



# RAPPORTI ISTISAN 20|12

ISSN: 1123-3117 (cartaceo) • 2384-8936 (online)

## **Registro Nazionale Malattie Rare: analisi epidemiologiche dei dati**

### **4° Rapporto (dati al 31 dicembre 2016)**

D. Taruscio, P. Torreri,  
G. Ferrari, Y. Kodra, A. Rocchetti



EPIDEMIOLOGIA  
E SANITÀ PUBBLICA



**ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ**

**Registro Nazionale Malattie Rare:  
analisi epidemiologiche dei dati**

**4° Rapporto  
(dati al 31 dicembre 2016)**

Domenica Taruscio, Paola Torreri,  
Gianluca Ferrari, Yllka Kodra, Adele Rocchetti

*Centro Nazionale Malattie Rare*

ISSN: 1123-3117 (cartaceo) • 2384-8936 (online)

**Rapporti ISTISAN  
20/12**

Istituto Superiore di Sanità

**Registro Nazionale Malattie Rare: analisi epidemiologiche dei dati. 4° Rapporto (dati al 31 dicembre 2016).**

Domenica Taruscio, Paola Torreri, Gianluca Ferrari, Yllka Kodra, Adele Rocchetti  
2020, iv, 96 p. Rapporti ISTISAN 20/12

Il Registro Nazionale Malattie Rare (RNMR) è stato istituito all'Istituto Superiore di Sanità in attuazione dell'articolo 3 del Decreto Ministeriale 279 del 18 maggio 2001 (DM 279/2001). Esso rappresenta uno strumento scientifico e istituzionale con importanti potenzialità, in grado di fornire informazioni utili alla sorveglianza nazionale epidemiologica di queste patologie, alla programmazione sanitaria e al miglioramento della *governance* della Rete Nazionale Malattie Rare. Il presente rapporto illustra lo stato di avanzamento delle attività del sistema Registro Nazionale Malattie Rare al 31/12/2016, con specifica attenzione e analisi relativamente al biennio 2015-2016.

*Parole chiave:* Registro; Malattie rare; Regioni; Dati; Analisi epidemiologiche; Sorveglianza

Istituto Superiore di Sanità

**National Registry of Rare Diseases: epidemiological analysis of data. 4<sup>th</sup> report (data as December 31, 2016).**

Domenica Taruscio, Paola Torreri, Gianluca Ferrari, Yllka Kodra, Adele Rocchetti  
2020, iv, 96 p. Rapporti ISTISAN 20/12 (in Italian)

The National Registry of Rare Diseases (*Registro Nazionale Malattie Rare*, RNMR) was established at the Istituto Superiore di Sanità in implementation of article 3 of Ministerial Decree 279 of 18 May 2001. It represents a scientific and institutional tool with important potential, capable of providing useful information for national surveillance epidemiology of these diseases, health planning and improvement of the *governance* of the National Rare Disease Network. This report illustrates the progress of the activities of the RNMR system as at 31/12/2016, with specific attention and analysis for the 2015-2016 two-year period.

*Key words:* Registry; Rare diseases; Regions; Data; Epidemiological analysis; Surveillance

Ha contribuito alla revisione del report il dottor Antonino Bella (Dipartimento Malattie Infettive dell'Istituto Superiore di Sanità).

Per informazioni su questo documento scrivere a: [registromr@iss.it](mailto:registromr@iss.it)

Il rapporto è accessibile online dal sito di questo Istituto: [www.iss.it](http://www.iss.it)

Citare questo documento come segue:

Taruscio D, Torreri P, Ferrari G, Kodra Y, Rocchetti A. *Registro Nazionale Malattie Rare: analisi epidemiologiche dei dati. 4° Rapporto (dati al 31 dicembre 2016)*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporti ISTISAN 20/12).

---

Legale rappresentante dell'Istituto Superiore di Sanità: *Silvio Brusaferrò*  
Registro della Stampa - Tribunale di Roma n. 114 (cartaceo) e n. 115 (online) del 16 maggio 2014

Direttore responsabile della serie: *Paola De Castro*

Redazione: *Sandra Salinetti e Manuela Zazzara*

La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori, che dichiarano di non avere conflitti di interesse.



Hanno fornito i dati e contribuito a questo rapporto i Registri delle seguenti Regioni e Province Autonome:

Alfonso MASCITELLI	<i>Registro Regionale dell'Abruzzo</i>
Lamberto MANZOLI	<i>Registro Regionale dell'Abruzzo</i>
Giulia MOTOLA	<i>Registro Regionale della Basilicata</i>
Gerardina SORRENTINO	<i>Registro Regionale della Basilicata</i>
Domenico GULLÀ	<i>Registro Regionale della Calabria</i>
Giuseppe LIMONGELLI	<i>Registro Regionale della Campania</i>
Elisa ROZZI	<i>Registro Regionale dell'Emilia-Romagna</i>
Matteo VOLTA	<i>Registro Regionale dell'Emilia-Romagna</i>
Maurizio SCARPA	<i>Registro Regionale del Friuli Venezia Giulia</i>
Rosaria Maria DARIOL	<i>Registro Regionale del Friuli Venezia Giulia</i>
Luca CASERTANO	<i>Registro Regionale del Lazio</i>
Andrea LENZI	<i>Registro Regionale del Lazio</i>
Esmeralda CASTRONUOVO	<i>Registro Regionale del Lazio</i>
Marco PIGNOCCO	<i>Registro Regionale del Lazio</i>
Rosa BELLOMO	<i>Registro Regionale della Liguria</i>
Sergio VIGNA	<i>Registro Regionale della Liguria</i>
Erica DAINA	<i>Registro Regionale della Lombardia</i>
Laura BOTTANELLI	<i>Registro Regionale della Lombardia</i>
Sara GAMBA	<i>Registro Regionale della Lombardia</i>
Lucia DI FURIA	<i>Registro Regionale delle Marche</i>
Deborah GORDINI	<i>Registro Regionale delle Marche</i>
Vincenzo SANTILLO	<i>Registro Regionale del Molise</i>
Tiziana PRESUTTI	<i>Registro Regionale del Molise</i>
Giuseppina ANNICCHIARICO	<i>Registro Regionale della Puglia</i>
Maria MALERBA	<i>Registro Regionale della Puglia</i>
Simone BALDOVINO	<i>Registro Interregionale del Piemonte e della Valle d'Aosta</i>
Dario ROCCATELLO	<i>Registro Interregionale del Piemonte e della Valle d'Aosta</i>
Paolo MOI	<i>Registro Regionale della Sardegna</i>
Antonello ANTONELLI	<i>Registro Regionale della Sardegna</i>
Salvatore SCONDOTTO	<i>Registro Regionale della Sicilia</i>
Gabriella DARDANONI	<i>Registro Regionale della Sicilia</i>
Fabrizio BIANCHI	<i>Registro Regionale della Toscana</i>
Anna PIERINI	<i>Registro Regionale della Toscana</i>
Federica PIERONI	<i>Registro Regionale della Toscana</i>
Alessio COI	<i>Registro Regionale della Toscana</i>
Michele SANTORO	<i>Registro Regionale della Toscana</i>
Paola CASUCCI	<i>Registro Regionale dell'Umbria</i>
Ombretta CHECCONI	<i>Registro Regionale dell'Umbria</i>
Maria Concetta PATISSO	<i>Registro Regionale dell'Umbria</i>
Paola FACCHIN	<i>Registro Regionale del Veneto</i>
Monica MAZZUCATO	<i>Registro Regionale del Veneto</i>
Francesco BENEDICENTI	<i>Registro della Provincia Autonoma di Bolzano</i>
Carla MELANI	<i>Registro della Provincia Autonoma di Bolzano</i>
Paola ZUECH	<i>Registro della Provincia Autonoma di Bolzano</i>
Annunziata DI PALMA	<i>Registro della Provincia Autonoma di Trento</i>
Annalisa PEDROLLI	<i>Registro della Provincia Autonoma di Trento</i>



# INDICE

<b>1. Registro Nazionale Malattie Rare: una panoramica italiana e internazionale.....</b>	<b>1</b>
1.1. Metodi di analisi della performance dei centri .....	2
1.2. Attività internazionali.....	3
1.2.1. Reti Europee di Riferimento .....	3
1.2.2. <i>European Joint Programme on Rare Diseases</i> .....	4
1.2.3. <i>European Platform on Rare Diseases Registration</i> .....	5
<b>2. Metodi di raccolta, selezione, controllo ed elaborazione dei dati.....</b>	<b>7</b>
2.1. Dati e caratteristiche del flusso sanitario nazionale.....	7
2.1.1. Variabili del dataset dell’RNMR .....	8
2.1.2. Obiettivi, procedimento e limitazioni dei controlli .....	9
2.1.3. Criteri di controllo dei dati.....	10
2.1.4. Analisi e gestione dei record duplicati e obiettivi di analisi .....	13
2.2. Metodi e analisi epidemiologiche .....	14
2.3. Qualità dell’RNMR: azioni volte al miglioramento .....	16
<b>3. Analisi descrittiva dei dati raccolti .....</b>	<b>18</b>
3.1. Risultati nazionali e regionali: anni 2000-2016.....	18
3.2. Risultati nazionali e regionali: anni 2015-2016.....	21
3.2.1. Risultati nazionali e regionali: la migrazione sanitaria interregionale .....	22
Allegato al capitolo 3.	
Trend delle segnalazioni all’RNMR per regione nel periodo 2000-2016 .....	26
<b>4. Classificazione delle patologie.....</b>	<b>33</b>
4.1. Metodi di classificazione: ICD-9-CM e gruppi ERN.....	33
4.1.1. Classificazione ICD-9-CM .....	33
4.1.2. Classificazione gruppi ERN.....	34
<b>5. Analisi statistica di patologie e gruppi di malattie rare più frequenti .....</b>	<b>36</b>
5.1. Età all’esordio, alla diagnosi e intervallo diagnostico.....	36
5.2. Attività dei Presidi.....	40
5.3. Migrazione sanitaria.....	40
5.4. Età alla diagnosi e ripartizione tra i sessi .....	41
Allegato al capitolo 5.	
Dati sulle Malattie Rare (MR) più frequenti relativi a diversi parametri considerati.....	42
<b>6. Malattie rare non segnalate all’RNMR. DATI al 31/12/2016.....</b>	<b>63</b>
<b>7. Distribuzione delle patologie per regione (biennio 2015-2016).....</b>	<b>64</b>
<b>Conclusioni.....</b>	<b>67</b>
<b>Bibliografia.....</b>	<b>68</b>

**Appendice A**

Variabili richieste per la raccolta dati dell'RNMR (versione del 29 aprile 2015) ..... 69

**Appendice B**

Regolamento per il trattamento dei dati personali e sensibili dell'RNMR  
in vigore fino all'introduzione del GDPR 2016/679 ..... 73

**Appendice C**

MR attribuite ai gruppi ERN con relativo codice di esenzione..... 79

# 1. REGISTRO NAZIONALE MALATTIE RARE: UNA PANORAMICA ITALIANA E INTERNAZIONALE

Il presente rapporto illustra lo stato di avanzamento delle attività del sistema Registro Nazionale Malattie Rare (RNMR) al 31/12/2016, con specifica attenzione e analisi relativamente al biennio 2015-2016.

L'adesione dei vari Registri Regionali/Interregionali (RR) all'RNMR è avvenuta nel tempo con modalità e tempistiche differenti. Sin dal 2012 si è raggiunta tuttavia ad una copertura nazionale che ha permesso all'RNMR di procedere effettivamente con le attività di programmazione sanitaria e sorveglianza epidemiologica.

Nello specifico nel presente rapporto vengono presentate le analisi relative al numero di segnalazioni per Regione di invio dati (Regione del Presidio di certificazione), la casistica delle patologie rare segnalate, l'analisi della migrazione sanitaria e l'analisi descrittiva delle caratteristiche epidemiologiche di alcune malattie con lo scopo di restituire informazioni utili per la programmazione sanitaria al Ministero della Salute e alle Regioni.

L'RNMR istituito all'Istituto Superiore di Sanità (ISS) in attuazione dell'articolo 3 del Decreto Ministeriale (DM) 279/2001 "Regolamento di istituzione della rete nazionale delle malattie rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie ai sensi dell'articolo 5, comma 1, lettera b) del decreto legislativo 29 aprile 1998, 124" (1) è inserito nel Sistema Statistico Nazionale (SISTAN) sin dal 2014 (studio progettuale ISS-00046) e nel Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri (DPCM) 3 marzo 2017 "Identificazione dei sistemi di sorveglianza e dei registri di mortalità, di tumori e di altre patologie" (*Gazzetta Ufficiale Serie Generale* 109 del 12 maggio 2017) il quale affida all'ISS l'implementazione e la gestione di alcuni registri/sorveglianze a carattere nazionale.

Esso rappresenta anche uno strumento scientifico e istituzionale con importanti potenzialità in grado di dare indicazioni finalizzate alla sorveglianza nazionale epidemiologica di queste patologie, alla programmazione sanitaria e al miglioramento della *governance* della Rete Nazionale Malattie Rare. Quest'ultima è costituita dalle reti regionali delle malattie rare al cui interno sono presenti i Presidi/Centri per la diagnosi e il trattamento delle Malattie Rare (MR) identificati con delibere/atti regionali dagli RR istituiti dalle Regioni e infine dall'RNMR, che rappresenta il raccordo a livello centrale.

Il flusso dei dati epidemiologici è il seguente: i Presidi/Centri raccolgono i dati dei pazienti affetti da MR e li trasmettono agli RR; questi inviano un *set* di dati all'RNMR, come definito dall'accordo Stato Regioni del 10 maggio 2007 (2).

Gli RR sono stati istituiti con modalità e tempistiche diverse e hanno aderito all'RNMR con altrettante tempistiche differenti.

Nella Figura 1 sono illustrati gli anni di istituzione di ciascun registro regionale e successiva adesione all'RNMR (3). Si evidenzia in particolare che nel 2012 si è giunti ad avere la copertura a livello nazionale dei dati relativi ai pazienti con MR, e quindi a costruire il quadro epidemiologico nazionale.

Il Piemonte e la Valle d'Aosta hanno costituito un Registro congiunto interregionale a partire dal 2008, mentre il Registro piemontese è attivo dal 2005.

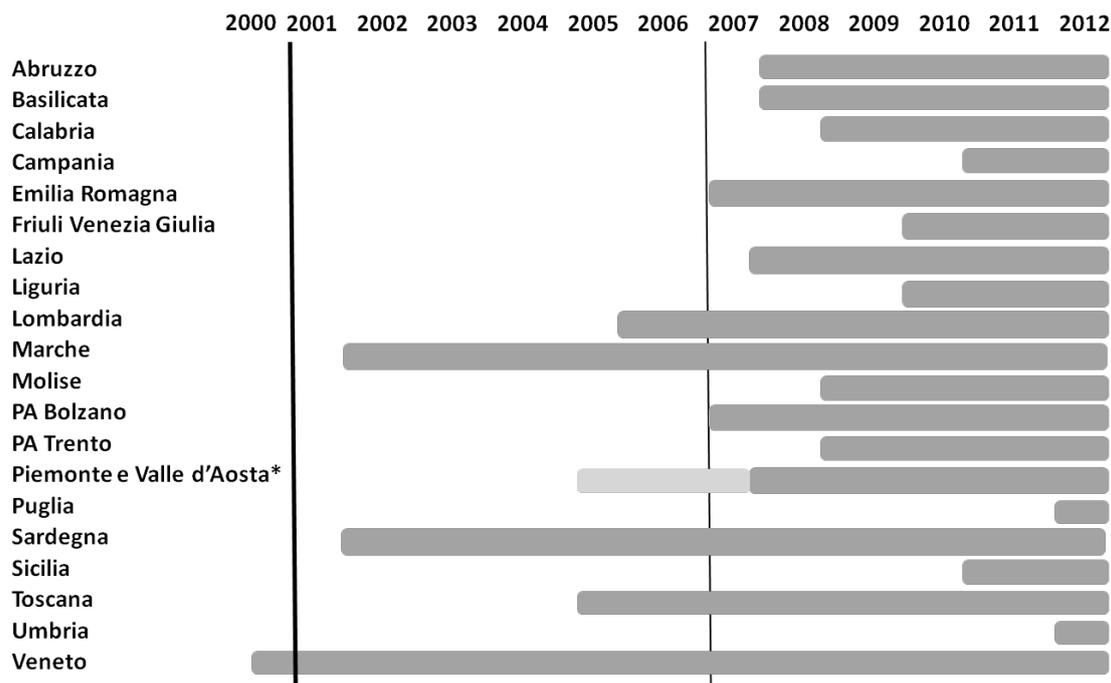


Figura 1. Copertura nel tempo a livello nazionale del Registro Nazionale Malattie Rare

Gli sviluppi comunitari e internazionali nel settore delle MR richiedono che i registri di MR siano realizzati sempre più come sistemi aperti, capaci di scambiare informazioni con gli altri sistemi di registrazione, sia nazionali, che europei che internazionali quali i flussi istituzionali del Nuovo Sistema Informativo italiano (NSIS), i flussi di farmacovigilanza, altri registri di patologia, e la piattaforma europea dei registri di MR. Tali sviluppi avvantaggiano sia la ricerca epidemiologica che la ricerca clinica. Quest'ultima infatti si sta sviluppando sempre più attraverso collaborazioni e iniziative di portata europea e globale come, per esempio, le nuove reti europee per le MR (*European Reference Networks*, ERN).

Il flusso informativo istituito dal DM 279/2001 è probabilmente l'unico al mondo a raccogliere i dati, attraverso l'attività coordinata da più registri, ossia dagli RR, che coprono sistematicamente tutto il territorio nazionale con una popolazione di circa 60 milioni di abitanti.

Il rapporto costituisce uno strumento informativo utile per la programmazione e il monitoraggio delle iniziative nazionali e regionali riguardanti le MR, così come per indirizzare meglio la ricerca, la pratica clinica e i servizi di assistenza ai pazienti, e, infine, per promuovere la partecipazione dei Presidi italiani alle ERN.

## 1.1. Metodi di analisi della performance dei centri

Per performance dei centri si intende la misura della qualità delle attività dei Presidi accreditati, collegata ai servizi, quali: l'erogazione dei benefici ai pazienti, la tempistica relativa alla conferma diagnostica, al rilascio di esenzioni, alla presa in carico e alla cura del paziente in tutti i suoi aspetti.

Attraverso l'unico strumento dell'RNMR non si può condurre una vera e propria analisi della performance dei centri, ma si può descrivere la distribuzione delle segnalazioni e delle

certificazioni di MR individuate da ogni Presidio accreditato. Questo può rappresentare un primo criterio di valutazione della prestazione, ma sicuramente non è sufficiente a definire la performance di un centro nella sua interezza.

Inoltre in termini di performance dei centri e di presa in carico del paziente con MR, l'area coperta dai Presidi della Regione Veneto, delle Province Autonome di Trento (PA Trento) e Bolzano (PA Bolzano) è considerata e studiata come unica Area Vasta (DGR Regione Veneto n. 2706 del 10 settembre 2004; DGR Regione Veneto n. 2046 del 3/7/2007).

## 1.2. Attività internazionali

### 1.2.1. Reti Europee di Riferimento

Nel marzo 2011 è stata adottata la Direttiva europea (2011/24/UE) sui diritti dei pazienti all'assistenza sanitaria transfrontaliera che ha istituito un quadro giuridico di riferimento per l'assistenza sanitaria transfrontaliera all'interno dell'Unione europea (4).

Uno degli obiettivi della Direttiva è quello di promuovere la cooperazione tra i sistemi sanitari degli Stati membri attraverso l'istituzione delle Reti Europee di Riferimento (*European Reference Networks*, ERN), reti di centri di *expertise* e prestatori di cure sanitarie organizzate a livello transfrontaliero.

L'articolo 12 identifica nelle MR il settore strategico da cui cominciare. Infatti le reti costituiscono un ottimo modello per superare alcuni dei problemi specifici delle MR: la scarsità dei pazienti, risorse dedicate e la frammentazione delle competenze.

