

La malattia di Creutzfeldt-Jakob e le altre forme umane di encefalopatie spongiformi trasmissibili in Italia: uno studio di mortalità condotto su fonti diverse

Susanna CONTI (a), Maria MASOCCO (a), Renata SOLIMINI (a),
Virgilia TOCCACELI (a), Monica VICHI (a), Anna LADOGANA (b),
Susanna ALMONTI (b), Maria PUOPOLO (b) e Maurizio POCCHIARI (b)

(a) Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute;

(b) Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Riassunto. - La malattia di Creutzfeldt-Jakob (MCJ) è una patologia rara (circa 1 caso per milione), ma di grande rilievo per la Sanità Pubblica; dal 1993 è presente presso l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) il Registro Nazionale delle persone affette da tale patologia e su di essa sono stati svolti vari studi epidemiologici. In questo lavoro viene descritto uno studio di mortalità condotto, con tecniche di *record linkage*, sulle due fonti esistenti: il Registro Nazionale della MCJ e la Banca Dati sulla Mortalità in Italia, sviluppata dall'Ufficio di Statistica dell'ISS a partire dalle rilevazioni ufficiali condotte dall'ISTAT. Lo studio ha permesso di stimare elementi importanti quali la sottotifica della MCJ presso le due fonti, la misclassificazione dell'ISTAT e di dare a partire dalle due fonti una stima integrata della mortalità per MCJ in Italia: 1,58 decessi per milione di persone di età maggiore o uguale a 25 anni, che rappresentano il tasso medio nel periodo 1993-1999.

Parole chiave: malattia di Creutzfeldt-Jakob, mortalità, fonti di dati, sorveglianza, record linkage.

Summary (*Creutzfeldt-Jakob disease and related disorders in Italy: a mortality study carried out from different data sources*). - Creutzfeldt-Jakob Disease (CJD) is a rare pathology (about 1 case per million) but it has a great importance for Public Health; the Italian National CJD register has been established in the Istituto Superiore di Sanità (ISS) since 1993, and epidemiological studies on CJD have been carried out as well. This paper reports a mortality study carried out comparing and integrating data from the two available sources: the National CJD Register and the Italian Data Base on Mortality, processed by the ISS Statistics Unit, on the data collected by the Italian Census Bureau (ISTAT). The study allowed to estimate: the underreporting of CJD mortality to both sources, the misclassification of ISTAT data and the integrated mortality rates from CJD in Italy: 1.58 per million persons aged 25 or more, average rate during the period 1993-1999.

Key words: Creutzfeldt-Jakob disease, mortality, data sources, surveillance, record linkage.

Introduzione

Le encefalopatie spongiformi trasmissibili (*transmissible spongiform encephalopathies*, TSE) o "malattie da prione" sono forme neurodegenerative letali che colpiscono sia le persone che gli animali.

La malattia di Creutzfeldt-Jakob (MCJ) è la più comune fra le forme umane delle TSE; si tratta di una malattia diffusa in tutto il mondo, con un tasso di incidenza medio annuo poco superiore ad 1 caso per milione.

La gran parte dei casi di MCJ ricade nella forma cosiddetta "sporadica", la cui eziologia è sconosciuta. Il 10-15% circa dei casi di MCJ viene invece definito di tipo "genetico" ed è associato alla presenza di mutazioni

del gene della PrP (PRNP). Fra queste forme si trovano classificate anche la sindrome Gerstmann-Sträussler-Scheinker (*Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome*, GSS) e l'insonnia familiare fatale (*fatal familial insomnia*, FFI). Una piccolissima percentuale di casi di MCJ è poi di origine "iatrogena", cioè causata da trasmissione da persona a persona che avviene durante pratiche mediche, quali l'impianto di *dura mater* o la terapia con ormoni ipofisari di origine estrattiva.

Esiste infine una forma cosiddetta "variante", recentemente descritta [1], per la quale vi sono forti evidenze di un legame causale con il consumo di carne bovina contaminata con l'agente della encefalopatia spongiforme bovina (*bovine spongiform encephalopathy*, BSE) [2-4].

La maggior parte dei casi di variante della MCJ si è registrata nel Regno Unito, o in pazienti che vi hanno vissuto un periodo considerevole della loro vita ([5, 6] per un aggiornamento continuo dei dati vedi il sito <http://www.MCJ.ed.ac.uk>). Tuttavia vi sono stati casi di variante fra persone che non hanno mai soggiornato nel Regno Unito o in paesi con epidemie di BSE. Sono infatti stati riportati 9 casi in Francia ([7]; per un aggiornamento continuo dei dati vedi il sito <http://www.invs.sante.fr/surveillance>) e nel 2002 si è verificato il primo caso di variante anche in Italia [8].

Allo scopo di identificare i casi di variante della MCJ è in corso in tutti i paesi europei la sorveglianza delle forme umane delle TSE. Il caso recente, verificatosi nel Regno Unito, di un uomo di 69 anni che ha sviluppato la variante di MCJ sei anni e mezzo dopo una trasfusione di sangue da un donatore affetto dalla “variante” [9], rafforza la necessità di attuare una accurata sorveglianza in tutti i paesi.

La sorveglianza della MCJ e delle sindromi correlate consente inoltre di indagare su altri aspetti di interesse epidemiologico, quali i fattori di rischio delle forme sporadiche di MCJ, gli eventuali determinanti della sopravvivenza [10] o i possibili *cluster* spaziotemporali dei casi familiari di MCJ, delle GSS e FFI.

A livello internazionale sono stati stabiliti i criteri clinici e strumentali per la diagnosi della MCJ e sindromi correlate [11], ed esiste una efficace collaborazione fra i sistemi di sorveglianza di molti paesi europei, Australia, Canada e Stati Uniti ([12-15]; per un aggiornamento continuo dei dati vedi <http://www.euroMCJ.ed.ac.uk>), tuttavia rimane importante valutare la qualità e l'efficacia propria di ogni programma nazionale di sorveglianza.

