLI S. (1983) - *Prospective Study of X-Linked Progressive Muscular Dystrophy in Campania*. « Muscle & Nerve », 6, 253-262.
- [15] NENZI F. e DANIELI G.A. - Dati non pubblicati.
- [16] ROSSI B., SICILIANO G., SARTUCCI F. e BIANCHI F. - *Epidemiology of Progressive Muscular Dystrophy in the North-Western of Tuscany*. « Acta Neurologica » (in corso di stampa).
- [17] WILLIAMS W.R., THOMPSON M.W. e MORTON N.E. (1983) - *Complex segregation analysis and computer-assisted genetic risk assessment for Duchenne muscular dystrophy*. « Am. J. Med. Genet. », 14, 315-333.