Con la Direttiva europea si è senz'altro emancipato il concetto di assistenza sanitaria, passando dalla sola ottimizzazione del rapporto costo-efficacia al miglioramento della qualità delle cure e dell'equità nell'accesso all'assistenza stessa. Questo cambiamento implica una prospettiva nuova poiché queste reti dovranno rappresentare un chiaro valore aggiunto per tutti gli aspetti relativi alle MR: facilitare l'adozione e la diffusione delle innovazioni della scienza medica e delle tecnologie sanitarie, la formazione medica specifica, la diffusione e condivisione delle conoscenze scientifiche e degli standard di cura.

Infatti, nella decisione delegata della Commissione (2014/286/UE) relativa ai criteri e alle condizioni che devono soddisfare le reti di riferimento europee e i prestatori di assistenza sanitari, si specifica che le ERN debbano (5-7):

- scambiare, raccogliere e diffondere conoscenze, evidenze e competenze all'interno e all'esterno della rete, in particolare sulle diverse alternative, sulle opzioni terapeutiche e sulle prassi ottimali rispetto all'erogazione dei servizi e delle terapie disponibili per ogni particolare malattia o condizione di salute;
- promuovere le competenze e sostenere i prestatori di assistenza sanitaria nell'erogare tale assistenza il più vicino possibile ai pazienti a livello locale, regionale e nazionale;
- sviluppare e attuare orientamenti clinici e percorsi transfrontalieri dei pazienti;
- elaborare e attuare indicatori di risultato e di performance;
- sviluppare e mantenere un contesto di qualità, di sicurezza del paziente e di valutazione.

Obiettivo primario delle ERN è quindi quello di condividere le migliori conoscenze scientifiche e cliniche fra gli operatori sanitari e i centri di competenza dei diversi Paesi, anche con il contributo attivo dei rappresentanti dei pazienti, denominati *European Patient Advocacy Groups* (ePAG), e pertanto, scopo delle reti di riferimento è di applicare criteri comuni per prendere in carico le persone con MR che richiedono cure specializzate; fungere inoltre da centri di ricerca e competenza per il trattamento di pazienti di altri Paesi e assicurare la disponibilità di

strutture di cura, se necessario.

Un altro vantaggio previsto è che le reti e i loro membri saranno in una posizione migliore per applicare per la richiesta di finanziamenti per la ricerca e sviluppare ulteriormente, ma anche accelerare, la ricerca di base e traslazionale. I centri di *expertise* (competenza) presenti sul territorio nazionale che hanno soddisfatto i criteri richiesti dalla Commissione europea e che hanno ricevuto l'autorizzazione dal Ministero della Salute si sono candidati a partecipare alle ERN per le MR.

Le 24 ERN ufficialmente istituite nel marzo 2017, ognuna delle quali lavora su specifiche aree di competenza, forniranno un quadro di riferimento per i percorsi sanitari dei pazienti affetti da MR attraverso un elevato livello di competenze integrate e dovranno promuovere l'accesso a strumenti comuni come i registri, la telemedicina e le linee guida sulle migliori pratiche cliniche per la diagnosi e le cure.

Le ERN utilizzano un sistema virtuale (*Clinical Patient Management System*, CPMS) per la condivisione di dati e informazioni cliniche di pazienti, per facilitare e accelerare la diagnosi e il trattamento delle condizioni complesse. Attraverso questo sistema, i prestatori di assistenza sanitaria dei diversi Stati membri sono in grado di connettersi per condividere le proprie competenze, conoscenze e le esperienze relative a specifici casi di malattia.

A conclusione del complesso *iter* previsto dal bando dell'Unione Europea, il nostro Paese ha avuto l'approvazione per la partecipazione a 23 delle 24 ERN nelle quali sono coinvolti 63 ospedali e 187 unità in qualità di *full member*.

## **1.2.2. European Joint Programme on Rare Diseases**

Nel gennaio 2019 la Commissione UE ha lanciato lo *European Joint Programme on Rare Diseases* (EJP RD), il nuovo progetto europeo volto a incentivare le attività di ricerca sulle MR.

Come riconosciuto dalla Raccomandazione del Consiglio 2009/C151/02, le MR sono il primo esempio di un'area di ricerca che può trarre un enorme vantaggio dal coordinamento su scala europea e internazionale.

Una strategia di ricerca sulle MR a livello europeo dovrebbe quindi basarsi sui risultati raggiunti e consolidati in Europa e includere e coordinare tutti gli attori e le iniziative rilevanti per le MR, sviluppando collaborazione e sinergie a livello internazionale con strutture di ricerche quale l'*International Rare Diseases Research Consortium* (IRDiRC).

Superare la frammentazione, evitare la duplicazione di sforzi, utilizzare in modo efficace dati e risorse porterà ad un miglioramento dell'intero sistema e, in particolare, a progressi scientifici più rapidi.

Il partenariato, coordinato dalla Francia, coinvolge più di 130 istituzioni di 35 paesi, inclusa l'Italia, e le ERN con lo scopo di creare un sistema globale e sostenibile che consenta un circolo virtuoso tra ricerca, innovazione e assistenza clinica.

Il progetto ha a disposizione un budget di 100 milioni di euro, una parte (55 milioni di euro) fornita dai Ministeri, Agenzie, Regioni e Fondazioni dei Paesi partecipanti, e una parte proveniente dalla Commissione europea mediante il programma Horizon 2020, per supportare le attività di ricerca. Il sistema si basa su risorse, esperienze e reti esistenti, come RD-Connect (<http://rd-connect.eu>), EURORDIS (<https://www.eurordis.org/>), ERN ([https://ec.europa.eu/health/ern\\_it](https://ec.europa.eu/health/ern_it)), eRare (<http://www.erare.eu/>), Orphanet (<https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=IT>) e infrastrutture di ricerca come ELIXIR (<https://elixir-italy.org/news/executive-masters-in-management-delle-infrastrutture-di-ricerca/>), BBMRI (<https://www.bbmri.it/>), EATRIS (<https://eatris.eu/>), ECRIN (<https://www.ecrin.org/>), INFRAFRONTIER (<https://www.infrafrontier.eu/>).

L'EJP RD permetterà inoltre di realizzare una piattaforma virtuale per favorire lo scambio di

dati (clinici, epidemiologici e scientifici) tra accademia, imprese e ospedali, migliorando la diffusione e la conoscenza sui trattamenti per le MR.

Nel contesto specifico, vista la grande produzione di informazioni e la necessità di riutilizzo e di interpretazione efficiente dei dati, appare fondamentale l'introduzione delle "omics" nelle pratiche assistenziali e la strutturazione dei centri di assistenza nelle reti di riferimento europee.

È necessario utilizzare in modo efficiente risorse e dati, massimizzare il potenziale degli strumenti e delle infrastrutture già finanziati collegandoli e, soprattutto, adattandoli alle esigenze degli utenti finali e facilitare la condivisione di dati, strumenti ed esperienze nel campo europeo e oltre.

Pertanto gli obiettivi principali del progetto riguardano:

- il miglioramento di integrazione, efficacia, produzione e impatto sociale della ricerca su MR attraverso lo sviluppo e la promozione della condivisione di dati clinici e di ricerca, di materiali, processi, conoscenze e know-how a livello dell'Europa e mondiale.
- l'implementazione e lo sviluppo ulteriore di un modello efficiente di sostegno finanziario per tutti i tipi di ricerca sulla MR (base, clinica, epidemiologica, sociale, economica, servizi sanitari) insieme ad un maggior utilizzo e valorizzazione dei risultati della ricerca a beneficio dei pazienti.

A tal fine, le azioni sono organizzate in quattro grandi pilastri assistiti dal coordinamento centrale e dalle attività trasversali: finanziamento della ricerca (Pilastro 1); accesso a dati e servizi (Pilastro 2); *capacity building e empowerment* (Pilastro 3); trasferimento rapido della ricerca ad alto potenziale e miglioramento dei risultati degli studi clinici (Pilastro 4).

Questo nuovo programma rappresenta un'opportunità unica per trasformare e accelerare la ricerca sulle MR in Europa. È la prima iniziativa a riunire un numero così elevato di *partner* diversi in modo coordinato, garantendo il necessario livello di integrazione e una strategia comune per affrontare le sfide delle MR, con l'obiettivo finale di migliorare la qualità di vita dei pazienti accelerando la diagnosi e fornendo nuovi trattamenti.

### **1.2.3. European Platform on Rare Diseases Registration**

La Commissione europea sostiene le attività sulle MR da più di 20 anni, sviluppando piani strategici con gli Stati membri e incoraggiando approcci innovativi, come le reti di riferimento europee. La codifica, la registrazione e l'inventario delle MR sono stati tra gli elementi chiave di questa risposta europea e la piattaforma europea per la registrazione delle MR si inserisce perfettamente in questo quadro strategico. La piattaforma europea per la registrazione delle MR (*European Platform on Rare Diseases Registration*, EU RD Platform: <https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/>) è sviluppata dal Centro di ricerca della Commissione (*Joint Research Centre-JRC*) in collaborazione con la Direzione Generale della Salute e della sicurezza alimentare della Commissione europea. Tale piattaforma è stata istituita per far fronte all'enorme frammentazione dei dati sui pazienti affetti da MR contenuti in centinaia di registri in tutta Europa. Gli obiettivi della piattaforma sono volti a:

- agevolare la ricerca di dati sui registri delle MR;
- facilitare la condivisione dei dati tra i registri;
- stabilire norme a livello dell'UE per la raccolta e lo scambio delle informazioni;
- sostenere sia i registri esistenti, sia la creazione di nuovi registri.

Una componente della piattaforma è il repertorio europeo dei registri (*European Directory of Registries*, ERDRI.dor), che fornisce una panoramica dei registri partecipanti con le loro principali caratteristiche e una loro descrizione. È un portale per censire e contattare i registri esistenti dedicati alle MR. In tal modo ciascun registro acquisisce visibilità e i dati esistenti sui

pazienti possono essere potenziati e riutilizzati. Altri elementi importanti della piattaforma sono il Registro Centrale di Metadati (*European Rare Disease Registry Infrastructure Central Metadata Repository*, ERDRI.mdr) e lo strumento di pseudonimizzazione (*Pseudonymisation Tool-EUPID*).

La piattaforma sarà una infrastruttura centrale per la generazione di nuove conoscenze per coadiuvare i clinici, i ricercatori, i pazienti e i responsabili politici a migliorare le cure e la pianificazione dell'assistenza sanitaria e agevolare gli studi e la ricerca. Inoltre la piattaforma contribuirà a sostenere le attività correlate ai registri delle reti di riferimento europee, che si basano sul principio per cui sono le conoscenze che devono viaggiare, non i pazienti.

## 2. METODI DI RACCOLTA, SELEZIONE, CONTROLLO ED ELABORAZIONE DEI DATI

### 2.1. Dati e caratteristiche del flusso sanitario nazionale

Nei risultati del presente rapporto sono stati esclusi tutti i seguenti casi con:

- diagnosi di sprue celiaca (poiché seppur inserita nel DM 279/2001 non è più considerata rara);
- data di diagnosi posteriore al 2016 (data di certificazione nel caso del Friuli Venezia Giulia) e malattie extra-279 (malattie non inserite nell'allegato 1 del DM 279/2001).

I Presidi di segnalazione sono stati rinominati, come richiesto dal CNMR alle Regioni, secondo la nomenclatura aggiornata al 2016. È stato aggiunto anche il codice relativo NSIS (Nuovo Sistema Informativo Sanitario) per poter procedere a una storicizzazione e a una standardizzazione dei centri accreditati segnalati così come deliberati a livello regionale e poi nazionale nel 2016.

Le variabili analizzate che seguono sono quelle relative al *set* di dati condiviso, approvato mediante l'accordo del maggio 2007, che stabilisce che le Regioni alimentino il Registro Nazionale con il seguente *set* minimo di dati, riferiti al paziente al momento del riconoscimento dell'esenzione per MR:

- identificativo univoco dell'utente, corredato dalle restanti informazioni dell'anagrafica standard dei flussi informativi sanitari;
- condizione vivo-morto (specificare la data del decesso);
- diagnosi della patologia (definita in base al codice di esenzione del DM 279/2001);
- regione, ente, struttura (codici nazionali standard) che ha effettuato la diagnosi;
- data di esordio della malattia;
- data della diagnosi;
- farmaco orfano erogato.

Successivamente all'accordo del 2007, è stata definita una versione condivisa e relativa alle variabili richieste per la raccolta dati dell'RNMR (Appendice A).

L'invio dei dati da parte delle Regioni secondo il tracciato condiviso evidenzia una realtà sanitaria non uniforme per tutta l'Italia. Alcune Regioni, infatti, attestano che il Presidio di certificazione è coincidente con l'ente di prima diagnosi; in tal caso la data di diagnosi e la data di certificazione coincidono.

Questo accade quando, in sistemi sanitari regionali a regime, il paziente riceve la diagnosi in un centro che contestualmente certifica la malattia.

Mentre per altre Regioni la realtà sanitaria è totalmente differente. In queste ultime infatti il paziente si reca in un centro nel quale riceve una diagnosi di MR, ma la conferma diagnostica e la certificazione non avvengono sempre contemporaneamente, al contrario possono avvenire in tempi successivi e non necessariamente nello stesso centro.

Anche la raccolta dati e la trasmissione di questi ultimi non è ancora omogenea su territorio nazionale.

Un esempio è la data di certificazione. Tale informazione non è raccolta ancora da tutte le Regioni, e pertanto per alcune di esse non è ancora una variabile completa e quindi non robusta ai fini di un'elaborazione nazionale.

La situazione è analoga per le variabili "data di esordio" ed "ente di prima diagnosi". Pertanto, la data di diagnosi risulta al 31/12/2016 la variabile più completa.

Ai fini dell'elaborazione epidemiologica relativa a questo rapporto tecnico è stata costruita pertanto una "variabile di riferimento" composta dalla data di diagnosi e, quando mancante, dalla data di certificazione (come nel caso del Friuli Venezia Giulia).

Infine, è bene menzionare che il Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR), responsabile istituzionalmente della raccolta dei dati di MR al livello nazionale, sta procedendo a sviluppare un sistema informatizzato di raccolta, controllo di qualità, analisi e restituzione preliminare dei dati.

### 2.1.1. Variabili del dataset dell'RNMR

Per completezza d'informazione si riporta la descrizione delle variabili considerate nell'RNMR:

– *Date*

Per l'invio dei dati, si collezionano nell'RNMR tre date fondamentali attorno alle quali ruotano diverse analisi epidemiologiche: la data di esordio, la data di diagnosi e la data di certificazione. Al 31/12/2016 la data di diagnosi è stata inviata da tutte le Regioni, escluso il Friuli Venezia Giulia che raccoglie e trasmette solo la data di certificazione (pertanto sarà utilizzata quest'ultima nel caso del Friuli Venezia Giulia in relazione alle analisi svolte).

La data di esordio risulta inviata da tutte le Regioni a eccezione del Friuli Venezia Giulia, ma non rappresenta ancora una variabile in grado di fornire un'informazione completa e robusta. Anche la data di certificazione risulta una variabile ancora non completa e robusta a livello nazionale (8). Come già anticipato, anche per questo invio le Regioni: Veneto, Umbria, PA Bolzano, PA Trento, Emilia-Romagna, Sardegna, Liguria, Campania e Puglia attestano che la data di diagnosi è coincisa con la data di certificazione.

– *Patologie*

In questo report che analizza i dati al 31/12/2016, con particolare attenzione al biennio 2015/2016 sono state raccolte le patologie contenute nell'allegato 1 del DM 279/2001, suddivise in malattie con codice di esenzione individuale e malattie con codice di esenzione di gruppo. Per quanto riguarda le patologie afferenti ai singoli gruppi, alcune Regioni le hanno segnalate (es. Malattia di Alexander afferente al gruppo delle Leucodistrofie - RFG010), mentre altre Regioni hanno inviato all'RNMR solo il nome del gruppo a cui afferisce la malattia rara di cui il paziente è affetto, senza fare riferimento alla specifica relativa. Questa discrepanza genera un'oggettiva difficoltà nell'analisi dei dati relativi alle patologie rare con codice di gruppo, riducendo la possibilità di ottenere stime epidemiologiche corrette. È auspicabile che si vada a regime con una variabile relativa alle patologie rare del paziente, il più possibile standardizzata e omogenea.

– *Presidi e strutture di certificazione*

Le nomenclature dei Presidi accreditati di certificazione e di presa in carico nel circuito della Rete Nazionale delle MR sono state standardizzate al 2016, in collaborazione con le Regioni.

– *Invio e raccolta dati*

La trasmissione dei dati al 2016 si è strutturata secondo tre modalità diverse: le Regioni che al momento dell'estrazione utilizzavano il software fornito dall'ISS per la collezione e la certificazione dei pazienti con MR (Basilicata, Sicilia, Molise, Calabria, Abruzzo); le Regioni aventi un Registro regionale proprio (Toscana, Lazio, Lombardia, Piemonte e Valle d'Aosta, Marche e Friuli Venezia Giulia) e, infine le Regioni, che hanno utilizzato il

sistema informatico proposto dalla Regione Veneto (Veneto, Emilia-Romagna, PA Trento, PA Bolzano, Puglia, Campania, Umbria, Sardegna e Liguria).

Nel primo caso, gli incaricati al trattamento dei dati dell'RNMR hanno proceduto con l'estrazione dei dati di MR al 31/12/2016 (data di diagnosi) direttamente dal software ISS; nel secondo caso le Regioni hanno trasmesso al CNMR i dati totali al 31/12/2016 attraverso procedure informatizzate, nel terzo caso, le Regioni hanno trasmesso al CNMR solo i dati relativi all'ultimo biennio (2015-2016 per anno di diagnosi) che gli incaricati al trattamento dei dati dell'RNMR hanno unito ai database (DB) relativi all'ultimo invio/report (ossia al 31/12/2014). Ogni Regione ha seguito tempistiche proprie nell'invio dei dati all'RNMR. L'estrazione dei dati per le Regioni che utilizzano il software ISS è stata svolta il 31/01/2017.

### 2.1.2. Obiettivi, procedimento e limitazioni dei controlli

Il controllo di qualità dei dati ha lo scopo di evidenziare e rimuovere errori e incongruenze, di escludere le schede con date successive al periodo di riferimento (31 dicembre 2016) e di analizzare i record duplicati.

Prima di questo controllo vengono escluse dai dataset regionali le segnalazioni riguardanti la sprue celiaca che, pur essendo ancora citata nell'allegato del DM 279/2001, non ha una prevalenza nella popolazione minore o uguale a 1 caso ogni 2.000 abitanti e quindi non è più considerata rara.

La validazione dei dati dell'RNMR viene eseguita su ciascun dataset regionale al momento della sua ricezione.

I record duplicati (record riferiti allo stesso paziente, presenti nel dataset regionale: duplicati regionali) e i record con variabili che mostrano possibili incongruenze ed errori rispetto ai criteri di controllo dell'RNMR (descritti in dettaglio più avanti) vengono segnalati ai responsabili dei Registri Regionali/Interregionali (RR) pertinenti affinché possano attivare, laddove necessario, anche presso le fonti primarie, i controlli finalizzati a confermare o correggere i dati.

I dataset così validati, che vengono rinviati all'RNMR dai responsabili degli RR, vengono acquisiti dopo aver determinato, per ogni variabile, le eventuali discrepanze residue rispetto ai criteri dell'RNMR. Sull'insieme dei record ottenuto riunendo in un unico file i dataset regionali validati, si esegue nuovamente il controllo e la gestione dei duplicati e si definiscono i subset da utilizzare secondo gli obiettivi di analisi, come descritto in dettaglio più avanti. Su questi subset si svolge l'analisi statistica vera e propria.

La trasmissione e l'elaborazione di questi dati identificativi e sensibili richiedono particolari procedure per assicurare la protezione dei dati personali. Nel quadro del Documento Programmatico sulla Sicurezza emanato dalla direzione dell'ISS, il CNMR ha adottato un proprio "Regolamento per il trattamento dei dati personali e sensibili dell'RNMR" (Appendice B), che si applica al trattamento dei dati personali dal momento della loro comunicazione all'ISS da parte degli RR. In particolare, sono state adottate le seguenti procedure operative. Il Codice Fiscale (CF) viene rimosso dai file di lavoro non appena vengono completati i controlli di correttezza per i quali questo è necessario. Tuttavia il CF viene conservato in file di backup per ogni ulteriore verifica eventualmente necessaria al trattamento dei dati svolto presso l'RNMR, come verrà descritto in seguito.