In Italia la sorveglianza attiva della MCJ e delle sindromi correlate è stata avviata nel 1993 con l'istituzione di un Registro Nazionale, presso l'Istituto Superiore di Sanità [16, 17; per un aggiornamento continuo dei dati vedi <http://www.iss.it/goal/rncj>]. Inizialmente la notifica di caso era basata sulla segnalazione volontaria di singoli medici o centri clinici, ma dal marzo 2001 il governo italiano ha introdotto la notifica obbligatoria e l'esame neuropatologico obbligatorio al decesso dei casi segnalati [18], dopo che sono stati identificati molti casi di BSE tra il bestiame degli allevamenti italiani (per un aggiornamento continuo dei dati vedi: <http://www.to.izs.it/ceaindice.htm>) ed il conseguente allarme sociale.

Obiettivo di questo studio è valutare l'attività del Registro in termini di completezza dei dati e di copertura sul territorio nazionale e allo stesso tempo fornire una descrizione della diffusione della malattia in Italia. A tal fine sono stati posti a confronto i dati del Registro e i dati di mortalità per MCJ, nel periodo 1993-1999.

Materiali e metodi

Le fonti di dati utilizzate in questo studio sono rappresentate dal Registro Nazionale della MCJ e Sindromi Correlate e dalla Base di Dati sulla Mortalità in Italia elaborata dall'Ufficio di Statistica dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS). Il confronto fra queste due fonti di dati, nel periodo fra il 1993 (primo anno di attivazione del Registro) e il 1999 (ultimo anno in cui si rendevano disponibili i dati dell'Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT) all'inizio di questo lavoro), effettuato attraverso un *record linkage* con una tecnica già ampiamente utilizzata da alcuni degli autori in studi precedenti [19, 20], ha dato luogo ad una stima integrata del numero di morti per MCJ in Italia nel periodo 1993-1999, che, a sua volta, ha consentito di ottenere una stima della sottotifica al Registro e della misclassificazione dell'ISTAT delle morti per MCJ.

Propedeutico a questo confronto è stato un *follow-up* attivo dei casi segnalati al Registro presso le anagrafi comunali, per l'aggiornamento del loro stato in vita (necessario per tutti i casi segnalati prima della introduzione dell'obbligo di notifica di caso) e per un controllo ed una eventuale correzione dei dati anagrafici necessari all'analisi.

L'analisi separata delle due fonti ha poi permesso di fornire una stima della mortalità per MCJ in Italia per una finestra temporale più ampia, ovvero il ventennio dal 1982 al 2002.

I dati del Registro: 1993-2002

Il Registro Nazionale della MCJ e Sindromi Correlate, istituito in Italia nel 1993, raccoglie sistematicamente i dati clinico-epidemiologici dei casi di MCJ sporadica, iatrogena, genetica (inclusi i casi affetti dalla GSS, e FFI) e della variante [16, 18].

Le segnalazioni al Registro giungono da neurologi e neuropatologi, ma anche da geriatri e infettivologi. La notifica, che inizialmente avveniva su base volontaria, è divenuta obbligatoria per tutti i casi sospetti di MCJ dopo il 28 febbraio 2001, per effetto di un Decreto Ministeriale, che prevede anche l'obbligo dell'esame neuropatologico del tessuto cerebrale al momento del decesso [18].

Tutti i pazienti notificati al Registro sono stati classificati come casi “certi”, casi “probabili”, casi “possibili” di TSE (secondo i criteri diagnostici del WHO [11]) o “non casi”.

Tra i casi classificati come certi o probabili al Registro, nel periodo dal 1993 e il 2002, i decessi sono risultati essere 656 (inclusi quelli identificati attraverso l'indagine presso le anagrafi); di questi 545 erano casi sporadici di MCJ, 108 casi genetici (inclusi casi di FFI e GSS) e 3 erano casi iatrogeni da impianto di *dura mater*.

Il *follow-up* attivo presso le anagrafi

I dati demografici di interesse per l'analisi (genere, età e residenza) e lo stato in vita dei pazienti segnalati al Registro sono stati controllati e aggiornati, attraverso una indagine *ad hoc* condotta presso le anagrafi comunali di residenza e/o nascita degli stessi.

L'indagine ha avuto inizio nell'aprile del 2001 ed ha riguardato tutti i pazienti segnalati al Registro entro marzo del 2001, prima che la notifica di caso, nonché di decesso, divenisse obbligatoria.

Sono stati ricercati 997 del totale di 1059 pazienti segnalati a quella data (per 62 pazienti segnalati al Registro in forma anonima non è stato possibile effettuare questo controllo). Sono state contattate complessivamente 606 anagrafi comunali e sono state prese in considerazione tutte le risposte pervenute entro l'anno 2002.

Il tasso di risposta dei comuni è stato molto alto (559 anagrafi su 606 hanno risposto) e ha consentito di correggere i dati anagrafici e/o aggiornare lo stato in vita per circa il 60% dei pazienti ricercati.

I dati di mortalità ISTAT: 1982-1999

I dati di mortalità, raccolti dall'ISTAT, vengono forniti ogni anno, nell'ambito di una convenzione scientifica, all'Ufficio di Statistica dell'ISS, che provvede a collezionarli in modo informatizzato in una base di dati che consente anche il calcolo dei tassi causa-specifici standardizzati per età. Si tratta dei dati relativi alle persone decedute in Italia, resi in forma individuale ma anonima; vi sono alcune informazioni di tipo anagrafico raccolte al momento del decesso (quali l'età, il genere, i comuni di decesso, nascita e residenza, la data parziale di nascita e decesso - mese e anno) e la causa di morte iniziale, l'unica che l'ISTAT codifica, utilizzando la ICD-9 (International Classification of Diseases, IX rev.).

La ICD-9 prevede per la MCJ due codici, 046.1 ("Malattia di Creutzfeldt-Jakob", nella sezione "Infezioni del Sistema Nervoso Centrale da Virus Lenti") e 331.5 ("Malattia di Creutzfeldt-Jakob", nella sezione "Altre Degenerazioni Cerebrali"), senza distinzione fra le varie forme (sporadica, familiare, iatrogena e la variante, GSS e FFI) [21].