Nelle comunicazioni con gli RR per la verifica e la correzione dei record ritenuti non congrui, e nel caso in cui sia necessario utilizzare dati identificativi, i dati vengono inviati con una procedura complessa che prevede l'invio separato di due file distinti. Il primo, contenente tutti i dati sensibili associati all'identificativo univoco nazionale (*F-Key*), ottenuto dalla criptazione del CF, viene trasmesso attraverso una procedura informatica in grado di garantire la sicurezza dei

dati sensibili in esso contenuti.

Il secondo file contiene tutte le variabili soggette al controllo regionale associate solo all'*F-Key* per permettere l'attribuzione al record corretto delle osservazioni scambiate tra RNMR e RR, minimizzando l'uso di dati identificativi in chiaro.

Alcune Regioni procedono autonomamente con la criptazione dei dati sensibili e forniscono all'ISS la chiave per la decriptazione *in loco* dei dati. Il controllo dei dati è stato eseguito con un modello sviluppato *ad hoc* e testato durante la prima fase delle verifiche sui database regionali eseguiti per il precedente rapporto. Qui di seguito vengono descritti i criteri attualmente utilizzati.

### 2.1.3. Criteri di controllo dei dati

Il CNMR ha inviato alle Regioni i duplicati di tipologia 1 (stesso codice fiscale, stessa patologia, stesso Presidio di certificazione) con la richiesta di segnalare il record da mantenere nel DB regionale e quindi poi in quello nazionale. Il risultato di questo lavoro congiunto è rappresentato nel DB delle segnalazioni come riportato nel paragrafo 3.1 di questo rapporto.

Mentre per il DB delle MR e per il DB dei pazienti con almeno una MR l'individuazione e la successiva eliminazione dei duplicati è svolta su scala nazionale in relazione ai duplicati di tipologia di record descritti nel paragrafo 2.1.4.

Ricordiamo in breve che:

- il DB delle segnalazioni viene utilizzato quando si vogliono effettuare analisi per lo più relative all'attività dei Centri accreditati e alla rete regionale e nazionale più in generale;
- il DB delle MR viene utilizzato qualora debbano essere condotte analisi di carattere epidemiologico sulle malattie stesse.
- il DB dei pazienti con almeno una MR serve a identificare la numerosità dei pazienti ad un dato intervallo di tempo, a prescindere dai possibili centri e dalle diverse patologie che ognuno di essi può avere.

Nel controllo di qualità viene richiesto alle Regioni di restituire al CNMR le nomenclature dei Presidi al 31/12/2016.

La numerosità dei Presidi è stata calcolata dopo aver standardizzato le nomenclature di cui sopra. Infine il controllo dei dati viene effettuato a livello centrale e inviato alle Regioni. Di seguito sarà indicato nello specifico cosa viene segnalato da correggere per ogni variabile. Il controllo dei dati viene effettuato come segue:

#### 1. *Tutti i dati*

Viene eseguito un controllo per ricondurre tutti i valori utilizzati dagli RR che indicano l'assenza o la non conoscenza del dato, al valore "mancante" o "sconosciuto".

#### 2. *Identificativo univoco nazionale del paziente*

Questa variabile viene generata dal CNMR al momento del ricevimento dei file regionali. La mancata generazione dell'identificativo univoco nazionale (a eccezione dei CF relativi a pazienti esteri), che viene generato solo partendo da un CF accurato (secondo i criteri utilizzati dall'Agenzia delle Entrate), è un indice di inaccuratezza o di assenza del CF (es. segnalazioni avvenute nei primi giorni di vita per patologie rare identificate alla nascita oppure segnalazioni di casi che riguardano persone straniere non regolarmente presenti in Italia) e viene segnalato.

#### 3. *Data di nascita*

Alcuni RR inseriscono manualmente tutta la data di nascita, alcuni in formato americano (mm/gg/aa), altri in formato con anno a due cifre (gg/mm/aa). Le ricostruzioni della data tengono conto di queste diverse possibilità, tuttavia possono rimanere delle ambiguità

sull'anno, che vengono segnalate. Nel caso in cui la data di nascita è immessa manualmente, viene eseguito un controllo di coerenza con il CF: se la data desunta dal CF non è coerente con la data immessa manualmente, questa viene evidenziata. Inoltre, viene segnalato se la data di nascita è antecedente al 01/01/1915 o successiva al 31/12/2016. In questo ultimo caso, una conferma porta all'esclusione del record al fine dell'analisi relativa al periodo incluso nel report. Il primo caso evidenzia date che possono potenzialmente essere state inserite in modo erroneo partendo da anni espressi a due cifre e comunque indicanti pazienti inseriti in RR in età molto avanzata. In questo caso, se le date sono confermate, il record viene accettato e utilizzato per le analisi. Nel caso dell'inserimento del solo anno di nascita, la data di nascita viene normalmente ricostruita dal CF e dall'anno di nascita a 4 cifre inserito manualmente. Questa ricostruzione elimina l'ambiguità nell'anno insita nel CF. Tuttavia possibili errori nel valore dell'anno inserito manualmente determinano valori inaccurati che vengono segnalati.

4. *Comune/Provincia/Regione di nascita*

La completezza di questa informazione, che verrà visualizzata nei file di lavoro solo come Regione di nascita, viene effettuata, ove mancante, utilizzando le informazioni desunte dal CF (vedi punto 1).

5. *Comune/Provincia/Regione di residenza del paziente*

Il sistema di controllo opera una conversione di una qualsiasi di queste informazioni per completare il campo "Regione di residenza".

La mancanza totale di queste informazioni viene segnalata al fine di permettere il completamento del campo.

6. *Condizione vivo-morto e data del decesso*

Il campo "stato in vita" è nella maggior parte dei casi vuoto. Nessuna segnalazione viene fatta se entrambi i campi della variabile "stato in vita" e "data di decesso" sono vuoti. Viceversa, se il campo dello stato in vita riporta il testo "morto", la mancanza della data di decesso viene segnalata. Inoltre, vengono segnalati tutti i valori immessi nel campo "data di decesso" che non siano riconducibili ad una data accurata espressa in uno dei formati data standard (date in formato data di Excel o in formato testo) gg/mm/aaaa, g/m/aaaa, gg/mm/aa, mm/gg/aa o m/g/aa.

Infine, vengono segnalati i valori che indicano una data posteriore al periodo di riferimento.

7. *Diagnosi della patologia (definita in base al codice di esenzione del DM 279/2001)*

Al momento della raccolta dati l'RNMR sorvegliava le condizioni indicate nell'allegato 1 del DM 279/2001. Tale allegato comprende 576 termini: 331 malattie e/o gruppi principali, 165 esempi di malattie o gruppi afferenti ai gruppi principali, 80 sinonimi per un totale di 331 codici di esenzione. Mediante una tabella di corrispondenza i sinonimi sono ricondotti alle denominazioni principali e gli esempi di malattie e gruppi sono ricondotti ai gruppi principali di afferenza.

Inoltre sono stati inviati dati relativi a patologie inserite nell'allegato 1 a cui erano stati attribuiti a livello regionale codici diversi, ma riconducibili ai Codici di esenzione presenti nell'allegato stesso.

Questi dati sono stati raccolti, controllati e valutati con la collaborazione delle Regioni coinvolte.

8. *Regione, ente, struttura (codici nazionali standard) che hanno effettuato la diagnosi*

È la struttura che ha effettuato la diagnosi di MR al paziente. Al fine di poter procedere ad un'analisi il più possibile unitaria delle attività sull'intero territorio nazionale, per questo rapporto le elaborazioni sono riferite al Presidio che invia la segnalazione del caso al RR

(Presidio di invio dei dati), dal momento che per tutte le Regioni tale Presidio è ben definito. Inoltre, per le Regioni che hanno raccolto separatamente il dato relativo all'ente/struttura che ha effettuato la prima diagnosi, si è proceduto anche al controllo e alla validazione di questo dato, se appartenente alla rete. Pertanto, i controlli effettuati sui dati dei dataset regionali sono stati distinti, in base alla pratica adottata dalla Regione, come segue:

*a. per tutte le Regioni*

Viene controllato il Presidio di certificazione/invio dei dati e il relativo codice del Nuovo Sistema Informativo Sanitario (NSIS). I valori presenti in questo campo possono rappresentare denominazioni non aggiornate. Tali valori sono ricondotti alle denominazioni attuali (denominazioni di riferimento) dei Presidi designati dalle Regioni per far parte della Rete Nazionale delle MR e comunicate da ogni singola Regione e PA, attraverso una tabella di corrispondenza costruita dall'RNMR.

*b. per le Regioni che raccolgono l'ente/struttura che ha effettuato la diagnosi per la prima volta*

Viene controllato l'ente di prima diagnosi e relativo codice NSIS. I valori presenti in questo campo possono rappresentare denominazioni non aggiornate o inserite in modo impreciso, dal momento che vengono inserite come testo libero. Tali valori sono ricondotti ad una lista di denominazioni di riferimento comprendente non solo le denominazioni attuali dei Presidi della Rete Nazionale delle MR (comunicate da ogni singola Regione e PA), ma anche tutte le altre strutture di ricovero, così come risultanti dai documenti del Ministero della Salute aggiornati a 31/12/2016. In caso di denominazioni discrepanti prevale la denominazione comunicata dalla Regione o PA. Tale conversione viene effettuata mediante una tabella di corrispondenza costruita in base ai dati raccolti dall'RNMR nel corso della sua attività. Mediante questa tabella si associano anche i codici aggiornati delle strutture di ricovero come risultanti nell'NSIS. Nel processo di standardizzazione delle denominazioni si tiene conto della collocazione geografica della struttura (dati relativi a Comune/Provincia/Regione del Presidio, che vengono comunicati dalle fonti primarie) per evitare errori dovuti ad omonimie. Vengono segnalati i valori presenti nei database regionali che non vengono riconosciuti dalla tabella e che non è possibile attribuire con certezza mediante esame ad hoc delle informazioni disponibili a livello centrale e, quindi, non riconducibili alle denominazioni di riferimento.

*9. Comune/Provincia/Regione del Presidio di invio*

Vengono eseguite le operazioni analoghe a quanto descritto al punto 4, in modo da completare il campo della Regione di appartenenza del Presidio e controllare la sua corrispondenza con i dati presenti nella tabella di corrispondenza (vedi punto 8a).

*10. Comune/Provincia/Regione dell'ente di diagnosi*

Vengono eseguite le operazioni analoghe a quanto descritto al punto 4, in modo da completare il campo della Regione di appartenenza dell'ente di diagnosi e controllare la sua corrispondenza con i dati presenti nella tabella di corrispondenza (vedi punto 8b).

*11. Data di diagnosi*

In relazione a questa variabile vengono segnalati i valori che non siano riconducibili ad una data accurata espressa in uno dei formati gg/mm/aaaa, gg/mm/aa, g/m/aaaa, mm/gg/aa o m/g/aa. Infine, vengono segnalati i valori che indicano una data posteriore al periodo di riferimento (31/12/2016). In questo ultimo caso, una conferma porta all'esclusione del record in quanto fuori del periodo di analisi. Il primo caso evidenzia date che possono potenzialmente essere state inserite in modo erraneo o risultare da anni espresse a due cifre

e quindi ambigue. In questo caso, se le date sono confermate, il record viene accettato e utilizzato per le analisi, benché venga evidenziato nelle statistiche descrittive generali della qualità del database. Ulteriori controlli che vengono eseguiti su questa data riguardano la coerenza con la data di nascita e la data di decesso (ove indicata). Nel primo caso si considera la possibilità di una diagnosi prenatale, che viene segnalata se precede la data di nascita per non più di 180 giorni (in questo report si stabilisce come arco temporale per le diagnosi prenatali un periodo non inferiore ai 3 mesi di gravidanza). Nel secondo caso, si considera la possibilità di una diagnosi *post-mortem*, con un posticipo massimo di 60 giorni rispetto alla data di decesso, oltre il quale la data viene segnalata.

#### 12. *Data di certificazione*

Il significato e il trattamento di questa variabile è lo stesso della “Data di diagnosi” descritta nel punto precedente.

#### 13. *Data di esordio*

La mancanza della data di esordio viene segnalata. Inoltre, vengono segnalati tutti i valori immessi nel campo “data di esordio” che non siano riconducibili ad una data accurata espressa in uno dei formati gg/mm/aaaa, gg/mm/aa, g/m/aaaa, mm/gg/aa o m/g/aa. Vengono così evidenziate date che possono potenzialmente essere state inserite in modo erraneo o partendo da anni espressi a due cifre. Se le date sono confermate, il record viene accettato e utilizzato per le analisi, benché venga segnalato nelle statistiche descrittive generali della qualità del database. Nella valutazione vengono prese in considerazione anche le date convenzionali del 31/12/9999 e del 1/1/9999 o ancora 00/00/0000 adottate da alcune Regioni che hanno comunicato all’RNMR quale fosse la loro interpretazione/conversione (es: assenza di esordio della malattia, per cui il caso viene indicato come “asintomatico”; oggettiva impossibilità di conoscere o risalire alla data di esordio in modo affidabile e viene indicata come “sconosciuto”).

#### 14. *Farmaco orfano erogato*

Il campo del farmaco orfano può essere valorizzato con testo libero che, in assenza di una definizione precisa del contenuto da inserire e di un elenco specifico di farmaci, induce l’inserimento di valori con errori di digitazione o non riferiti al principio attivo. In alcune Regioni tale controllo viene già effettuato da parte dell’RR che ne valuta la congruenza rispetto alle liste aggiornate dei farmaci orfani. Il controllo di questi dati a livello nazionale è in via di definizione, ma non riguarda le elaborazioni presenti in questo rapporto. Pertanto in questo rapporto ancora non viene analizzata come variabile.

### **2.1.4. Analisi e gestione dei record duplicati e obiettivi di analisi**

I record duplicati rappresentano più segnalazioni riferite ad uno stesso paziente.

Il processo di analisi dei record duplicati è effettuato in due fasi: in una prima fase sono individuati i duplicati presenti in ciascun RR (duplicati regionali). Questi duplicati sono segnalati, insieme con tutte le osservazioni sulle altre variabili, ai responsabili dei pertinenti RR per la conduzione delle opportune verifiche ed eventualmente la conferma o la correzione dei dati.

In molti RR il controllo è effettuato già in fase di inserimento dei dati, o prima dell’invio. In una seconda fase, sono individuati i duplicati presenti nell’insieme dei record risultante dalla unificazione di tutti i database regionali. I duplicati osservati in questa seconda fase sono classificati in 3 tipologie (Tabella 1), che vengono gestite in maniera diversa a seconda degli obiettivi di analisi.

**Tabella 1. Tipologia di record e gestione dei duplicati nazionali nell’RNMR**

Record	Tipologia 1*	Tipologia 2	Tipologia 3
<b>Descrizione</b>			
Definizione	Record con stesso codice identificativo, stessa denominazione della patologia e stesso Presidio di invio dei dati	Record con stesso codice identificativo, stessa denominazione della patologia e diverso Presidio di invio dei dati	Record con stesso codice identificativo e diversa denominazione della patologia (il Presidio di invio dei dati può essere uguale o diverso)
Causa presunta	Stesso caso segnalato erroneamente più volte dallo stesso Presidio di invio dei dati	Stesso caso segnalato da due o più Presidi di invio differenti	Il caso ha più MR **
<b>Gestione</b>			
Analisi dell’attività dei centri (DB delle segnalazioni)	Si considera il solo record con data di diagnosi (o certificazione) meno recente	Si considerano tutti i record	Si considerano tutti i record
Analisi delle MR segnalate (DB delle MR)	Si considera il solo record con data di diagnosi (o certificazione) meno recente	Si considera il solo record con data di diagnosi (o certificazione) meno recente	Si considerano tutti i record
Analisi dei casi (DB dei pazienti con almeno una MR)	Non si considera alcun record	Non si considera alcun record	Si considerano un solo record tra i casi con diagnosi di patologie effettivamente differenti***

\* Dei record duplicati di questa tipologia vengono mantenuti solo i record designati dalla Regione e in assenza di comunicazione quelli con la data di diagnosi meno recente, mentre gli altri record vengono eliminati definitivamente dal database nazionale

\*\* Si considera che diagnosi successive di una stessa patologia siano corrette durante i controlli richiesti ai RR

\*\*\* L’analisi di record con diagnosi formalmente distinte, la cui differenza è dovuta all’indicazione generica, in un record, di un gruppo e all’indicazione, nell’altro record, di una patologia specifica afferente allo stesso gruppo, viene sospesa in attesa di ulteriori specificazioni dalle Regioni di origine.

## 2.2. Metodi e analisi epidemiologiche

Di seguito le tipologie di analisi svolte sui dati dell’RNMR:

### 1. *Analisi del trend di segnalazione*

Calcola l’andamento delle segnalazioni all’RNMR in un dato periodo di tempo. Lo strumento utilizzato al fine di rappresentare il trend è il “grafico a linee”.

Nello specifico in questo Rapporto si fa riferimento al trend delle segnalazioni del DB nazionale al 31/12/2016 (anno di diagnosi) e al trend delle 10 patologie più segnalate nel periodo 2000-2016.

### 2. *Analisi di frequenza*

In statistica descrittiva, data una variabile di studio, si intende per frequenza il numero delle

unità statistiche su cui una sua modalità si presenta. Lo strumento utilizzato è la “tabella di frequenza”, in grado di rappresentare per ogni modalità il numero di frequenze associate. Nel rapporto troviamo analisi di frequenza in relazione, per esempio, alle segnalazioni per Regione o al numero di Presidi per Regione, come riportato nel paragrafo 3.1 (Tabella 2-3).

### 3. *Incidenza cumulativa (periodale)*

È la proporzione della popolazione che sviluppa la malattia in un determinato intervallo di tempo. Pertanto è calcolata rapportando i nuovi casi di malattia relativi alla popolazione residente nel periodo considerato. Nel rapporto sono stati considerati periodi quadriennali partendo dall'anno 2001 (anno di istituzione dell'RNMR). La data di riferimento per il calcolo dell'incidenza (cumulativa e annuale) è l'anno di diagnosi e qualora assente, (come per il Friuli Venezia Giulia), viene considerato l'anno di certificazione.

### 4. *Incidenza annuale*

Il tasso di incidenza annuale esprime la frequenza di un evento nell'unità di tempo, e si calcola rapportando i nuovi casi di malattia (gli eventi) alle persone in un anno specifico. Nel rapporto che segue è stato calcolato il tasso di incidenza annuale (totale e regionale) dei malati rari nell'anno 2015 e 2016. Per il calcolo del tasso di segnalazione relativo al 2015 è stata utilizzata la fonte ISTAT al 1° gennaio 2016 (<http://demo.istat.it/bil2016/index04.html>), mentre relativamente alla popolazione residente regionale all'anno 2016 è stata utilizzata la fonte ISTAT al 1 gennaio 2017 (<http://demo.istat.it/bil2017/index04.html>).

### 5. *Analisi descrittiva delle patologie*

Permette una valutazione descrittiva delle variabili oggetto di interesse che caratterizzano le patologie del DM 279/2001 (MR segnalate all'RNMR al 31/12/2016) (es. età all'esordio, età alla diagnosi, ecc.)

- *media* è un indice di posizione che si calcola sommando tutte le osservazioni in esame e rapportando tale somma al numero delle osservazioni.
- *deviazione standard* è un indice che calcola la dispersione dei dati intorno ad un indice di posizione, quale può essere, per esempio, la media aritmetica o una sua stima.
- *mediana* (o valore mediano) come il valore/modalità (o l'insieme di valori/modalità) assunto dalle unità statistiche che si trovano nel mezzo della distribuzione
- *quartili*: in statistica, in particolare in statistica descrittiva, data una distribuzione di un carattere quantitativo oppure qualitativo ordinabile (ovvero le cui modalità possano essere ordinate in base a qualche criterio), i quartili sono quei valori/modalità che ripartiscono la popolazione in quattro parti di uguale numerosità
- *box plot*: rappresentazione grafica utilizzata per descrivere la distribuzione di un campione tramite indici di dispersione e di posizione.

### 6. *Analisi delle patologie per gruppi*

Tale analisi permette di studiare la classificazione delle patologie per gruppi. In questo report le MR segnalate all'RNMR sono state raggruppate dapprima in capitoli ICD-9-CM e poi in gruppi ERN. Lo strumento utilizzato per rappresentare graficamente tali raggruppamenti è il “diagramma a torta”: grafico a forma circolare che fornisce la rappresentazione dei dati sotto forma di spicchi, la cui dimensione è proporzionale a quella del dato che rappresentano.

### 7. *Analisi della migrazione sanitaria*

Descrive il fenomeno migratorio a cui i pazienti con MR sono spesso soggetti, lasciando la

propria Regione di residenza per essere certificati in un'altra Regione. Oltre alla tabella a doppia entrata che descrive la situazione complessiva di migrazione sanitaria, sono stati costruiti due grafici specifici, uno per rappresentare il tasso di fuga e uno per il tasso di attrazione da parte delle Regioni. Gli strumenti utilizzati a tal fine sono:

- *Tabella a doppia entrata*: permette di rappresentare e confrontare i valori assunti da due variabili. Nel caso specifico della migrazione sanitaria per riga si ha la Regione di residenza del paziente, per colonna la Regione del Presidio di certificazione.
- *Grafico in pila*: consente di confrontare i contributi proporzionali all'interno di una categoria. Essi rappresentano il valore relativo di ogni serie di dati che contribuisce al totale dei dati.

Sono stati utilizzati grafici in pila (paragrafo 3.2.1, Figura 4-5) sia per rappresentare il tasso di fuga e il tasso di attrazione regionali nel biennio in esame, sia per rappresentare graficamente la migrazione sanitaria complessiva e relativa alle 10 patologie più segnalate.

8. *Analisi delle patologie del DM 279/2001 non segnalate all'RNMR:*

Verifica se tutte le malattie contenute nell'allegato 1 del DM 279/2001 sono state segnalate dalle Regioni all'RNMR al 31/12/2016. L'analisi che viene svolta è di tipo differenziale, ovvero vengono dapprima rappresentate tutte le patologie rare contenute nel DM 279/2001 e successivamente si avvia un'analisi di verifica della presenza o meno di queste ultime nei dati raccolti dall'RNMR al 31/12/2016.

## 2.3. Qualità dell'RNMR: azioni volte al miglioramento

L'RNMR ancora oggi non gode della copertura di alcune variabili e necessita pertanto di un processo di ampliamento e miglioramento del dataset. Il miglioramento di cui si parla è in termini di correttezza e completezza del *set* minimo dei dati di cui il Registro è composto. Le azioni realizzate dal CNMR riguardano principalmente:

- *Dati personali*: le informazioni personali del paziente come l'anno di nascita, la Regione di residenza e lo stato in vita sono ancora oggi variabili non complete nell'RNMR. Tale informazione spesso non è completa già alla fonte. Pertanto l'azione svolta dal CNMR è quella di procedere con un controllo di qualità dei dati regionali e di restituire un quadro relativo ai dati *missing* e ai dati non corretti di queste variabili.
- *Data di esordio, data di certificazione*: la data di certificazione e la data di esordio risultano variabili ancora poco complete e corrette. Questo è dovuto al fatto che molte Regioni hanno iniziato a inserire recentemente queste informazioni all'interno dei propri RR. Anche qui l'azione del CNMR è volta a identificare attraverso controlli di qualità i record regionali con informazioni mancanti o incorrette e restituire tali record alle Regioni con lo scopo di procedere ad un'azione di completezza e/o correttezza.
- *Patologie*: come è noto, nell'allegato 1 del DM 279/2001 molte patologie hanno codice di gruppo e racchiudono al proprio interno patologie di diversa natura e con diversa storia clinica. Questo comporta una disomogeneità di informazioni per circa la metà dei record dell'RNMR e *bias* in sede di analisi epidemiologiche. L'azione del CNMR è volta a istituire dei tavoli tecnici per affrontare e risolvere questa problematica con lo scopo di ottenere un'informazione dettagliata e il più omogenea possibile a livello regionali e quindi nazionale.
- *Ente di prima diagnosi*: per alcune Regioni il paziente che riceve una diagnosi in un Centro, riceve contestualmente la certificazione. Ciò permette di avere uniformità di informazioni

sia per quanto riguarda le date di diagnosi e di certificazione, sia per quanto riguarda il Presidio di prima diagnosi e di certificazione. Devono essere segnalati sia i Presidi di certificazione che gli enti di prima diagnosi. Spesso l'ente di prima diagnosi non è compilato o non è corretto. Anche qui è compito del CNMR evidenziare le mancanze e riportarle alle Regioni.

- *Farmaci Orfani*: Completezza e correttezza sono ancora lontane per questa variabile. L'azione del CNMR è volta pertanto a identificare una lista dettagliata di farmaci orfani riconosciuti e ufficializzati e inoltrarla alle Regioni con la richiesta di compilare il più possibile tale informazione in maniera corretta.

### 3. ANALISI DESCRITTIVA DEI DATI RACCOLTI

#### 3.1. Risultati nazionali e regionali: anni 2000-2016

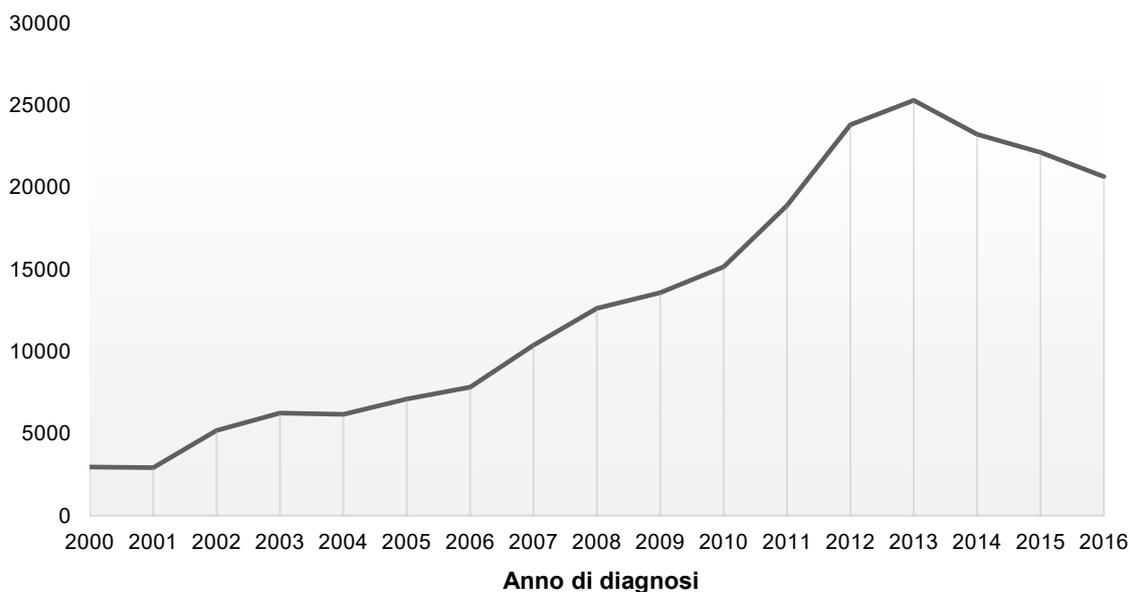
In Tabella 2 sono riportati i risultati in termini di numero di segnalazioni (DB delle segnalazioni), di numero di MR (DB delle MR) e di numero di casi segnalati (DB dei pazienti con almeno una MR) dalle Regioni all'RNMR fino al 31 dicembre 2016.

**Tabella 2. Numerosità delle segnalazioni, delle malattie rare (MR) e dei pazienti con almeno una MR notificati dalle Regioni all'RNMR. Dati al 31/12/2016**

Regione del Presidio di certificazione	DB delle segnalazioni	DB delle MR	DB dei pazienti con almeno una MR
Abruzzo	1538	1373	1331
Basilicata	902	802	794
Calabria	4052	3819	3740
Campania	15636	15609	15189
Emilia-Romagna	23518	23057	22726
Friuli Venezia Giulia	3699	3508	3425
Lazio	32707	30506	29534
Liguria	6753	6620	6444
Lombardia	34100	32677	31654
Marche	6551	6525	6333
Molise	776	737	736
PA Bolzano	3300	3281	3257
PA Trento	920	912	907
Piemonte e Valle d'Aosta	22498	21537	21268
Puglia	10903	10822	10691
Sardegna	8949	8539	7586
Sicilia	10052	9807	9704
Toscana	30163	29466	28166
Umbria	2459	2426	2405
Veneto	34216	33963	33498
Totale	253692	245986	239388

In Italia, al 31/12/2016, sono stati segnalati 245.986 casi di MR in 239.388 soggetti con almeno una MR. La differenza tra il numero di segnalazioni e il numero di casi di MR, pari a 7.706, rappresenta il numero di pazienti che, con la stessa patologia, si sono recati nel tempo in due o più centri accreditati diversi e sono stati segnalati pertanto da più strutture della rete. Questo dato, rappresentato dai duplicati di II tipo (stesso CF – stessa patologia), mette in evidenza un aspetto importante, ossia quello della mobilità sanitaria nazionale, fenomeno importante per i pazienti che ottengono una diagnosi di MR.

In Figura 2 è riportato il trend delle segnalazioni al 2016 per anno di diagnosi (a eccezione del Friuli Venezia Giulia per anno di certificazione) in cui si osserva un incremento fino al 2013, in cui è stato raggiunto il maggior numero di segnalazioni, per poi diminuire fino al 2016. Il trend in crescita iniziale, come già ricordato, risente dei diversi tempi di attivazione degli RR, e quindi di adesione all'RNMR. La copertura totale a livello nazionale dell'RNMR è stata raggiunta nel 2012.



**Figura 2. Trend MR per anno di diagnosi. Periodo 2000-2016**

In allegato al capitolo vengono riportati i grafici con il trend delle segnalazioni per singola Regione o Provincia Autonoma (PA). È opportuno sottolineare che i grafici sono stati costruiti a partire dal 2000 per tutte le Regioni, indipendentemente dall'anno di attivazione del singolo RR e dall'adesione di questo all'RNMR. Pertanto, l'evidente disomogeneità rispetto ai trend regionali dipende in gran parte dai diversi tempi di attivazione degli RR.

Analizzando i trend regionali si osserva che la Liguria, il Friuli Venezia Giulia e la Puglia mostrano nel 2013 un picco di segnalazioni, mentre l'Umbria raggiunge il numero massimo nel 2014. In molte Regioni nell'ultimo biennio si osserva una diminuzione del numero di segnalazioni mentre in Emilia-Romagna e in Veneto si evidenzia un aumento. In Campania, dopo il picco di segnalazioni del 2013 e una diminuzione fino al 2014, si osserva di nuovo un trend in crescita.

Il Presidio di segnalazione rappresenta uno dei nodi centrali della Rete ed è in grado di fornire informazioni utili alla programmazione sanitaria e al miglioramento della *governance* della rete. In Tabella 3 è riportato il numero dei Presidi di certificazione per Regione.

L'obiettivo principale dell'RNMR è quello di stimare la prevalenza e l'incidenza di pazienti affetti da una o più patologie rare nella popolazione italiana.

A tale scopo in Tabella 4 è riportata, l'incidenza cumulativa per periodi di 4 anni nella popolazione italiana.

Nel periodo 2001-2004 la PA di Bolzano ha riportato l'incidenza cumulativa minore su scala nazionale, mentre la Regione Veneto l'incidenza più elevata. Nel periodo 2005-2008 le Regioni con minor e maggior numero di nuovi casi sono rispettivamente la Liguria e la Toscana.

Nel 2009-2012 l'Umbria registra il più basso numero di nuove diagnosi di MR e PA Bolzano il maggiore. Infine la Valle d'Aosta e l'Umbria rappresentano rispettivamente l'incidenza cumulativa più bassa e più alta a livello nazionale nel periodo 2013-2016.

Anche in tale analisi le stime sono altamente influenzate dalle diverse tempistiche di adesione da parte degli RR all'RNMR.

**Tabella 3. Numero di strutture certificanti i pazienti con MR per Regione al 31/12/2016**

Regione del Presidio di certificazione	Numero di certificazioni e aziende sanitarie al 31/12/2016
Abruzzo	6
Basilicata	6
Calabria	8
Campania	16
Emilia-Romagna	17
Friuli Venezia Giulia	7
Lazio	14
Liguria	7
Lombardia	45
Marche	1
Molise	3
Piemonte e Valle d'Aosta	47
Puglia	27
Sardegna	20
Sicilia	12
Toscana	20
Umbria	8
Area Vasta (Veneto, PA Trento, PA Bolzano)	15

**Tabella 4. Tassi incidenza dei casi con patologie rare dal 2001 al 2016 per Regione di residenza**

Regione di residenza	2001-2004		2005-2008		2009-2012		2013-2016	
	CIC	TI	CIC	TI	CIC	TI	CIC	TI
Abruzzo	254	1,955	455	3,409	918	6,994	1055	7,979
Basilicata	85	1,425	287	4,859	557	9,667	634	11,116
Calabria	672	3,345	1256	6,253	1815	9,269	1528	7,776
Campania	518	0,895	973	1,674	6704	11,619	10237	17,532
Emilia-Romagna	292	0,703	3093	7,130	8284	18,924	9677	21,752
Friuli Venezia Giulia	180	1,494	230	1,868	932	7,628	2658	21,825
Lazio	2126	4,034	4464	7,934	7018	12,628	7337	12,440
Liguria	100	0,628	221	1,368	1931	12,338	3150	20,124
Lombardia	2608	2,777	4976	5,107	9875	10,082	8535	8,519
Marche	856	5,636	1401	8,926	1847	11,953	2019	13,127
Molise	89	2,764	180	5,611	253	8,074	366	11,789
PA Bolzano	23	0,482	281	5,633	1733	34,005	1212	23,118
PA Trento	91	1,829	185	3,559	889	16,764	1092	20,275
Piemonte	1745	4,030	4116	9,286	6865	15,695	6290	14,320
Puglia	345	0,848	600	1,471	2348	5,796	9838	24,208
Sardegna	742	4,497	1484	8,881	1937	11,808	3664	22,164
Sicilia	1072	2,138	1851	3,674	3739	7,478	3770	7,456
Toscana	3299	9,168	5138	13,857	4863	13,169	4729	12,636
Umbria	163	1,898	292	3,265	425	4,796	2771	31,173
Valle d'Aosta	31	2,523	64	5,037	95	7,431	68	5,359
Veneto	5181	11,024	6302	12,899	8237	16,873	10353	21,096

In grigio i valori incidenti minimi e massimi relativi alle regioni per periodi considerati

CIC Casi Incidenti Cumulativi

TI Tasso di Incidenza

### 3.2. Risultati nazionali e regionali: anni 2015-2016

In questo paragrafo sono riportati i risultati dell'RNMR relativi al solo biennio 2015-2016 (anno di diagnosi). In Tabella 5 sono riportati i risultati in termini di numero di segnalazioni (DB delle segnalazioni), di numero di MR (DB delle MR) e di numero di casi segnalati (DB dei pazienti con almeno una MR) dalle Regioni all'RNMR nel biennio 2015-2016.

**Tabella 5. Numerosità delle segnalazioni, delle malattie rare (MR) e dei pazienti con almeno una MR notificati dalle Regioni all'RNMR. Diagnosi di MR negli anni 2015-2016**

Regione di invio	DB delle segnalazioni	DB delle MR	DB dei pazienti con almeno una MR
Abruzzo	113	104	104
Basilicata	56	52	52
Calabria	254	244	243
Campania	5254	5248	5167
Emilia-Romagna	5825	5745	5667
Friuli Venezia Giulia	1365	1283	1238
Lazio	3824	3658	3549
Liguria	1844	1814	1760
Lombardia	4173	4079	4003
Marche	830	826	807
Molise	67	65	64
PA Bolzano	706	704	702
PA Trento	250	249	249
Piemonte e Valle d'Aosta	2673	2561	2550
Puglia	3365	3345	3309
Sardegna	2799	2774	2381
Sicilia	764	760	760
Toscana	2700	2583	2451
Umbria	752	742	734
Veneto	5933	5907	5813
Totale	43547	42743	41603

Ricordiamo in breve che: il DB delle segnalazioni viene utilizzato quando si vogliono effettuare analisi per lo più relative all'attività dei centri accreditati e alla rete regionale e nazionale più in generale. Il DB delle MR viene utilizzato qualora debbano essere condotte analisi di carattere epidemiologico. E infine il DB dei casi serve a identificare la numerosità dei pazienti ad un dato intervallo di tempo, a prescindere dai possibili centri e dalle diverse patologie che ogni paziente può avere.

I 3 diversi DB sopra riportati serviranno al raggiungimento dei differenti obiettivi di analisi presenti nel resto del rapporto e a mostrare più in generale la casistica relativa: al numero di segnalazioni, al numero delle patologie e al numero dei pazienti (casi) nel biennio in esame.

In Tabella 6 è riportata l'incidenza annuale (per 10.000 abitanti) per Regione di residenza nell'anno 2015 e 2016. Nel 2015 la Sicilia e la Valle d'Aosta costituiscono le Regioni con minore incidenza di pazienti con MR (1,34 e 1,47 per 10.000 abitanti, rispettivamente), mentre la Sardegna rappresenta la Regione con maggior numero di nuove certificazioni (10,73 per 10.000 abitanti). Nel 2016 Sicilia e Valle d'Aosta continuano a essere le Regioni con minor numero di nuove certificazioni insieme all'Abruzzo, e la Regione Sardegna si conferma la Regione con numero di segnalazioni più alto.

**Tabella 6. Incidenza annuale per Regione di residenza e anno di diagnosi. Anni 2015-2016.**

Regione di residenza del paziente	Anno di diagnosi 2015	Incidenza nel 2015 (scala 10.000 abitanti)	Anno di diagnosi 2016	Incidenza nel 2016 (scala 10.000 abitanti)
	n pazienti		n pazienti	
Abruzzo	218	1,64	116	0,88
Basilicata	105	1,83	102	1,79
Calabria	328	1,66	299	1,52
Campania	2329	3,98	3222	5,52
Emilia-Romagna	2387	5,37	2700	6,07
Friuli Venezia Giulia	626	5,13	562	4,61
Lazio	1952	3,31	1204	2,04
Liguria	671	4,27	642	4,10
Lombardia	2225	2,22	1852	1,85
Marche	475	3,08	483	3,14
Molise	76	2,44	55	1,77
PA Bolzano	263	5,05	320	6,10
PA Trento	289	5,37	305	5,66
Piemonte	1566	3,56	1224	2,79
Puglia	1846	4,53	1805	4,44
Sardegna	1780	10,73	1164	7,04
Sicilia	747	1,47	501	0,99
Toscana	1133	3,03	771	2,06
Umbria	447	5,02	411	4,62
Valle d'Aosta	17	1,34	11	0,87
Veneto	2574	5,24	2821	5,75
Totale	22106	3,64	20637	3,41

Non sono stati riportati in tabella i valori relativi ai "dati errati" e ai "pazienti residenti all'estero"

Nel biennio 2015-2016, a livello nazionale l'incidenza di casi di MR è stata pari a circa 3,5 per 10.000 abitanti per anno (3,64 nel 2015; 3,41 nel 2016). La variabilità dell'incidenza regionale può essere il risultato di numerosi fattori quali: la completezza degli RR, la sensibilità dei sistemi di monitoraggio, la segnalazione di alcune diagnosi pregresse, la diversa tempistica di adesione degli RR all'RNMR.

### 3.2.1. Risultati nazionali e regionali: la migrazione sanitaria interregionale

I diversi contributi e le specifiche competenze dei Presidi accreditati della rete MR implicano che la loro attività sia rivolta anche a pazienti non residenti nella Regione.