Nell'arco di tempo considerato in questo studio che va dal 1982 al 1999, l'ISTAT non ha attribuito ad alcun decesso il codice 331.5: è stato utilizzato solo il codice 046.1 e solo esso compare nelle nostre analisi.

Il record linkage fra i dati del Registro e i dati ISTAT: 1993-1999

Dopo aver aggiornato lo stato in vita e, ove necessario, corretto i dati anagrafici dei pazienti segnalati al Registro, con le informazioni desunte dal *follow-*

up presso le anagrafi comunali, è stato effettuato il *record linkage* fra i decessi per MCJ provenienti dalla base di dati ISTAT e i decessi di pazienti segnalati al Registro (indipendentemente dalla loro classifica di caso). La chiave di *linkage* utilizzata è composta dalle seguenti variabili: data di nascita (mese e anno), data di decesso (mese e anno), comune di residenza, comune di nascita e genere.

Il *record linkage* è stato effettuato prendendo in considerazione anche quei pazienti per i quali non era stato possibile effettuare il *follow-up* attivo presso le anagrafi o per i quali quest'ultimo era fallito, e pertanto risultavano ancora in vita al Registro (utilizzando naturalmente una chiave di *linkage* parziale, ovvero senza la data di decesso).

Il *record linkage* ha sempre dato luogo a "matches" univoci.

Va comunque sottolineato che il *record linkage* muove dall'ipotesi che i dati anagrafici relativi ai decessi ISTAT siano da considerarsi corretti poiché resi dall'ufficiale di stato civile e validati dall'ISTAT, mentre i dati anagrafici relativi ai pazienti segnalati al Registro potrebbero essere affetti da imprecisioni. Per queste ragioni si è proceduto in primo luogo all'indagine presso le anagrafi comunali di residenza e/o nascita dei pazienti segnalati al Registro per disporre di dati anagrafici quanto più aggiornati e/o corretti, e solo in un secondo momento si è proceduto al *record linkage* fra le due fonti. La possibilità, dunque, che la chiave di *linkage* utilizzata sia affetta da errore di una o più variabili pur non essendo nulla (poiché in taluni casi il *follow-up* presso le anagrafi è fallito) è di certo molto bassa. Nonostante ciò, al fine di ridurre la possibilità di errore nel non riuscire a effettuare un *linkage* corretto, si è proceduto anche ad usare una chiave meno specifica per tutti i decessi che risultavano classificati con il codice 046.1 all'ISTAT e non rintracciati, in prima battuta, tra i casi certi o probabili al Registro.

Analisi statistica

Attraverso il *record linkage* fra le due fonti, si è giunti ad una stima integrata dei decessi per MCJ e ad una valutazione della sottotifica al Registro e della misclassificazione dell'ISTAT per il periodo dal 1993 al 1999.

La stima integrata è stata ottenuta sommando al numero di decessi di casi "certi" o "probabili" segnalati al Registro rintracciati o meno all'ISTAT tra i decessi 046.1, il numero di decessi ISTAT codificati con il codice 046.1 che non sono stati rintracciati nel Registro fra tutti i casi segnalati.

I decessi di casi “certi” e “probabili” segnalati al Registro e non rintracciati all’ISTAT fra i decessi codificati con 046.1, si possono definire misclassificati dall’ISTAT, poiché si trovano annoverati fra i decessi la cui causa di morte è stata codificata con codici diversi da 046.1.

È stata ottenuta una stima della misclassificazione dell’ISTAT, calcolando il rapporto fra i decessi misclassificati e la stima integrata, e sono state analizzate le loro cause di morte, rintracciandoli fra i decessi che l’ISTAT ha codificato con codici diversi da 046.1.

I decessi che l’ISTAT ha codificato con 046.1, che non sono stati rintracciati fra le segnalazioni pervenute al Registro, sono stati considerati casi non notificati al Registro.

La stima della sottonotifica al Registro è stata ottenuta come proporzione fra questi ultimi e la stima integrata.

Al fine di valutare l’esistenza di una qualche sistematicità nella mancata copertura del Registro in relazione al territorio nazionale e/o in relazione a particolari gruppi di pazienti per genere ed età, è stata condotta un’analisi delle caratteristiche demografiche (genere, età e luogo di residenza) di questi decessi non notificati al Registro.

A partire dai decessi che hanno costituito la stima integrata, sono stati calcolati i tassi di mortalità standardizzati per età, per ogni anno di calendario dal 1993 al 1999 e per l’intero periodo.

L’analisi del *trend* temporale dei decessi nel periodo suddetto è stata effettuata utilizzando il modello di regressione di Poisson; il *trend* è stato analizzato per ogni classe di età considerata: 25-49 anni, 50-59 anni, 60-69 anni e 70 anni ed oltre.

La scelta del limite inferiore per l’analisi per età è stata dettata dal fatto che non sono stati registrati, in tutto il periodo considerato, decessi per MCJ tra persone di età inferiore a 25 anni.

Relativamente al periodo, 1993-1999, è stata condotta un’analisi della distribuzione per età, genere e residenza delle persone decedute: sono state calcolate le età medie al decesso separatamente per uomini e donne e poste a confronto con il test non parametrico U di Mann Whitney, sono stati inoltre calcolati i tassi standardizzati per età per le tre grandi ripartizioni geografiche Nord, Centro e Sud-Isole.

Tutti i tassi presentati in questo lavoro sono standardizzati con metodo diretto, avendo come popolazione standard quella italiana al Censimento del 1991; i tassi sono espressi per milione di persone residenti in Italia, di oltre 25 anni di età.

Risultati

Il record linkage tra ISTAT e Registro: 1993-1999

Nella Tab. 1 vengono riportati i risultati del *record linkage* per ogni anno del periodo 1993-1999.