La dimensione complessiva della migrazione sanitaria è riportata in Tabella 7. Le righe della matrice definiscono le Regioni in cui è presente il Presidio di certificazione e le colonne indicano le Regioni di residenza dei pazienti.

Come atteso per le note specificità delle MR, si può osservare che nessuna Regione segnala tutti i casi residenti. Per molti casi si può anche notare una tendenza a essere segnalati dalle Regioni limitrofe a quella di residenza, anche se questo non esclude segnalazioni da Regioni più lontane. Nell'analisi che segue sono state accorpate le reti relative al Piemonte e Valle d'Aosta e al Veneto, PA Bolzano e PA Trento in quanto la loro performance è funzionale per i pazienti di MR proprio nella loro dimensione interregionale.

Dalla Tabella 7 si può concludere che: i residenti in Abruzzo migrano principalmente nel Lazio, in Emilia-Romagna e in Toscana per ottenere una certificazione della diagnosi.

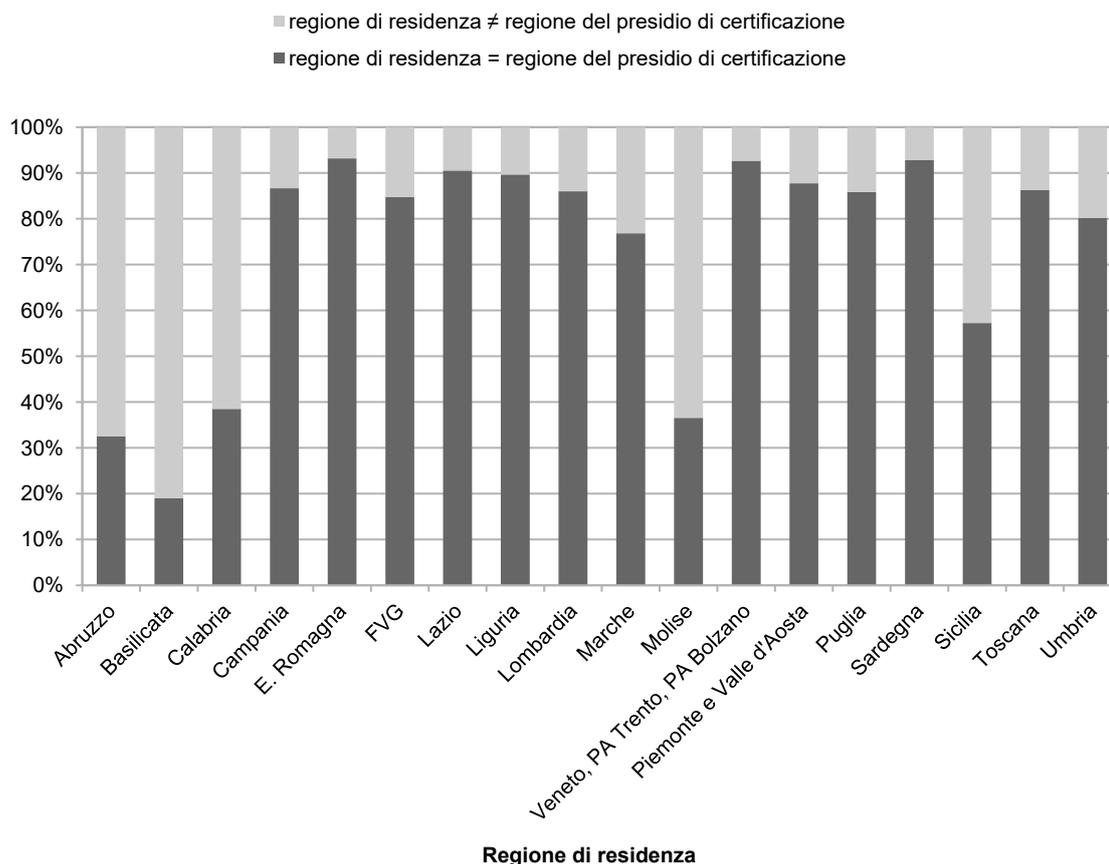
Tabella 7. Migrazione sanitaria interregionale dei pazienti affetti da MR\*

Regione residenza	Abruzzo	Basilicata	Calabria	Campania	Emilia- Romagna	Friuli-Venezia Giulia	Lazio	Liguria	Lombardia	Marche	Molise	Area Vasta	Piemonte e Valle d'Aosta	Puglia	Sardegna	Sicilia	Toscana	Umbria	
Regione presidio certificazione	32,47	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
Abruzzo	0,00	19,05	0,15	0,13	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,07	0,14	0,00	0,08	0,00	0,00	
Basilicata	0,00	0,00	38,51	0,00	0,02	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
Calabria	3,74	21,90	8,37	86,66	0,31	0,24	2,05	0,60	0,29	0,75	8,96	0,15	0,48	2,20	0,33	3,10	0,31	0,34	
Campania	11,49	5,24	6,24	1,90	93,18	1,38	1,17	1,89	5,28	8,82	7,46	1,86	1,70	2,01	0,87	5,66	3,49	1,48	
Emilia Romagna	1,15	0,95	2,13	0,25	0,16	84,75	0,55	0,15	0,44	0,38	2,24	2,37	0,31	0,22	0,13	1,40	0,57	0,57	
Friuli-Venezia Giulia	26,44	10,00	14,00	3,42	0,35	0,08	90,52	0,38	0,73	2,35	22,39	0,24	0,34	3,26	0,77	6,83	2,26	6,26	
Lazio	2,01	2,38	5,78	0,72	0,66	0,41	0,55	89,64	1,74	1,31	3,73	0,35	3,64	1,84	1,31	8,22	3,13	0,46	
Liguria	2,87	3,33	4,57	0,55	1,74	0,49	0,86	2,57	86,00	1,69	1,49	1,45	4,04	1,44	0,44	3,96	1,49	0,80	
Lombardia	2,59	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,02	76,83	0,75	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
Marche	1,15	0,48	0,00	0,20	0,00	0,00	0,03	0,00	0,00	0,00	36,57	0,00	0,00	0,03	0,00	0,00	0,00	0,00	
Molise	2,59	2,38	3,96	0,86	2,09	11,44	0,92	0,45	3,78	2,35	4,48	92,67	0,48	1,36	0,47	4,03	1,49	0,68	
Area Vasta	1,15	0,48	1,37	0,13	0,06	0,00	0,18	0,83	0,31	0,09	0,00	0,08	87,73	0,11	0,13	1,16	0,10	0,34	
Piemonte e Valle d'Aosta	1,72	26,19	1,83	0,80	0,12	0,00	0,64	0,00	0,12	0,47	7,46	0,09	0,00	85,84	0,33	1,09	0,00	0,23	
Puglia	0,00	0,00	0,00	0,00	0,14	0,00	0,00	0,00	0,10	0,00	0,00	0,00	0,10	0,05	92,87	0,00	0,31	0,00	
Sardegna	0,00	0,00	3,65	0,02	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,03	0,00	57,25	0,00	0,00	
Sicilia	10,06	7,62	9,28	4,36	1,15	1,22	2,05	3,48	1,16	3,85	4,48	0,75	1,12	1,47	2,31	7,06	86,28	8,66	
Toscana	0,57	0,00	0,15	0,02	0,02	0,00	0,46	0,00	0,02	1,13	0,00	0,00	0,00	0,03	0,03	0,16	0,57	80,18	
Umbria																			

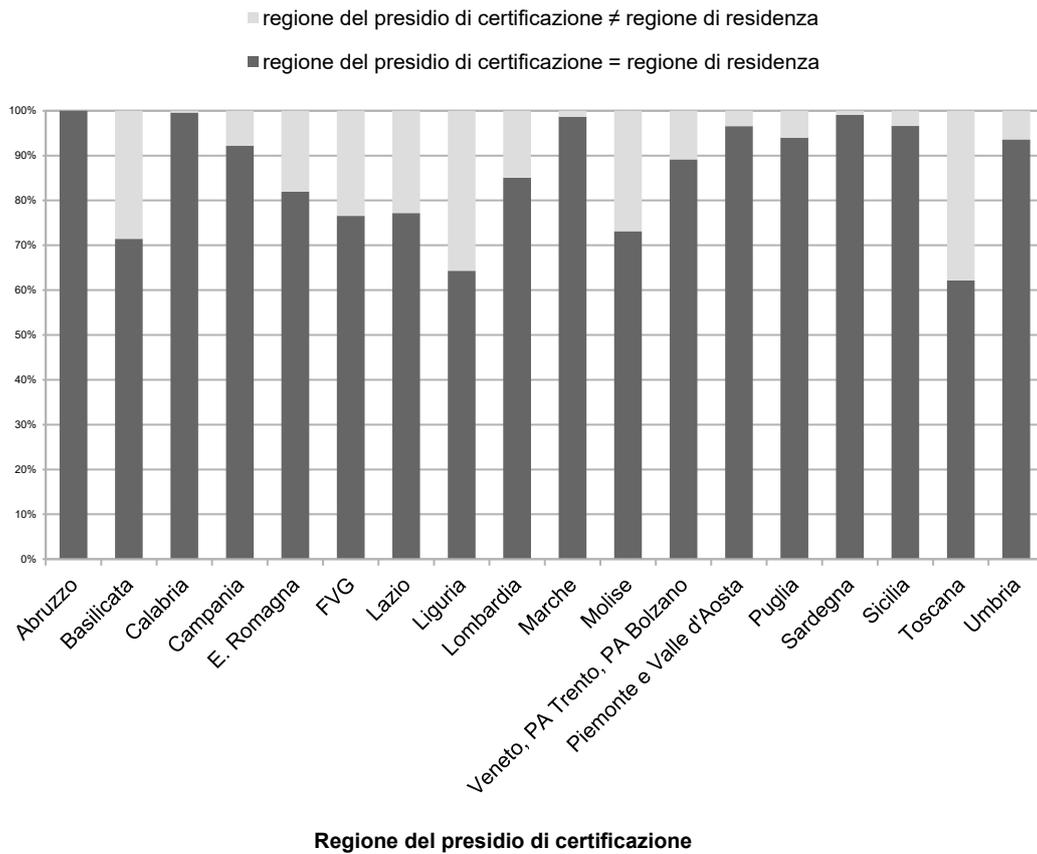
\*valori percentuali rispetto al totale relativo alla Regione di residenza  
Area Vasta: Veneto, PA Bolzano, PA Trento

Dalla Basilicata si recano principalmente in Puglia, Campania e Lazio; dalla Calabria vanno nel Lazio, in Emilia-Romagna e in Campania. Dalla Campania vanno in Lazio, Toscana, Emilia-Romagna; dall'Emilia-Romagna si spostano verso l'Area Vasta (Veneto, PA Bolzano, PA Trento) e la Lombardia. Dal Friuli Venezia Giulia vanno principalmente nell'Area Vasta; dal Lazio vanno verso la Toscana e la Campania. Dalla Liguria si recano in Toscana, Lombardia ed Emilia-Romagna; dalla Lombardia vanno in Emilia-Romagna, Area Vasta Veneto e Toscana; dalle Marche vanno in Emilia-Romagna e in Toscana; dal Molise vanno nel Lazio e Campania. Dal Piemonte e Valle d'Aosta vanno in Lombardia e in Liguria; dalla Puglia nel Lazio e in Campania e in Emilia-Romagna; dalla Sardegna vanno in Liguria e in Emilia-Romagna. Dalla Sicilia in Liguria nel Lazio e in Emilia-Romagna. Dalla Toscana in Emilia-Romagna e in Liguria; dall'Umbria in Toscana e nel Lazio; dall'Area Vasta in Friuli Venezia Giulia, Emilia-Romagna e Lombardia.

Nelle Figure 3 e 4 sono riportati in dettaglio i grafici che mostrano le Regioni con maggiore fuga o attrazione sanitaria. Le Regioni che attraggono maggiormente pazienti con MR residenti altrove sono: l'Emilia-Romagna, il Lazio, la Liguria, la Lombardia, l'Area Vasta e la Toscana. Mentre le Regioni di residenza da cui i pazienti con diagnosi di MR migrano maggiormente per ricevere conferme diagnostiche e cure specializzate invece sono: l'Abruzzo, la Basilicata, la Calabria e la Sicilia.



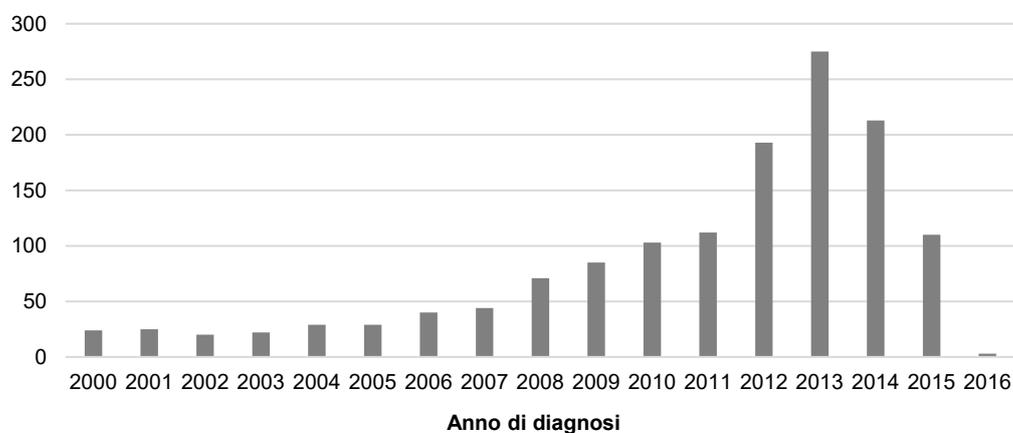
**Figura 3. Migrazione sanitaria (%): fuga verso regioni diverse da quelle di residenza per le cure di pazienti MR (2015-2016)**



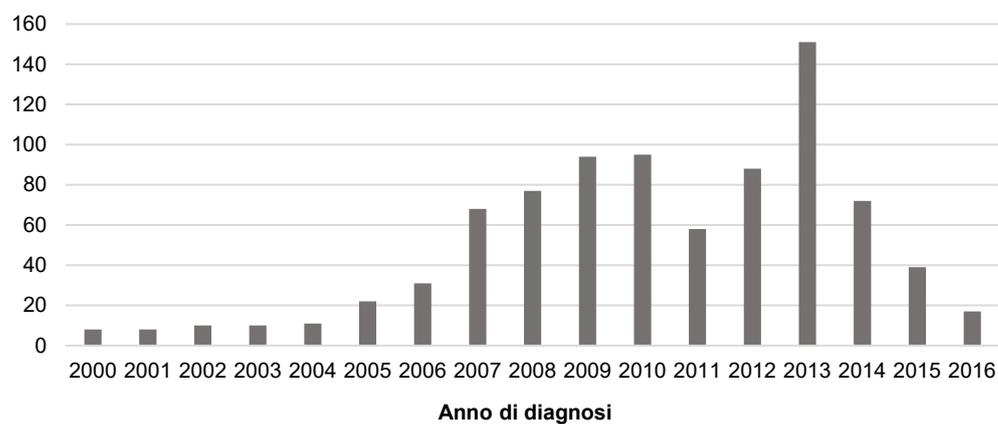
**Figura 4. Migrazione sanitaria (%): attrazione verso regioni diverse da quelle di residenza per le cure di pazienti MR (2015-2016)**

### Allegato al capitolo 3

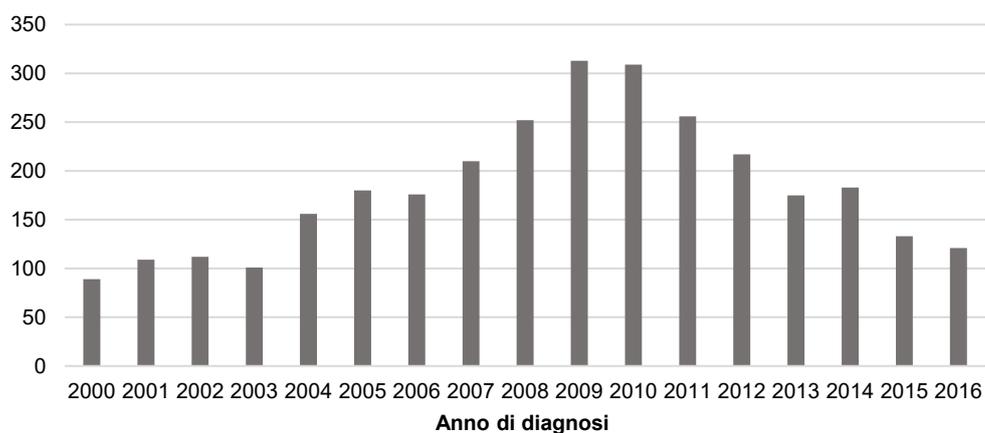
#### Trend delle segnalazioni all'RNMR per regione nel periodo 2000-2016



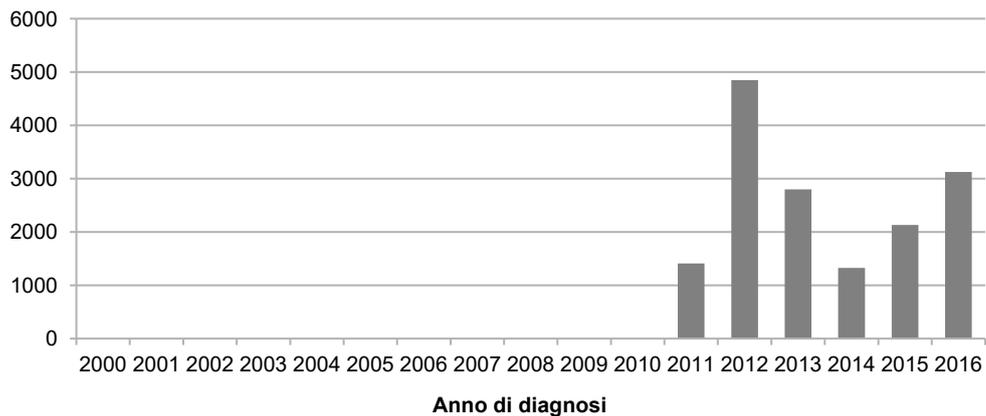
**ABRUZZO: trend segnalazioni. Periodo 2000-2016**



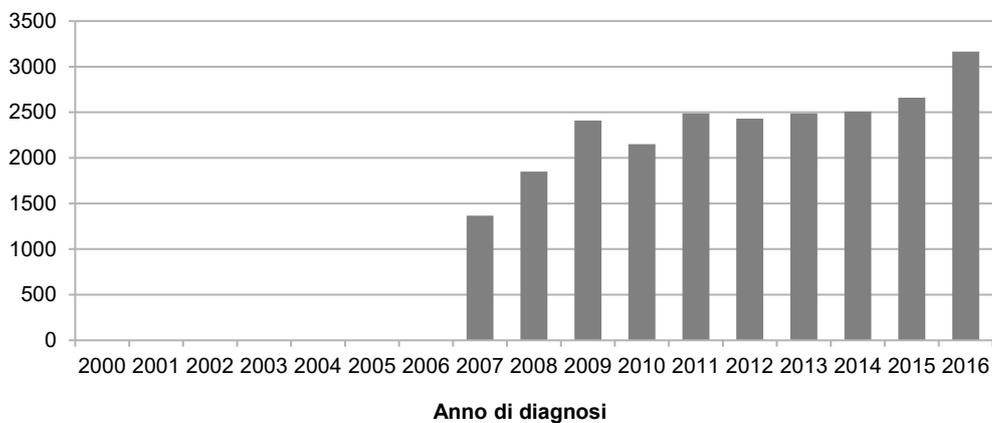
**BASILICATA: trend segnalazioni. Periodo 2000-2016**