Nel periodo 1993-1999, tra i casi segnalati al Registro ci sono stati 499 decessi; di questi 195 sono stati codificati come causa 046.1 presso l’ISTAT; l’analisi delle loro diagnosi al Registro rileva che 183 (94%) sono stati classificati come casi “certi” o “probabili”, mentre solo 7 (3,6%) sono stati classificati come “possibili” e 5 (2,6%) come “non casi”. I restanti 304 decessi di pazienti notificati al Registro non sono stati rintracciati all’ISTAT tra quelli la cui causa di

Tabella 1. - Risultati del *record linkage* fra i dati del Registro Nazionale della Malattia di Creutzfeldt-Jakob e i dati ISTAT. Stima integrata, misclassificazione all’ISTAT e sottonotifica al Registro: Italia 1993-1999

		Registro (decessi di pazienti segnalati al registro e loro diagnosi)				ISTAT (decessi classificati con codice 046.1)								
Anno di decesso	Totale decessi Registro	Rintracciati in ISTAT			Totali	Non rintracciati in ISTAT			Totali	Totale decessi ISTAT	Non rintracciati al Registro	Stima integrata	Misclassifica- zione ISTAT	Sottonotifica Registro
		Casi certi/prob.	Casi possibili	Non casi		Casi certi/prob.	Casi possibili	Non casi						
		a				b				c				
1993	42	17	0	0	17	19	1	5	25	29	12	48	39,6	25,0
1994	47	28	0	0	28	12	2	5	19	43	15	55	21,8	27,3
1995	44	20	1	1	22	15	3	4	22	35	13	48	31,3	27,1
1996	72	22	1	0	23	37	5	7	49	30	7	66	56,1	10,6
1997	81	26	1	1	28	35	9	9	53	34	6	67	52,2	9,0
1998	93	33	2	1	36	41	4	12	57	42	6	80	51,3	7,5
1999	120	37	2	2	41	51	4	24	79	46	5	93	54,8	5,4
Totale	499	183	7	5	195	210	28	66	304	259	64	457	46,0	14,0

morte è stata codificata con il codice 046.1, sebbene per 210 di loro la diagnosi al Registro risulti di caso “certo” o “probabile”. Pertanto sono 210 i decessi per MCJ misclassificati dall’ISTAT.

Nello stesso periodo, il numero complessivo di decessi che l’ISTAT definisce morti per MCJ (codificati con 046.1) è stato 259. Di questi, 64 decessi non sono stati rintracciati al Registro né tra i pazienti deceduti (indipendentemente dalla loro diagnosi) né tra i pazienti ancora in vita, per i quali non è stato possibile effettuare il *follow-up* presso le anagrafi.

Poiché è ragionevole assumere, dai risultati dell’analisi delle diagnosi condotta sui 195 decessi rintracciati in entrambi le fonti, che oltre il 90% delle morti che l’ISTAT codifica con 046.1 siano da attribuire effettivamente alla MCJ, si può affermare ragionevolmente che siano 64 i casi sfuggiti alla sorveglianza attiva, e ne rappresentino pertanto la sottonotifica.

La misclassificazione dell’ISTAT

In tutto il periodo tra il 1993 e il 1999, l’ISTAT ha misclassificato 210 casi certi o probabili di MCJ, dando luogo ad una misclassificazione stimata al 46%; tale percentuale è andata aumentando nel tempo, passando da 39,6% del 1993 a valori che superano il 50% dopo il 1996 e raggiungono il 54,8% nel 1999 (Tab. 1).

Per 174 dei casi misclassificati è stato possibile rintracciare la causa di morte (Tab. 2).

Si tratta di patologie prevalentemente legate a condizioni morbose dell’encefalo, spesso di natura non specificata, che potrebbero effettivamente suggerire una mancata diagnosi di MCJ. Infatti, fra le malattie del sistema nervoso e degli organi dei sensi (che rappresentano nel loro insieme il più frequente gruppo di cause, il 40,5%) ci sono le encefalopatie non specificate (18%), le condizioni morbose dell’encefalo non specificate (7,1%), le encefaliti non specificate (7,1%), le degenerazioni cerebrali non specificate e le degenerazioni senili dell’encefalo (3,3% e 1,4%), le atassie cerebellari, e casi con diagnosi di polineurite infettiva o postumi di infezioni da piogeni intracranici. Anche fra i disturbi psichici, secondo grande gruppo di cause (16,2%), si trovano condizioni morbose legate alle degenerazioni dell’encefalo e del sistema nervoso centrale: sono frequenti le diagnosi di demenze presenili e senili (9,5% e 2,9%), e le psicosi non specificate (2,4%). Ancora fra malattie del sistema circolatorio (14,3% delle cause) vi sono disturbi circolatori cerebrali acuti mal definiti o altri disturbi circolatori dell’encefalo mal definiti (3,3% e 1,9%). Vi sono poi decessi con diagnosi di infezioni da virus del sistema nervoso centrale (1,4%) e un caso di tumore dell’encefalo non specificato.

Oltre a queste patologie, ma meno frequenti, vi sono poi cause di morte assolutamente generiche e per lo più legate alle condizioni senili: infarto del miocardio, ischemia, arteriosclerosi, ulcera da decubito o stati morbosi mal definiti. Anche queste potrebbero forse nascondere una mancata diagnosi di MCJ, ma non si può escludere che possano essere il risultato di una scarsa attenzione da parte del medico che redige il certificato di morte, presumibilmente legata all’età del deceduto.

Infine, ma relativamente ad un numero di casi ridotto, si rintracciano cause ben definite e lontane dalla sintomatologia clinica riconducibile ad una MCJ: fra queste alcune forme di diabete, alcuni tumori (ad esclusione dell’encefalo), la cirrosi del fegato, l’ileo paralitico e l’artropatia, cause che potrebbero invece essere interpretate come rischi in competizione, ovvero patologie che, concomitanti alla MCJ, hanno condotto al decesso prima di questa.