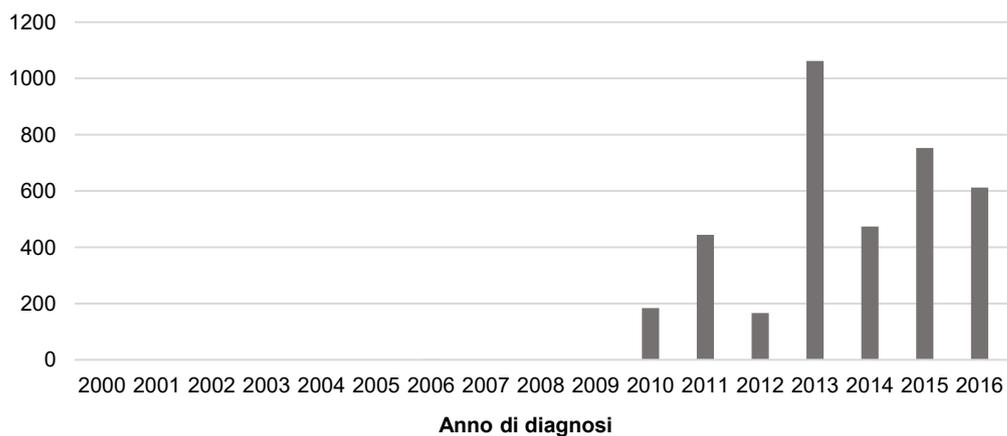
**CALABRIA: trend segnalazioni. Periodo 2000-2016**



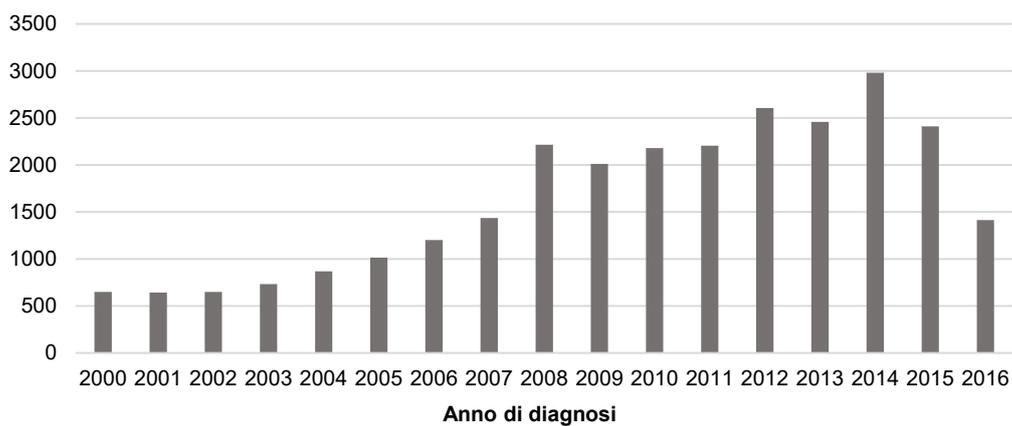
**CAMPANIA: trend segnalazioni. Periodo 2000-2016**



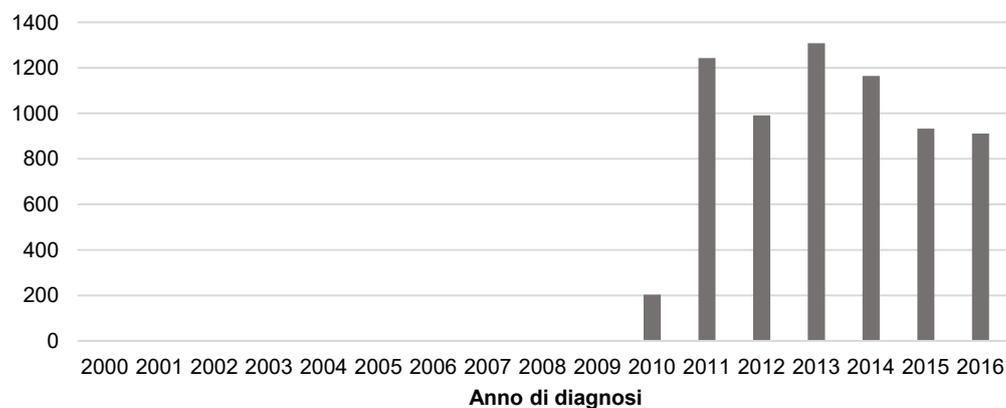
**EMILIA-ROMAGNA: trend segnalazioni. Periodo 2000-2016**



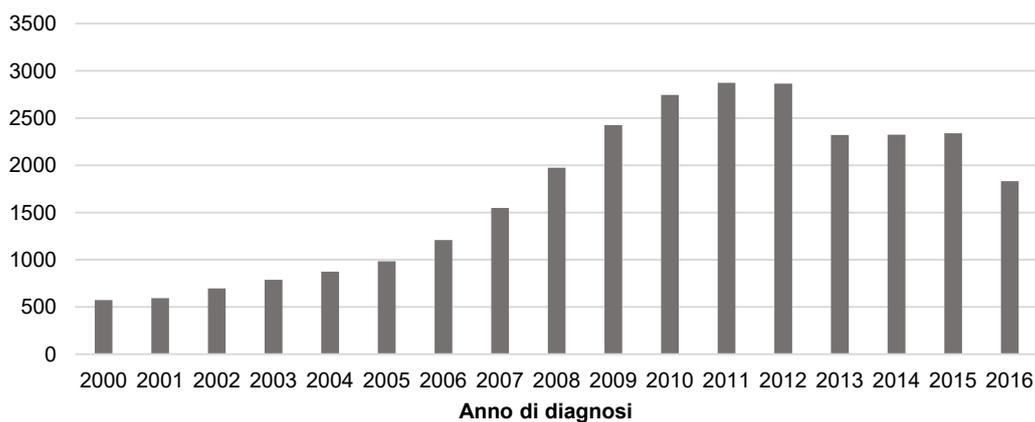
**FRIULI-VENEZIA GIULIA: trend segnalazioni. Periodo 2000-2016**



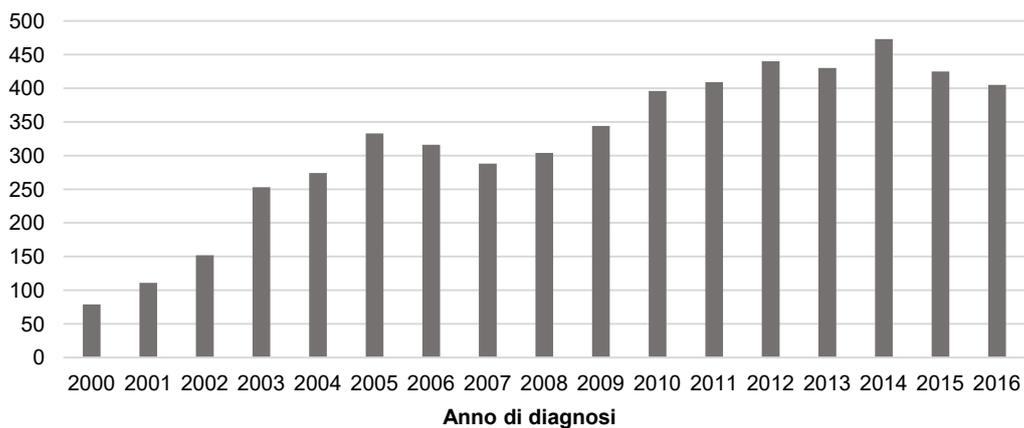
**LAZIO: trend segnalazioni. Periodo 2000-2016**



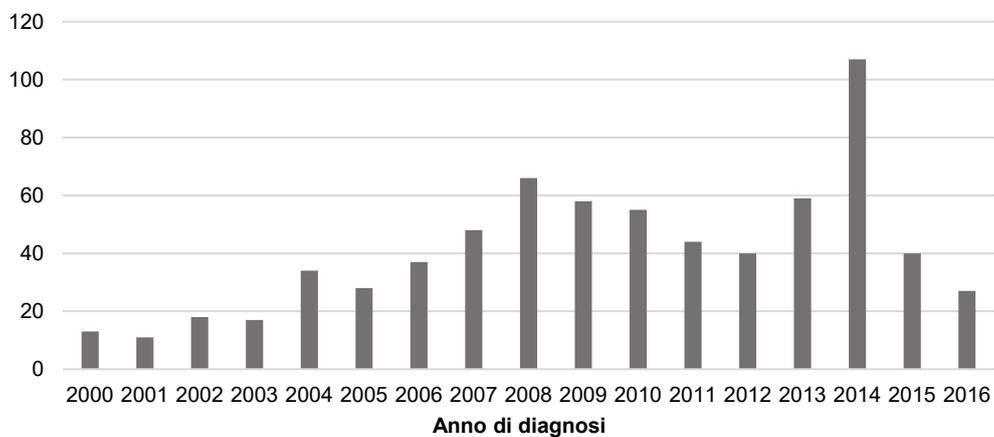
**LIGURIA: trend segnalazioni. Periodo 2000-2016**



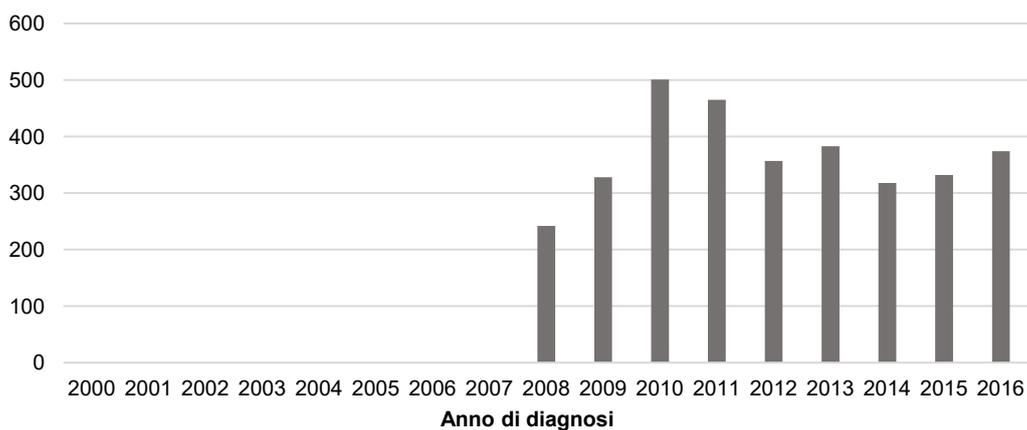
**LOMBARDIA: trend segnalazioni. Periodo 2000-2016**



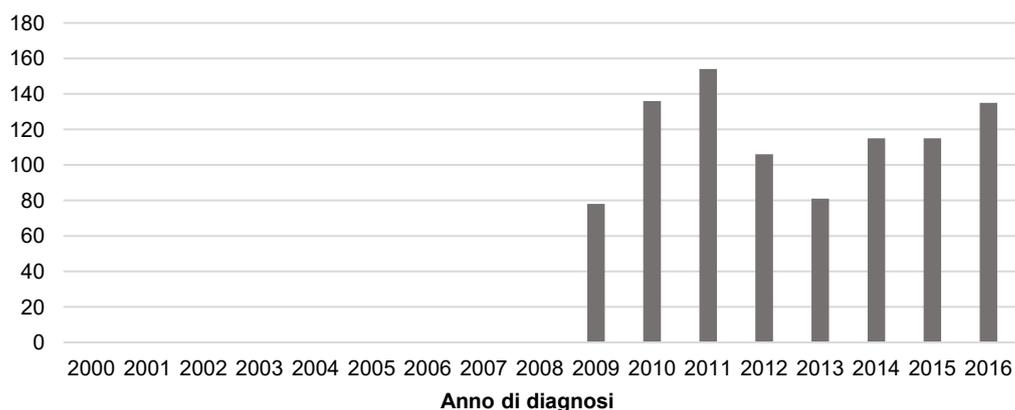
**MARCHE: trend segnalazioni. Periodo 2000-2016**



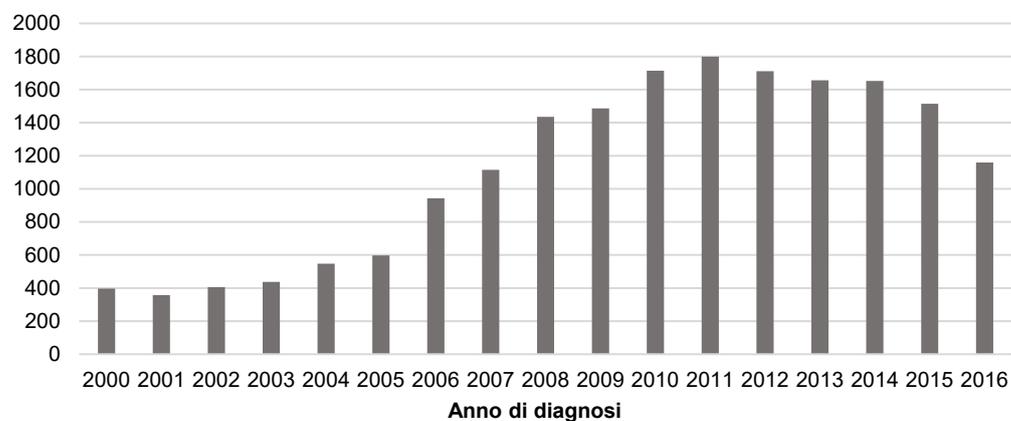
**MOLISE: trend segnalazioni. Periodo 2000-2016**



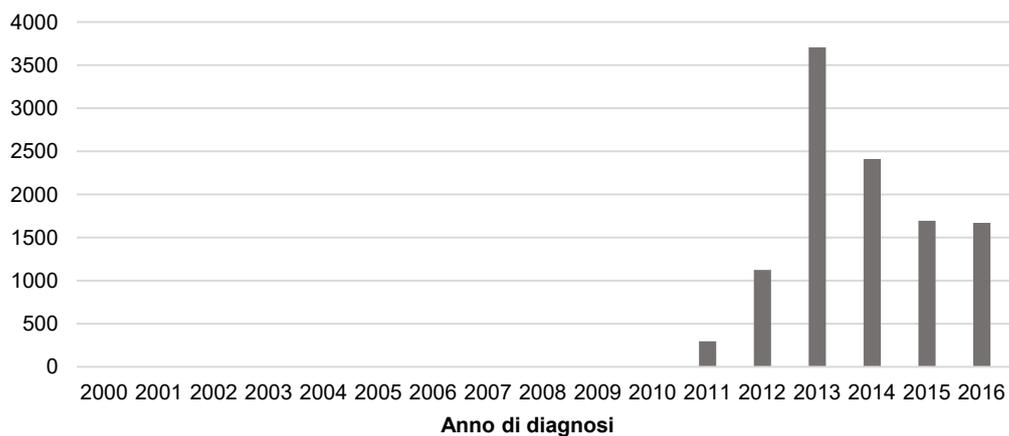
**PA BOLZANO: trend segnalazioni. Periodo 2000-2016**



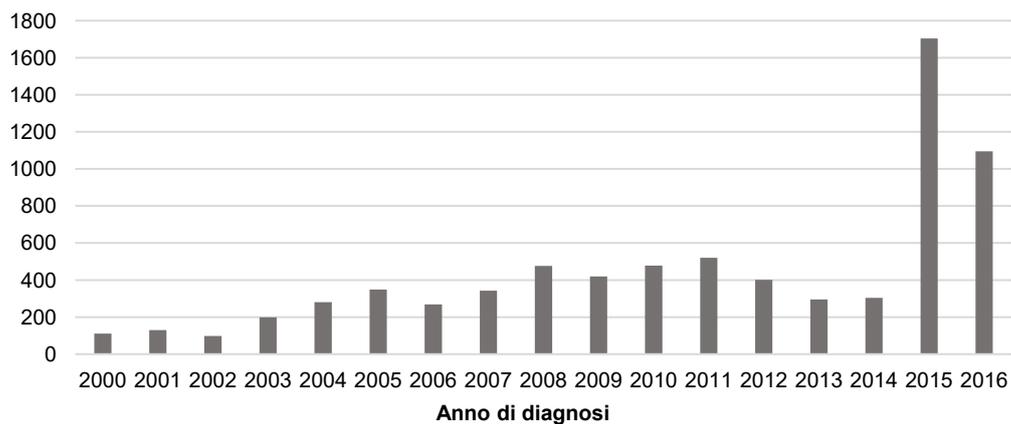
**PA TRENTO: trend segnalazioni. Periodo 2000-2016**



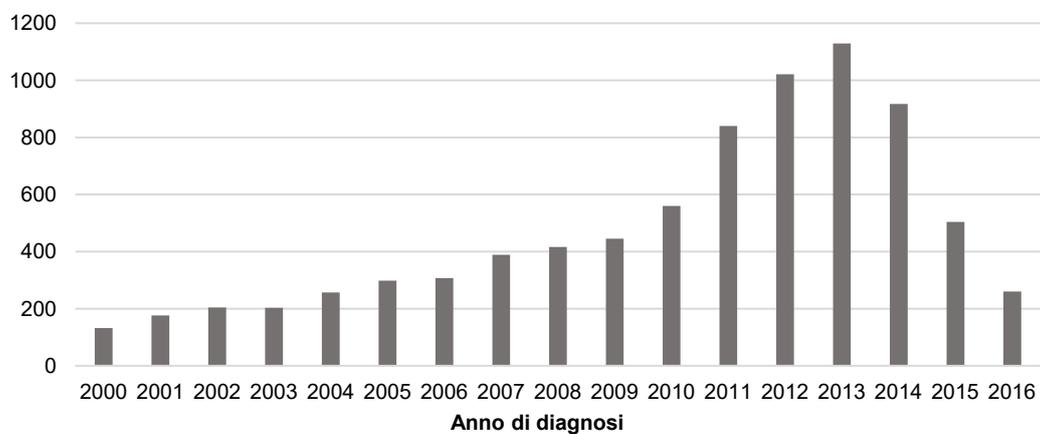
**PIEMONTE E VALLE D'AOSTA: trend segnalazioni. Periodo 2000-2016**



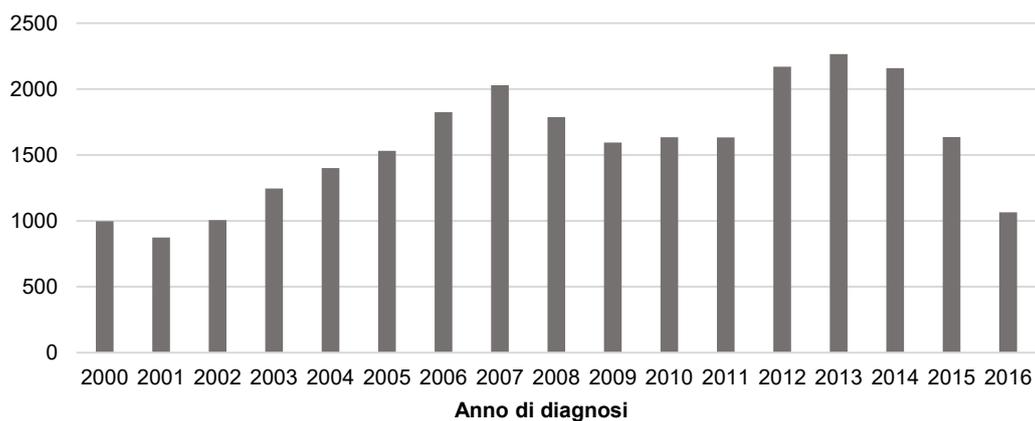
**PUGLIA: trend segnalazioni. Periodo 2000-2016**



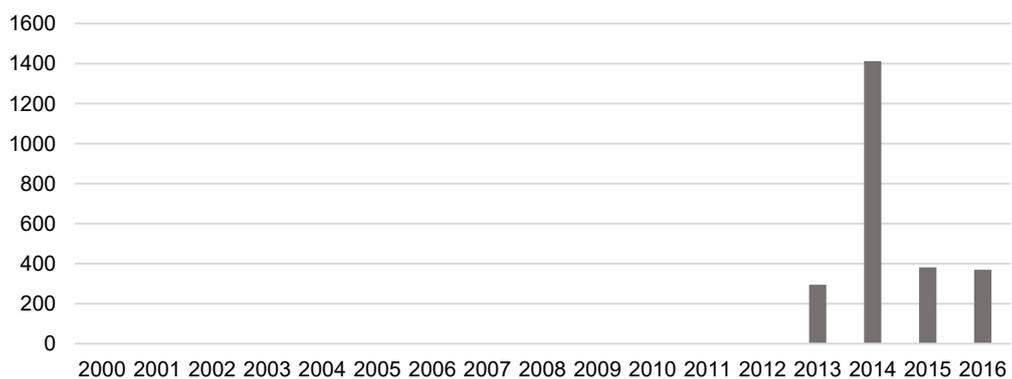
**SARDEGNA: trend segnalazioni. Periodo 2000-2016**



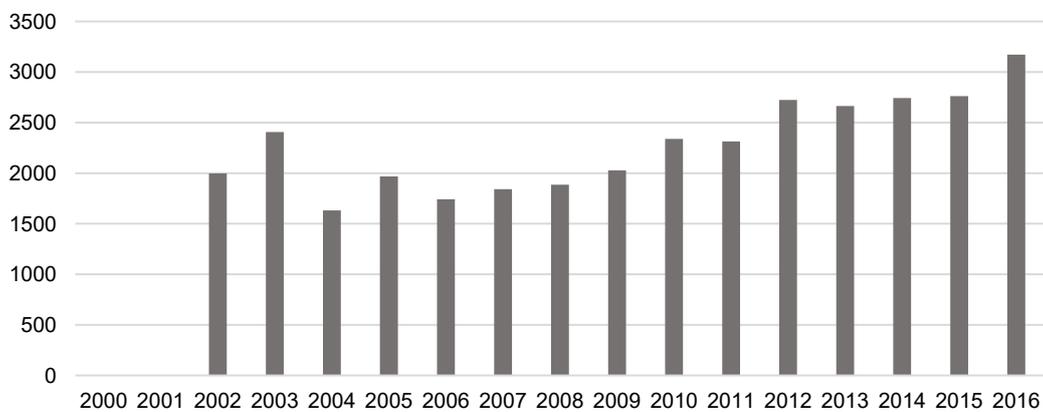
**SICILIA: trend segnalazioni Sicilia. Periodo 2000-2016**



**TOSCANA: trend segnalazioni. Periodo 2000-2016**



**Anno di diagnosi**  
**UMBRIA: trend segnalazioni. Periodo 2000-2016**



**Anno di diagnosi**  
**VENETO: trend segnalazioni. Periodo 2000-2016**

## 4. CLASSIFICAZIONE DELLE PATOLOGIE

### 4.1. Metodi di classificazione: ICD-9-CM e gruppi ERN

La distribuzione delle segnalazioni di patologia rara secondo la classificazione internazionale delle malattie (*International Classification of Diseases 9th revision, Clinical Modification, ICD-9-CM*) regola un sistema di classificazione basato su criteri definiti. Approvata nel 1975, la classificazione è aggiornata e ampliata annualmente da un Comitato istituito *ad hoc*. Quella proposta in questo report rappresenta, in conformità con l'allegato 1 del DM 279/2001, la traduzione italiana della versione 2007 della classificazione ICD-9-CM statunitense.

La classificazione analitica delle malattie e dei traumatismi comprende 17 capitoli, dei quali 10 sono dedicati a specifici organi o apparati anatomici, mentre gli altri 7 descrivono specifiche tipologie di condizioni che interessano l'intero organismo. Questa classificazione contiene unicamente codici numerici compresi tra 001 e 999.9.

Di seguito è riportato l'elenco dei capitoli, con l'indicazione delle categorie ICD-9-CM comprese:

- Capitolo 1: Malattie infettive e parassitarie (001-139)
- Capitolo 2: Tumori (140-239)
- Capitolo 3: Malattie delle ghiandole endocrine, della nutrizione e del metabolismo, e disturbi immunitari (240-279)
- Capitolo 4: Malattie del sangue e organi emopoietici (280-289)
- Capitolo 5: Disturbi mentali (290-319)
- Capitolo 6: Malattie del sistema nervoso e degli organi di senso (320-389)
- Capitolo 7: Malattie del sistema circolatorio (390-459)
- Capitolo 8: Malattie dell'apparato respiratorio (460-519)
- Capitolo 9: Malattie dell'apparato digerente (520-579)
- Capitolo 10: Malattie dell'apparato genitourinario (580-629)
- Capitolo 11: Complicazioni della gravidanza, del parto e del puerperio (630-677)
- Capitolo 12: Malattie della pelle e del tessuto sottocutaneo (680-709)
- Capitolo 13: Malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto connettivo (710-739)
- Capitolo 14: Malformazioni congenite (740-759)
- Capitolo 15: Alcune condizioni morbose di origine perinatale (760-779)
- Capitolo 16: Sintomi, segni, e stati morbosi mal definiti (780-799)
- Capitolo 17: Traumatismi e avvelenamenti (800-999)

Data la rilevanza che le Reti Europee di Riferimento (ERN, *European Reference Networks*) hanno assunto in Italia, viene riportata anche l'assegnazione delle patologie presenti nell'Allegato 1 del DM279/01 ai gruppi ERN identificati nell'*Addendum to Eucerd Recommendations of January 2013* (9), adottata dall'Organismo di coordinamento e monitoraggio degli ERN (Appendice C, Tabella C1) e la distribuzione delle segnalazioni di MR attribuite a tali gruppi come illustrata nel paragrafo 4.1.2. (grafico riportato in Figura 6).

#### 4.1.1. Classificazione ICD-9-CM

La Figura 5 mostra la distribuzione percentuale delle MR raggruppate per ICD-9-CM segnalate all'RNMR nel biennio 2015-2016. Le "malattie del sistema nervoso e degli organi di senso" rappresentano il gruppo di patologie maggiormente segnalato a livello nazionale (28,4%). A seguire

le “malformazioni congenite” (19,1%), le “malattie delle ghiandole endocrine, della nutrizione, del metabolismo e disturbi immunitari” (14,9%) e le “malattie del sangue e degli organi emopoietici” (13,7%). Le altre patologie rare rappresentano il restante 23,9% delle MR segnalate.

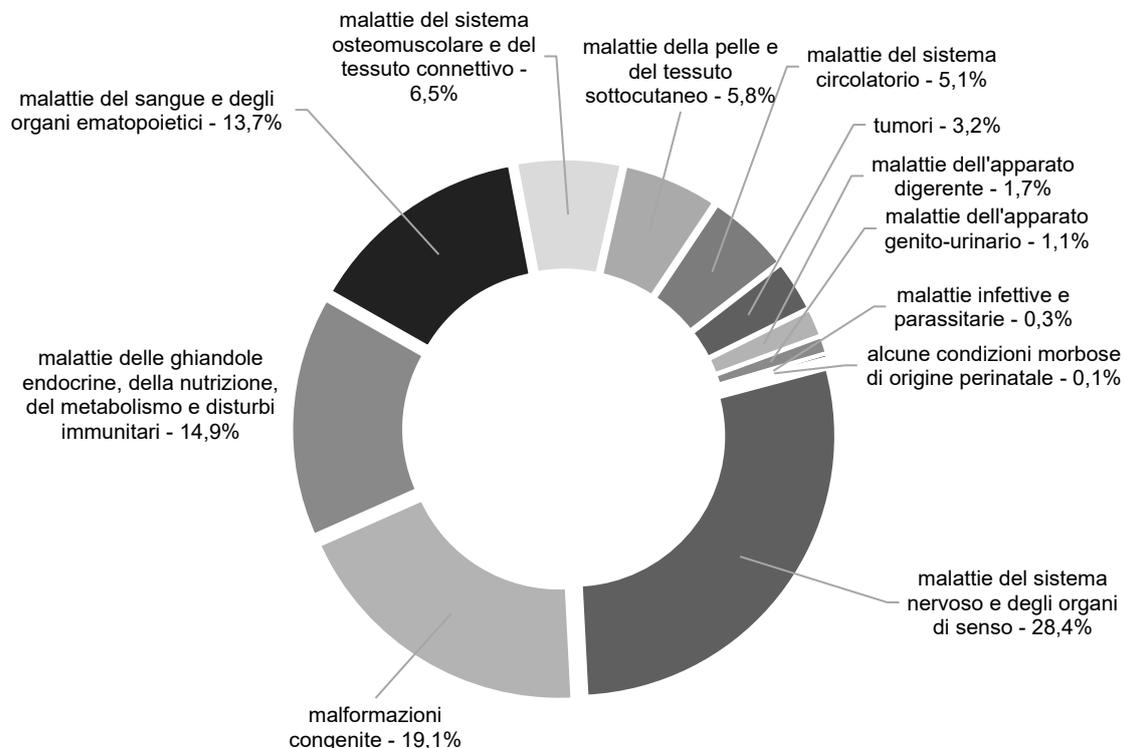
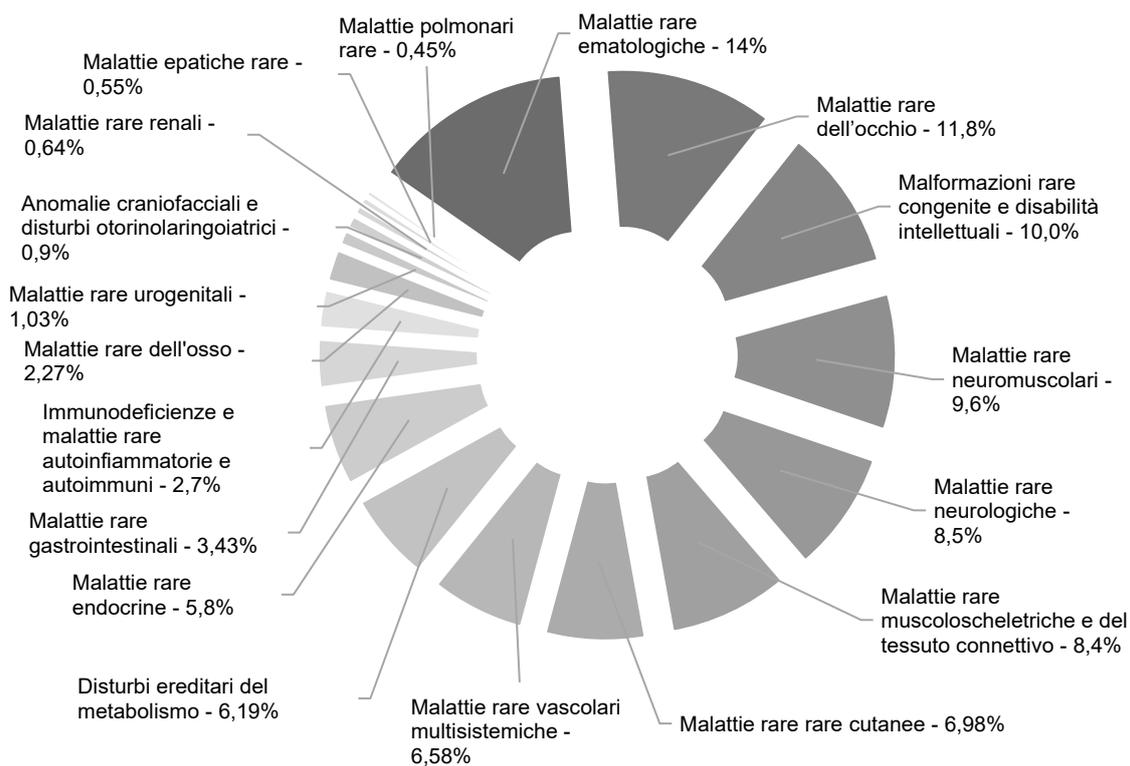


Figura 5. Distribuzione dei dati per ICD-9-CM

#### 4.1.2. Classificazione gruppi ERN

La classificazione riportata in Figura 6 è stata ordinata in maniera decrescente, al fine di dedurre quali sono i gruppi ERN di MR più segnalati e quelli meno.

Si può dedurre che il gruppo ERN con maggior casistica è rappresentato dalle malattie ematologiche rare (*rare haematological diseases*). A seguire si hanno le malattie dell'occhio (*rare eye diseases*), le malformazioni congenite e le disabilità intellettuali rare (*rare malformations and developmental anomalies and rare intellectual disabilities*); le malattie neuromuscolari (*rare neuromuscular diseases*); le malattie neurologiche (*rare neurological diseases*); le malattie muscoloscheletriche e del tessuto connettivo (*rare connective tissue and musculoskeletal diseases*); le malattie cutanee (*rare skin diseases*); le malattie vascolari multisistemiche (*rare multi-systemic vascular diseases*); i disturbi ereditari del metabolismo (*rare hereditary metabolic diseases*); le condizioni endocrine (*rare endocrine diseases*); le malattie gastrointestinali (*rare gastrointestinal diseases*); le immunodeficienze e le malattie autoinfiammatorie e autoimmuni (*rare immunological and auto-inflammatory diseases*); i disturbi ossei (*rare bone diseases*); le malattie urogenitali (*rare urogenital diseases*); le anomalie craniofacciali e i disturbi otorinolaringoiatrici (*rare craniofacial anomalies and ENT*); le malattie renali (*rare renal diseases*); le malattie epatiche (*rare hepatic diseases*) e le malattie polmonari (*rare pulmonary diseases*).



**Figura 6. Distribuzione dei dati per gruppi ERN**

## 5. ANALISI STATISTICA DI PATOLOGIE E GRUPPI DI MALATTIE RARE PIÙ FREQUENTI

In questo rapporto si è scelto di identificare le 5 patologie più segnalate all’RNMR con codice di esenzione individuale e le prime 5 con codice di esenzione di gruppo, e di queste 10 totali studiare vari aspetti. Tali patologie sono rispettivamente: il cheratocono, la sclerosi laterale amiotrofica, il lichen sclerosus et atrophicus, la pubertà precoce idiopatica e il pemfigoide bolloso (patologie con codice di esenzione individuale), mentre quelle con codice di esenzione di gruppo affrontate in questa opera sono: anemie ereditarie, difetti ereditari della coagulazione, connettiviti indifferenziate, sindromi di duplicazione/deficienza cromosomica e neurofibromatosi. In questa sezione si riportano le analisi statistiche specifiche per tali malattie.

### 5.1. Età all’esordio, alla diagnosi e intervallo diagnostico

*In primis* viene svolta un’analisi descrittiva dell’età all’esordio, dell’età alla diagnosi e dell’intervallo diagnostico relativa a ognuna delle 10 patologie. Per ognuna di queste variabili è stata calcolata la media e la deviazione standard, introducendo una “soglia di validità” dei valori o meglio un *cut-off* in base al quale non sono contemplati nelle analisi i valori con età alla diagnosi e all’esordio antecedenti ai primi 3 mesi di gravidanza della madre (*cut off* dell’età all’esordio/diagnosi > -180 gg) e non maggiore di 95 anni di età del paziente con diagnosi di MR.

Le Tabelle 8 e 9 riportano le analisi sopra citate. L’unità di misura dell’età all’esordio, alla diagnosi e dell’intervallo diagnostico è espressa in anni per la parte intera e in mesi per la parte decimale.

**Tabella 8. Età all’esordio, alla diagnosi e intervallo diagnostico per patologie con codice individuale**

Patologia	Codice di esenzione	n.	Età all’esordio		Età alla diagnosi		Intervallo diagnostico	
			media	DS	media	DS	media	DS
Cheratocono	RF0280	3475	28	11,5	32,4	13	4,7	7,9
Sclerosi laterale amiotrofica	RF0100	2088	65,7	12	67,2	12	1,5	2,3
Lichen sclerosus et atrophicus	RL0060	1004	49,7	20,6	52,7	20	3,3	6
Pubertà precoce idiopatica	RC0040	867	7,2	1,7	8,6	3,1	1,6	3,6
Pemfigoide bolloso	RL0040	780	72,9	15,1	66,9	26,2	0,7	1,4

La pubertà precoce idiopatica, compatibilmente con la storia naturale della malattia, presenta un’età media all’esordio intorno ai 7 anni e un’età media alla diagnosi intorno agli 8 anni e mezzo. L’intervallo diagnostico è in media pari a un anno e mezzo. Nelle altre patologie, i primi sintomi e la conferma diagnostica arrivano dopo il superamento dei 28 anni di età; pertanto si può concludere che tali malattie si manifestano e si diagnosticano in età adulta.

Altro valore rilevante rappresentato in Tabella 8 è relativo all’intervallo diagnostico del cheratocono, che in media è pari a quasi 5 anni. Tale informazione definisce un segnale importante ai fini della diagnosi precoce, della cura e della ricerca scientifica di questa patologia.

Tabella 9. Età all'esordio, età alla diagnosi e intervallo diagnostico per patologie con codice di gruppo

Patologia	Codice di esenzione	n.	Età all'esordio		Età alla diagnosi		Intervallo diagnostico	
			media	DS	media	DS	media	DS
Anemie ereditarie	RDG010	2176	9,5	17,2	24,9	19,3	14,9	17,4
Difetti ereditari della coagulazione	RDG020	2129	27,3	20,1	36,8	19,4	9,3	13,3
Connettiviti indifferenziate	RMG010	2051	41,6	16,7	46,2	16,2	4	5,5
Sindromi da duplicazione/deficienza cromosomica	RNG090	1156	1,1	4,8	10,7	10,10	8,5	8,9
Neurofibromatosi	RBG010	1010	8,2	15,6	24,3	20,7	17,2	17,9

Prima di osservare la tabella e avviare delle conclusioni, è doveroso ricordare che ognuna delle MR con codice di gruppo in cui non è specificato il dettaglio (proprio come in Tabella 8) fa capo a più patologie afferenti che possono avere caratteristiche e storie cliniche differenti. Pertanto, l'informazione descritta e riassunta nella tabella precedente, deve tener presente di questo aspetto non poco rilevante. Colpiscono in particolare i dati relativi alla neurofibromatosi, in cui i pazienti in media presentano un esordio della malattia attorno agli 8 anni e ricevono una diagnosi verso i 24 anni. Tale *gap* è importante ai fini della corretta presa in carico e dell'efficacia terapeutica nei pazienti. Altro dato rilevante è quello delle anemie ereditarie, per le quali l'età media all'esordio è attorno ai 10 anni, mentre la conferma diagnostica è a 25 anni. In entrambe le Tabelle (8 e 9) le analisi riportate mostrano una elevata deviazione standard per tutte e tre le variabili oggetto di studio. Ciò porta a concludere che la media non è un parametro esclusivamente attendibile per rappresentare la popolazione di riferimento di ogni patologia. Per questo motivo vengono costruiti dei *box plot*, ossia dei grafici finalizzati a studiare la popolazione più nel dettaglio, o meglio distribuita in quartili. L'età di misura utilizzata per i *box plot* sono gli anni.

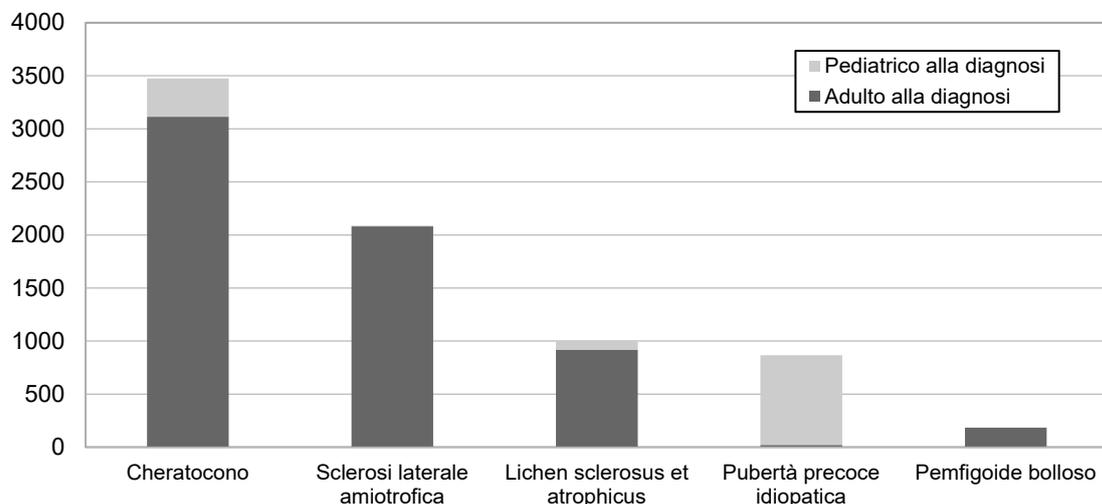
In Appendice C (Tabella C2) è riportata la tabella completa con valori di minimo, massimo e mediana rispetto a tutte le patologie segnalate nel biennio.