La sottonotifica al Registro

Nell’intero periodo 1993-99 il numero totale di casi sottonotificati al Registro è 64 su 457 (stima integrata). Nel corso dei sette anni di attivazione del Registro è diminuita drasticamente la sottonotifica: nel 1993, ben un quarto dei decessi per MCJ non veniva notificata al Registro, nel 1999 invece la sottonotifica ha riguardato meno del 5% dei casi: solo 5 casi su 93 (stima integrata) non sono stati segnalati (Tab. 1).

L’analisi delle caratteristiche demografiche dei 64 decessi per MCJ non segnalati, rileva che la distribuzione per età e genere è analoga a quella dei casi segnalati e che dunque non esiste una sistematica sottonotifica che riguardi gruppi particolari della popolazione. Al contrario, un’analisi della provincia di residenza al momento del decesso (analisi condotta su 63 pazienti poiché per uno tale informazione risulta mancante) ha evidenziato una prevalenza di casi residenti in Lombardia (la gran parte, ben 10, a Milano), Campania e Veneto (Tab. 3).

La stima integrata: 1993-1999

La stima integrata di decessi per MCJ è risultata di 457 unità durante tutto il periodo 1993-1999 (Tab. 1), valore che dà luogo ad un tasso medio annuo pari a 1,58 per milione di abitanti, che è andato aumentando nel tempo, da 1,21 del 1993 a 2,13 del 1999. La regressione di Poisson sulla stima integrata mostra un aumento nel numero di decessi per MCJ nel corso degli anni ($p < 0,0001$). Tale aumento è sostenuto soprattutto dalla classe dei 60-69enni ($p = 0,0001$) e degli ultra70enni ($p = 0,006$), mentre non sono significativi gli aumenti nel numero di decessi nelle classi di età più giovani, ed in tutto il periodo si

Tabella 2. - Decessi di casi certi/probabili di malattia di Creutzfeldt-Jakob misclassificati dall'ISTAT: le cause di morte notificate in Italia, 1993-1999

Grande gruppo di cause	Codice (IX rev ICM)		N. decessi	% decessi
Malattie sistema nervoso e degli organi dei sensi	3483	Encefalopatia non specificata	38	18,1
	3489	Condizioni morbose dell'encefalo non specificate	15	7,1
	3239	Encefalite non specificata	15	7,1
	3319	Degenerazione cerebrale non specificata	7	3,3
	3312	Degenerazione senile dell'encefalo	3	1,4
	3343	Altre atassie cerebellari	2	1,0
	3453	Epilessia: stato di grande male	1	0,5
	3310	Malattia di Alzheimer	1	0,5
	3332	Mioclono	1	0,5
	3570	Polineurite infettiva acuta	1	0,5
	3260	Postumi di ascesso o di infezioni da piogeni intracranici	1	0,5
		Totale	85	40,5
	Disturbi psichici	2901	Demenza presenile	20
2900		Demenza senile, tipo semplice	6	2,9
2989		Psicosi non specificata	5	2,4
2904		Demenza arteriosclerotica	1	0,5
3030		Sindrome di dipendenza da alcool	1	0,5
3000		Stati di ansia	1	0,5
		Totale	34	16,2
Malattie sistema circolatorio	4360	Disturbi circolatori cerebrali acuti mal definiti	7	3,3
	4379	Altri e mal definiti disturbi circolatori dell'encefalo: non specificati	4	1,9
	4275	Arresto cardiaco	4	1,9
	4100	Infarto acuto del miocardio	3	1,4
	4370	Arteriosclerosi cerebrale	2	1,0
	4140	Arteriosclerosi coronarica	2	1,0
	4371	Altre malattie cerebrovascolari ischemiche generalizzate	2	1,0
	4149	Altra forma di ischemia cardiaca cronica non specificata	1	0,5
	4379	Altri e mal definiti disturbi circolatori dell'encefalo	1	0,5
	4289	Insufficienza cardiaca: non specificata	1	0,5
	4019	Iperensione essenziale: non specificata come maligna o benigna	1	0,5
	4292	Malattia cardiovascolare non specificata	1	0,5
	4349	Occlusione arterie cerebrali non specificata	1	0,5
	Totale	30	14,3	
Malattie infettive e parassitarie	0490	Mal. virali del sistema nervoso centrale: non specificate	3	1,4
	0799	Infezioni da virus di sede non specificata	1	0,5
	0389	Setticemia non specificata	1	0,5
		Totale	5	2,4
Tumori	2396	Tum. encefalo di natura non specificata	1	0,5
	1552	Tum. mal. fegato, non specificato se primitivo o secondario	1	0,5
	1579	Tum. mal. pancreas: parte non specificata	1	0,5
	1629	Tum. polmone non specificato	1	0,5
		Totale	4	1,9
Malatti ghiandole endocrine	2509	Diabete con complicazioni non specificate	1	0,5
	2500	Diabete mellito	1	0,5
	2502	Diabete mellito con coma	1	0,5
		Totale	3	1,4
Malattie sangue e organi ematopoietici	2829	Anemie emolitiche ereditarie: non specificate	1	0,5
Malattie apparato digerente	5715	Cirrosi fegato senza menzione di alcol	1	0,5
	5601	Ileo paralitico	1	0,5
	5570	Insufficienza vascolare dell'intestino	1	0,5
		Totale	3	1,4
Malattie apparato genito-urinario	5939	Altri disturbi rene e uretere non specificati	1	0,5
	5860	Insufficienza renale, non specificata	1	0,5
		Totale	2	1,0
Malattie apparato respiratorio	4660	Bronchite acuta	1	0,5
Malattie pelle e tessuto sottocutaneo	7070	Ulcera da decubito	1	0,5
Malattie sistema osteomuscolare e tessuto connettivo	7169	Artropatia non specificata	1	0,5
Sintomi, segni e stati morbosi mal definiti	7999	Altre cause sconosciute e non specificate	3	1,4
	7991	Collasso respiratorio	1	0,5
		Totale	4	1,9
Non recuperati			36	17,1
Totale decessi misclassificati			210	100,0

Tabella 3. - La sottonotifica al Registro in Italia, 1993-1999: decessi ISTAT per malattia di Creutzfeldt-Jakob (codice 046.1) non rintracciati fra i casi segnalati al Registro, per regione di residenza (numero di decessi = 64)

Regione di residenza (n. casi)	Provincia di residenza	n. decessi
Piemonte (1)	Cuneo	1
Liguria (4)	Genova	4
Lombardia (18)	Milano	10
	Bergamo	2
	Brescia	2
	Como	1
	Cremona	1
	Lecco	1
	Sondrio	1
Trentino (1)	Trento	1
Veneto (7)	Verona	5
	Padova	1
	Venezia	1
Emilia-Romagna (6)	Piacenza	3
	Parma	1
	Reggio Emilia	1
	Rimini	1
Marche (2)	Ancona	1
	Pesaro	1
Toscana (4)	Massa Carrara	1
	Prato	1
	Pistoia	1
	Siena	1
Umbria (1)	Terni	1
Lazio (1)	Roma	1
Campania (8)	Salerno	3
	Caserta	2
	Napoli	2
	Avellino	1
Abruzzo (1)	Pescara	1
Molise (1)	Campobasso	1
Puglia (1)	Bari	1
Calabria (1)	Reggio Calabria	1
Sardegna (3)	Cagliari	1
	Nuoro	1
	Oristano	1
Sicilia (3)	Catania	2
	Trapani	1
Non noto (1)		
Totale Italia		64

registrano solo 34 decessi sotto i 50 anni di età (7,4%). L'analisi della distribuzione per età e genere dei 457 decessi per MCJ, rileva che il tasso di mortalità delle donne è più basso e la loro età media al decesso più elevata (Fig. 1): il tasso medio annuo femminile è pari a 1,54, a fronte di un tasso maschile pari a 1,61, l'età media al decesso per le donne è pari a 65,3 anni, mentre per gli uomini è 63,5; tale differenza è statisticamente significativa ($p < 0,05$).

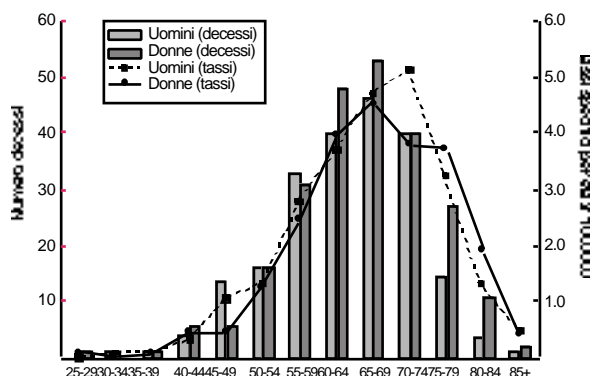


Fig. 1. - Mortalità per malattia di Creutzfeldt-Jakob per età e genere in Italia, 1993-1999. Fonte: stima integrata (numero decessi: 475).

L'analisi della distribuzione geografica rileva un tasso medio annuo di mortalità più elevato al Centro (1,87), seguito dal Nord (1,57) e dal Sud-Isole (1,39); tuttavia le differenze fra le tre ripartizioni geografiche non risultano statisticamente significative.

Un ventennio di dati: 1982-2002

L'integrazione tra dati di mortalità tratti dal Registro e dati ISTAT, relativa agli anni precedenti l'attivazione del Registro, ha consentito di coprire una finestra temporale più ampia per l'analisi della mortalità per MCJ in Italia.

Secondo i dati ISTAT, la mortalità per MCJ è andata aumentando da un tasso di 0,16 per milione del 1982 a un tasso di 1,07 nel 1999 (Tab. 4).

Tale andamento crescente viene confermato e anzi enfatizzato dai dati del Registro che mostrano tassi analoghi a quelli stimati dai dati ISTAT nei primi anni di attivazione del Registro, 1993-95, con un raddoppio del valore stimato per il 1993 (0,90) raggiunto nel 2002 (1,99).

La stima integrata ottenuta dal *record linkage* fra ISTAT e Registro, dà luogo ovviamente a valori più alti di quelli rilevabili dalle due fonti separatamente, nel periodo di sovrapposizione 1993-1999.

Esaminando la distribuzione delle età, si rileva che l'aumento della mortalità per MCJ è principalmente sostenuto dalle classi di età più anziane, in particolare dagli ultra70enni, e dagli individui di 60-69 anni; ciò è rilevabile qualunque sia la fonte di dati che si considera ed è confermato dai dati della stima integrata.

Conclusioni

Il Registro Nazionale dei Casi della MCJ e Sindromi Correlate e la Base di Dati di Mortalità in Italia, basata sulle rilevazioni ISTAT, sono le uniche

Tabella 4. - Tassi di mortalità per malattia di Creutzfeldt-Jakob, per classe di età e fonte: Italia 1982-2002

Anni	Dati ISTAT						Dati registro						Stima integrata					
	Tassi standardizzati per classi d'età						Tassi standardizzati per classi d'età						Tassi standardizzati per classi d'età					
	25-49	50-59	60-69	70+	Totale	Totale decessi	25-49	50-59	60-69	70+	Totale	Totale decessi	25-49	50-59	60-69	70+	Totale	Totale decessi
1982	0,00	0,43	0,39	0,22	0,16	6												
1983	0,05	0,56	1,20	0,36	0,36	13												
1984	0,00	0,15	0,67	0,00	0,13	5												
1985	0,10	0,14	1,86	0,48	0,45	16												
1986	0,00	0,57	0,39	0,00	0,16	6												
1987	0,10	0,14	1,50	0,32	0,38	13												
1988	0,05	0,43	1,47	0,52	0,42	16												
1989	0,10	0,84	1,46	0,77	0,57	21												
1990	0,15	0,71	1,76	0,89	0,61	24												
1991	0,10	0,57	1,43	1,95	0,70	26												
1992	0,10	0,43	0,95	1,55	0,51	20												
1993	0,09	0,56	2,22	1,51	0,73	29	0,19	1,28	2,37	1,28	0,90	36	0,20	1,70	3,32	1,79	1,21	48
1994	0,14	2,24	1,74	2,03	1,07	43	0,00	1,54	2,21	2,15	0,97	40	0,10	2,53	2,53	2,80	1,35	55
1995	0,10	0,86	1,88	2,13	0,85	35	0,14	0,83	2,66	1,28	0,84	35	0,10	1,27	2,82	2,72	1,16	48
1996	0,04	0,82	2,51	1,03	0,72	30	0,13	2,12	4,08	2,46	1,47	59	0,18	2,63	4,40	2,41	1,63	66
1997	0,09	0,43	2,49	1,99	0,81	34	0,23	0,82	4,38	3,14	1,45	61	0,23	0,83	5,01	3,38	1,59	67
1998	0,19	1,52	2,18	1,76	0,99	42	0,28	2,35	4,51	2,87	1,74	74	0,28	2,77	4,82	3,00	1,89	80
1999	0,24	1,10	2,92	1,87	1,07	46	0,24	1,66	5,83	4,45	2,01	88	0,33	1,66	6,29	4,42	2,13	93
2000							0,09	1,94	4,61	5,09	1,89	83						
2001							0,05	1,79	5,64	5,78	2,13	93						
2002							0,37	1,56	3,80	6,07	1,99	88						

due fonti indipendenti in grado di fornire informazioni sulla incidenza e sulla diffusione delle TSE in Italia. La possibilità di disporre di un tempo sufficientemente lungo di sovrapposizione fra le due ha permesso di effettuare un confronto efficace fra le due fonti, consentendo di pervenire ad una stima dei decessi per MCJ più vicina alla realtà.

I dati del Registro garantiscono infatti la qualità della diagnosi ma possono risentire di una mancanza di copertura su territorio nazionale (almeno fino a quando la notifica di caso non è divenuta obbligatoria), mentre i dati ISTAT garantiscono certamente esaustività e copertura a livello nazionale, ma non la qualità nella diagnosi riportata nel certificato di morte.

Tra i risultati più importanti di questa attività di confronto ed integrazione tra fonti indipendenti, c'è da sottolineare il miglioramento dell'attività del Registro dal 1996 in poi, come peraltro già evidenziato in uno studio precedente [19]. Tale miglioramento ha interessato l'intero territorio italiano, infatti le differenze tra i tassi di mortalità del Nord, Centro e Sud Italia non sono più statisticamente significative. Nel 1999 la sottonotifica al Registro è stata stimata in meno del 5%, ed è probabile si riduca ancora negli anni successivi. L'introduzione nel 2001 della notifica obbligatoria di tutti i casi sospetti di TSE e dell'esame neuropatologico del tessuto cerebrale al decesso [18] dovrebbe aver ulteriormente migliorato la sensibilità del sistema di sorveglianza.

L'aumento della mortalità per MCJ tra i pazienti ultrasessantenni osservato a partire dai dati del Registro è probabilmente dovuto ad un miglioramento della capacità diagnostiche indotto dall'attivazione di

un sistema di sorveglianza, per la maggiore attenzione riservata alla patologia, come già osservato in altri studi condotti in Italia [17] e in altri paesi con simili sistemi di sorveglianza [5, 22-26]. Nelle classi di età più giovani invece, né i dati del Registro né i dati ISTAT rilevano aumenti nei tassi di mortalità, suggerendo che è inverosimile vi siano mancate diagnosi fra i giovani pazienti, fra i quali tra l'altro è più probabile si sviluppi la "variante" della MCJ. Del resto la pronta identificazione in Sicilia del caso di variante di MCJ in una giovane paziente di 25 anni all'inizio del 2002, indica una buona efficienza e flessibilità del sistema di sorveglianza italiano [8].

Sorprende invece che all'aumento dell'efficienza del sistema di sorveglianza non sia associata una migliore classificazione della diagnosi resa sui certificati di morte raccolti dall'ISTAT, il cui tasso di misclassificazione aumenta nel tempo fino a superare il 54% nel 1999.

È probabile che il medico che compila il certificato di morte del paziente deceduto per MCJ, non sia a conoscenza della diagnosi di MCJ posta dagli specialisti, ovvero che in molti casi il medico (solo necroscopo) non sia mai venuto a conoscenza dei gravi disturbi neurologici da cui il paziente era affetto, come se non lo avesse mai visto in vita.

Questi risultati dimostrano che un sistema di sorveglianza delle TSE non può basarsi esclusivamente sull'utilizzo dei certificati di morte, ma, d'altro canto, evidenziano chiaramente che esiste una mancanza di comunicazione tra l'attività del Registro e le autorità sanitarie locali, che deve essere superata. Nel futuro, questo potrebbe realizzarsi

introducendo nei provvedimenti di legge sull'obbligo di notifica per le TSE anche la disposizione che il Registro comunicati al Ministero della Salute e alle ASL di pertinenza la corretta classificazione di tutti i casi sospetti di TSE ad esso segnalati.

Ricevuto il 15 novembre 2004.

Accettato l'8 marzo 2005.

BIBLIOGRAFIA

1. Will RG, Ironside JW, Zeidler M, Cousens SN, Estibeiro K, Alperovitch A, Poser S, Pocchiari M, Hofman A, Smith PG. A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet* 1996;347:921-5.
2. Lasmezas CI, Deslys JP, Demaimay R, Adjou KT, Lamoury F, Dormont D, Robain O, Ironside J, Hauw JJ. BSE transmission to macaques. *Nature* 1996;381:743-4.
3. Collinge J, Sidle KC, Meads J, Ironside J, Hill AF. Molecular analysis of prion strain variation and the aetiology of "new variant" CJD. *Nature* 1996;383:685-90.
4. Bruce ME, Will RG, Ironside JW, McConnell I, Drummond D, Suttie A, McCardle L, Chree A, Hope J, Birkett C, Cousens S, Fraser H, Bostock CJ. Transmissions to mice indicate that "new variant" MCJ is caused by the BSE agent. *Nature* 1997;389:498-501.
5. National CJD Surveillance Unit. *Twelfth Annual Report 2003. Creutzfeldt-Jakob disease Surveillance in the UK*. Edinburgh: NCJDSU; October 2004.
6. Wiersma S, Cooper S, Knight R, Kennedy AM, Joiner S, Belay E, Schonberger LB. Probable variant Creutzfeldt-Jakob disease in a U.S. resident - Florida, 2002. *Morb Mortal Wkly Rep* 2002;51:927-9.
7. Capek I, Vaillant V. French national Network for the surveillance of Creutzfeldt-Jakob disease and related diseases. Creutzfeldt-Jakob disease and related diseases in France from 1998 to 2000. *Euro Surveillance* 2003;8:14-8.
8. La Bella V, Collinge J, Pocchiari M, Piccoli F. Variant Creutzfeldt-Jakob disease in an Italian woman. *Lancet* 2002;360:997-8.
9. Llewelyn CA, Hewitt PE, Knight RS, Amar K, Cousens S, Mackenzie J, Will RG. Possible transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion. *Lancet* 2004;363:417-21.
10. Pocchiari M, Puopolo M, Croes EA, Budka H, Gelpi E, Collins S, Lewis V, Sutcliffe T, Giulivi A, Delasnerie-Laupretre N, Brandel JP, Alperovitch A, Zerr I, Poser S, Kretzschmar HA, Ladogana A, Rietvald I, Mitrova E, Martinez-Martin P, de Pedro-Cuesta J, Glatzel M, Aguzzi A, Cooper S, Mackenzie J, van Duijn CM, Will RG. Predictors of survival in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease and other human transmissible spongiform encephalopathies. *Brain* 2004;127:2348-59.
11. World Health Organization. *Global surveillance, diagnosis and therapy of Human Transmissible Spongiform Encephalopathies*. Report of a WHO Consultation Geneva Switzerland, 9-11 February 1998 (WHO/EMC/ZDI/98.9). Geneva:WHO; 1998.
12. Will RG, Alperovitch A, Poser S, Pocchiari M, Hofman A, Mitrova E, de Silva R, D'Alessandro M, Delasnerie-Laupretre N, Zerr I, van Duijn C. Descriptive epidemiology of Creutzfeldt-Jakob disease in six European countries, 1993-1995. EU Collaborative Study Group for MCJ. *Ann Neurol* 1998;43:763-7.
13. Collins S, Boyd A, Lee JS, Lewis V, Fletcher A, McLean CA, Law M, Kaldor J, Smith MJ, Masters CL. Creutzfeldt-Jakob disease in Australia 1970-1999. *Neurology* 2002;59:1365-71.
14. Elsaadany S, Semenciw R, Ricketts M, Mao Y, Giulivi A. Epidemiological study of Creutzfeldt-Jakob disease death certificates in Canada, 1979-2001. *Neuroepidemiology* 2004;24:15-21.
15. Belay ED, Maddox RA, Gambetti P, Schonberger LB. Monitoring the occurrence of emerging forms of Creutzfeldt-Jakob disease in the United States. *Neurology* 2003;60:176-81.
16. Ladogana A, Puopolo M, Almonti S, Geloso MC, Bevivino S, Daude N, Petraroli R, Pocchiari M. La malattia di Creutzfeldt-Jakob. La sorveglianza in Italia. *Not Ist Super Sanità* 2001;14:3-9.
17. Puopolo M, Ladogana A, Almonti S, Daude N, Bevivino S, Petraroli R, Poleggi A, Quanguo L, Pocchiari M. Mortality trend from sporadic Creutzfeldt-Jakob disease (MCJ) in Italy, 1993-2000. *J Clin Epidemiol* 2003;56:494-9.
18. Italia. Decreto ministeriale 12 dicembre 2001. Sorveglianza obbligatoria della malattia di Creutzfeldt-Jakob. *Gazzetta Ufficiale* n. 8, 10 gennaio 2002.
19. Arpino C, Conti S, Masocco M, Toccaceli V, Ladogana A, D'Alessandro M, Pocchiari M. Creutzfeldt-Jakob disease mortality in Italy, 1982-1996. *Neuroepidemiology* 1999;18:92-100.
20. Conti S, Farchi G, Galletti A, Masocco M, Napoli PA, Pezzotti P, Rezza G, Toccaceli V, Cariani G. La notifica della mortalità per AIDS in Italia (1992): qualità della certificazione e sottototifica. *GIAIDS. Giornale Italiano AIDS* 1997;8(1):12-6.
21. World Health Organization. *Manual of the international statistical classification of diseases, injuries and causes of deaths*. Based on recommendations of the 9th Revision Conferences, 1975, and adopted by the 29th World Health Assembly. Geneva: WHO; 1977.
22. Hainfellner JA, Jellinger K, Diringer H, Guentchev M, Kleinert R, Pilz P, Maier H, Budka H. Creutzfeldt-Jakob disease in Austria. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;61:139-42.
23. d'Aignaux JH, Laplanche JL, Delasnerie-Laupretre N, Brandel JP, Peoc'h K, Salomon D, Hauw JJ, Alperovitch A. Trends in mortality from sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in France 1992-7. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:787-9.
24. de Pedro Cuesta J. The future and problems of vigilance in Creutzfeldt-Jakob disease. *Rev Neurol* 2000;31:167-70.
25. Cousens S, Zeidler M, Esmonde TF, De Silva R, Wilesmith JW, Smith PG, Will RG. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in the United Kingdom. Analysis of epidemiological surveillance data for 1970-1996. *BMJ* 1997;315:389-95.
26. Glatzel M, Rogivue C, Ghani A, Streffer JR, Amsler L, Aguzzi A. Incidence of Creutzfeldt-Jakob disease in Switzerland. *Lancet* 2002;360:139-41.