Il *box plot* della Figura 5.1.1 (vedi allegato al capitolo) permette di concludere che la deviazione standard relativa all'intervallo diagnostico del cheratocono, pari a 7 anni è dettata solo dall'ultimo quartile della distribuzione in analisi. Vale a dire che per tre quarti dei pazienti con diagnosi di cheratocono e segnalati nel biennio all'RNMR, il valore dell'intervallo diagnostico è prossimo allo zero. Stesso discorso per il dato relativo all'intervallo diagnostico della sclerosi laterale amiotrofica, del lichen sclerosus et atrophicus, della pubertà precoce idiopatica e del pemfigoide bolloso (Figure 5.1.2-5.1.5 dell'Allegato).

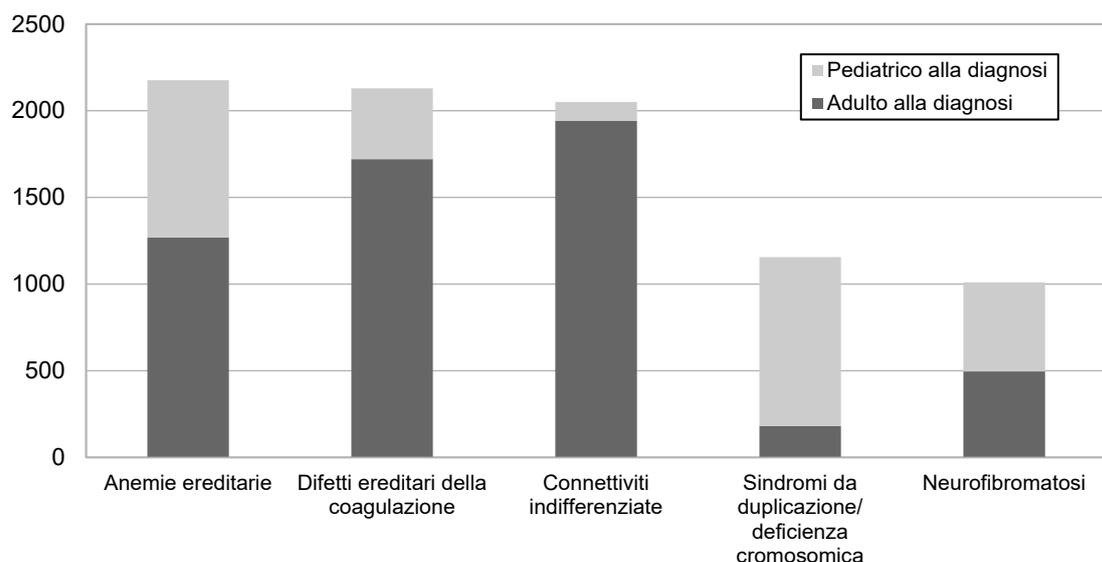
Vista la composizione eterogenea dei 5 gruppi di MR più segnalati, le elaborazioni specifiche e relative ai *box plot* non sono significative. Ad arricchire il dettaglio delle informazioni sulle patologie in studio viene calcolata la casistica relativa ai pazienti pediatrici e adulti alla diagnosi. "Adulto alla diagnosi" si definisce un paziente che ha ricevuto una conferma diagnostica dopo il compimento del suo 18° compleanno. Pertanto il *cut-off* in quest'analisi è proprio di 18 anni (compresi).

Tra le malattie con codice di esenzione individuale maggiormente segnalate all'RNMR la pubertà precoce idiopatica ha la quasi totalità dei pazienti diagnosticati in età pediatrica (come la storia naturale della malattia conferma), mentre il cheratocono mostra circa 400 casi pediatrici alla diagnosi e i restanti adulti (Figura 7a). Le altre malattie "individuali" mostrano una diagnosi quasi totalmente in età adulta. Tra le malattie con codice di esenzione di gruppo invece la diagnosi in età pediatrica risulta molto più frequente. Circa la metà dei pazienti segnalati all'RNMR e

affetti da qualche forma di anemia ereditaria infatti, vengono diagnosticati sotto i 18 anni; la quasi totalità dei casi con sindromi da duplicazioni/deficienza cromosomica è diagnostica in età pediatrica, così come la metà dei pazienti con diagnosi di fibromatosi (Figura 7b). Chiaramente ancora una volta il dettaglio in quest'analisi mancante della patologia afferente ai gruppi analizzati potrebbe restituire informazioni molto più corrette e dettagliate.



**Figura 7a. Adulto/pediatrico alla diagnosi per patologie codice di esenzione individuale**



**Figura 7b. Adulto/pediatrico alla diagnosi per patologie codice di esenzione di gruppo**

Sono stati costruiti inoltre dei trend delle segnalazioni dal 2000 al 2016 (anno di diagnosi) per le 10 patologie in esame (Figura 8a). In tutti e 10 i casi il trend risulta crescente nel tempo. L'andamento è sicuramente influenzato dai diversi tempi di attivazione degli RR e quindi di adesione all'RNMR. Per le patologie con codice di esenzione individuale è facile concludere che: il cheratocono mostra un picco di segnalazioni evidente nel 2014, la sclerosi laterale amiotrofica nel 2011, mentre le altre a confronto seguono un trend crescente, ma molto più costante. A

eccezione della neurofibromatosi, nelle patologie con codice di esenzione di gruppo, il 2013 rappresenta un anno importante per l'incidenza. Il grafico (Figura 8b) mostra come in tutti e 4 i casi rimanenti si ha un picco di segnalazioni a livello nazionale proprio in quest'anno. I picchi o i trend crescenti possono essere ascrivibili sia al reale aumento dei pazienti con una data malattia, sia ad un aumento di certificazioni/segnalazioni che potrebbe rappresentare una svolta nella capacità degli RR e dei Presidi di segnalare i casi con maggiore efficienza.

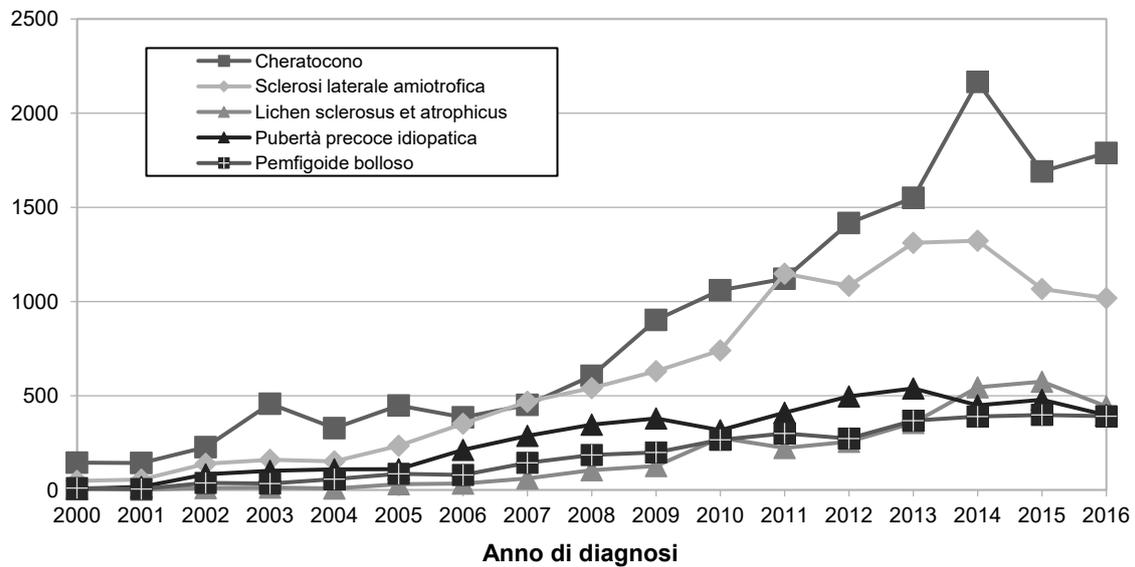


Figura 8a. Trend segnalazioni di 5 patologie con codice di esenzione individuale

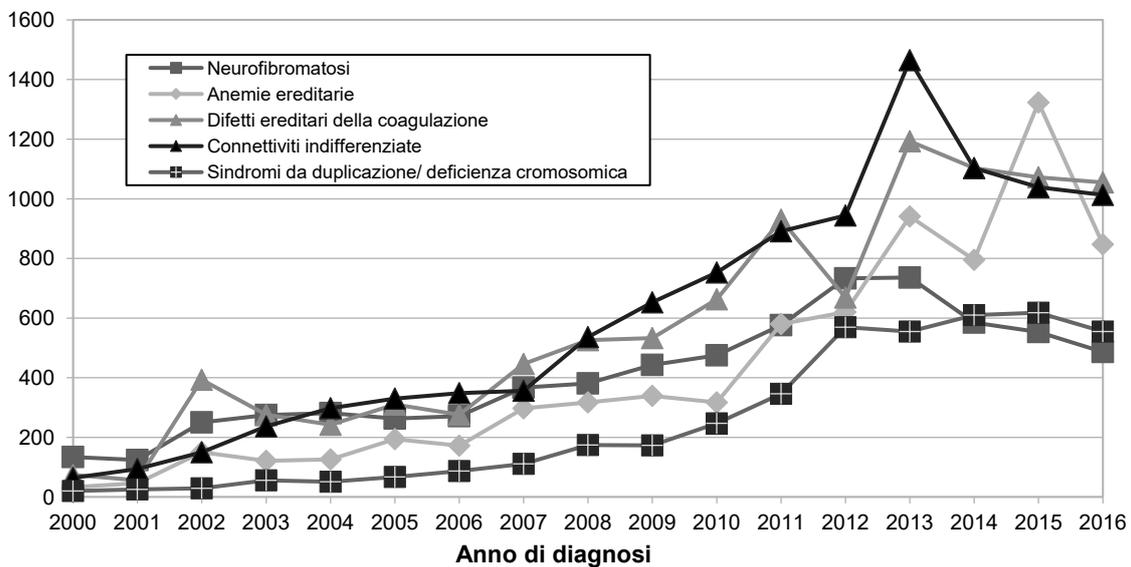


Figura 8b. Trend segnalazioni di 5 patologie con codice di esenzione di gruppo

## 5.2. Attività dei Presidi

Una delle informazioni più importanti che può ricevere un paziente con una MR è relativa ai centri specializzati che prendono in carico la propria patologia. Si ricorda a tal proposito che i Presidi di certificazione che vengono segnalati all'RNMR sono esclusivamente i centri accreditati (identificati dalle Regioni tramite atti formali) della Rete Nazionale Malattie Rare (Figure 5.2.1-5.2.10 allegate al capitolo). Si tratta del risultato dell'analisi delle segnalazioni riportate all'RNMR nel biennio in esame che, tenendo conto della discrepanza tra la comparsa di nuovi casi e casi che vengono diagnosticati/certificati, inviati, dai Presidi della rete, rappresenta la situazione assistenziale dei pazienti con MR in Italia. Di seguito sono osservabili i grafici dei 10 Presidi di certificazione più segnalati all'RNMR per ogni patologia in esame nel biennio 2015/2016. È opportuno ricordare ancora una volta che ogni Regione ha avuto tempi di attivazione propri rispetto ai RR e di conseguente adesione al Registro Nazionale, pertanto il numero di segnalazioni nel biennio non può che tener conto di questa caratteristica/variabilità interregionale.

È opportuno ancora una volta ricordare che l'analisi presentata, benché possa indicare una maggiore esperienza e capacità diagnostica, non è indice di migliore performance di un centro nella cura e nella presa in carico del paziente.

## 5.3. Migrazione sanitaria

Come già accennato in precedenza il fenomeno della migrazione sanitaria in Italia illustra una realtà difficile e complessa per molti cittadini. Sono state costruite le tabelle relative alla migrazione sanitaria delle 10 patologie più segnalate nel biennio in esame (Tabelle 5.3.1-5.3.10 allegate al capitolo). La Tabella 5.3.1 mostra il numero di pazienti residenti in Campania affetti da cheratocono che si recano prevalentemente in Puglia, nell'Area Vasta (Veneto, PA Bolzano, PA Trento), in Emilia-Romagna, in Molise e nel Lazio.

La migrazione sanitaria per i pazienti che hanno una diagnosi di sclerosi laterale amiotrofica (Tabella 5.3.2) è presente con alta frequenza in molte Regioni di Italia. Spiccano nello specifico le Regioni della Calabria e della Puglia. Dalla Calabria i pazienti migrano in: Emilia-Romagna, Lazio, Lombardia e Piemonte e Valle d'Aosta. Dalla Puglia si recano principalmente in Lazio e Lombardia.

I pazienti migranti con diagnosi di lichen sclerosus et atrophicus (Tabella 5.3.3) sono presenti su tutto il territorio nazionale, spiccano in particolare la Campania, il Piemonte e Valle d'Aosta e la Toscana. Dalla Campania i pazienti si recano principalmente nel Lazio per ottenere una certificazione, dal Piemonte e Valle d'Aosta si recano in Liguria, dalla Toscana si muovono verso la Liguria e il Lazio. Il pemfigoide bolloso (Tabella 5.3.4) vede migrare pazienti prevalentemente dalla Campania e dalla Calabria, verso il Lazio.

Infine la pubertà precoce idiopatica (Tabella 5.3.5) vede migrare pazienti dall'Area Vasta Veneto prevalente nel Friuli Venezia Giulia e nell'Emilia-Romagna.

I pazienti che migrano per ricevere la conferma diagnostica di anemie ereditarie (Tabella 5.3.6) sono maggiormente residenti all'Estero, in Toscana e nel Lazio. Dall'estero si recano principalmente in: Emilia-Romagna, Liguria e nell'Area Vasta. Dalla Toscana si recano principalmente in Emilia-Romagna, Liguria e Umbria. Tra i difetti ereditari della coagulazione (Tabella 5.3.7) spicca il dato relativo ai residenti in Lombardia, che vede un fenomeno migratorio soprattutto in Emilia-Romagna. I pazienti con diagnosi di connettiviti indifferenziate (Tabella 5.3.8) che migrano per una conferma diagnostica o per una presa in carico specializzata sono

principalmente residenti in Lombardia e in Sicilia. Dalla Lombardia vanno in Emilia-Romagna e nelle Regioni dell'Area Vasta Veneto. Mentre i residenti in Sicilia per ottenere una certificazione si recano principalmente in Liguria, nell'Area Vasta e nel Lazio.

I pazienti affetti da "sindrome da duplicazioni/deficienza cromosomica" (Tabella 5.3.9) che migrano per una certificazione e una presa in carico sono residenti principalmente in Campania e si spostano per lo più in Toscana. La mobilità interregionale dei pazienti affetti da neurofibromatosi (Tabella 5.3.10) coinvolge un po' tutte le Regioni, con particolare riferimento all' Abruzzo e alla Sicilia. Dall' Abruzzo i pazienti si spostano principalmente nel Lazio, nella Basilicata e nella Campania; mentre dalla Sicilia si recano principalmente in Liguria e in Toscana.

## 5.4. Età alla diagnosi e ripartizione tra i sessi

Con l'obiettivo di determinare l'età alla diagnosi per classi d'età e genere delle 10 patologie in esame, vengono costruiti i grafici in pila, in cui viene riportata l'età alla diagnosi suddivisa in classi di 20 anni (diagnosi prenatale, tra 0 -20 anni, tra 20-40 anni, tra 40-60 anni, tra 60-80 anni e > 80 anni) riportati in allegato al capitolo (Figure 5.4.1-5.4.10)

Dalla osservazione dei grafici si può concludere che:

– *per le malattie con codice di esenzione individuale*

Il cheratocono viene diagnosticato maggiormente tra i 20 e i 40 anni, e per lo più a uomini; la sclerosi laterale amiotrofica è diagnosticata per di più tra i 60 e gli 80 anni in entrambi i sessi, il lichen sclerosus et atrophicus in maniera quasi del tutto identica tra i 40-60 e tra i 60-80 anni colpendo maggiormente le donne, la pubertà precoce idiopatica viene diagnosticata per di più tra i 0-20 anni e in maniera significativa per le donne. Infine il pemfigoide bolloso viene diagnosticato per lo più dai 60 anni in poi in maniera omogenea rispetto al sesso dei pazienti.

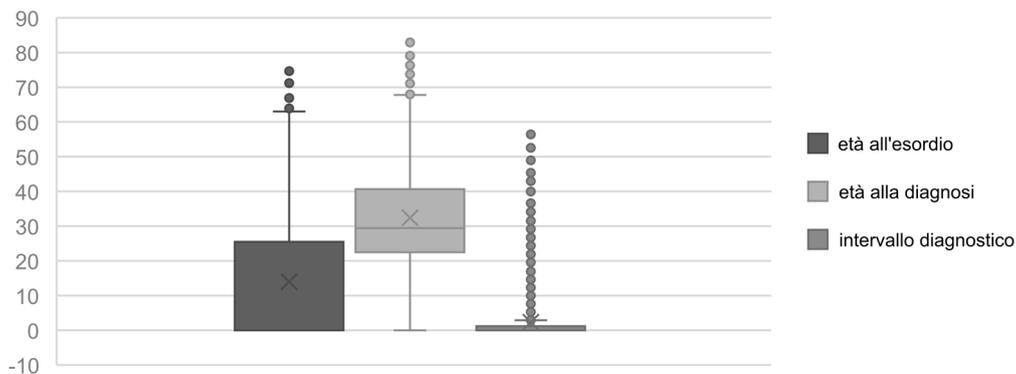
– *per le malattie con codice di esenzione di gruppo*

Agli uomini affetti da anemie ereditarie la diagnosi viene effettuata principalmente tra 0 e 20 anni, mentre tra le donne si ha uguale numero per tutte le fasce di età. In relazione ai difetti ereditari della coagulazione, le donne vengono maggiormente diagnosticate tra i 20 e i 40 anni, mentre gli uomini tra 0-20 e tra 40-60. Le donne affette da connettiviti indifferenziate ricevono una diagnosi per lo più tra i 40 e i 60 anni. Le sindromi da duplicazione/deficienza cromosomica vengono invece diagnosticati per lo più negli uomini tra 0 e i 20 anni dalla nascita. Infine la neurofibromatosi viene diagnosticata maggiormente tra 0 e 20 anni sia per gli uomini che per le donne. È necessario ricordare ancora una volta, che ognuno di questi gruppi di malattia fa riferimento al suo interno a diverse patologie rare afferenti, che possono differire in maniera significativa l'una dall'altra in termini di caratteristiche e storia clinica della malattia.

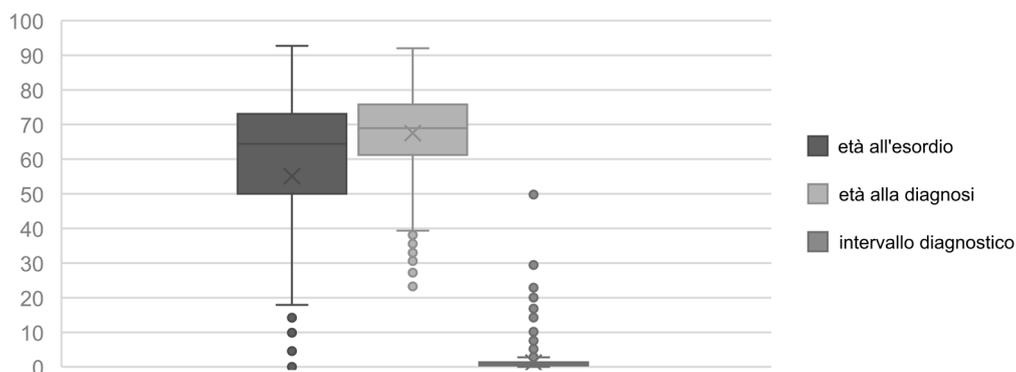
**Allegato al capitolo 5**

**Dati sulle Malattie Rare (MR) più frequenti relativi a diversi parametri considerati.**

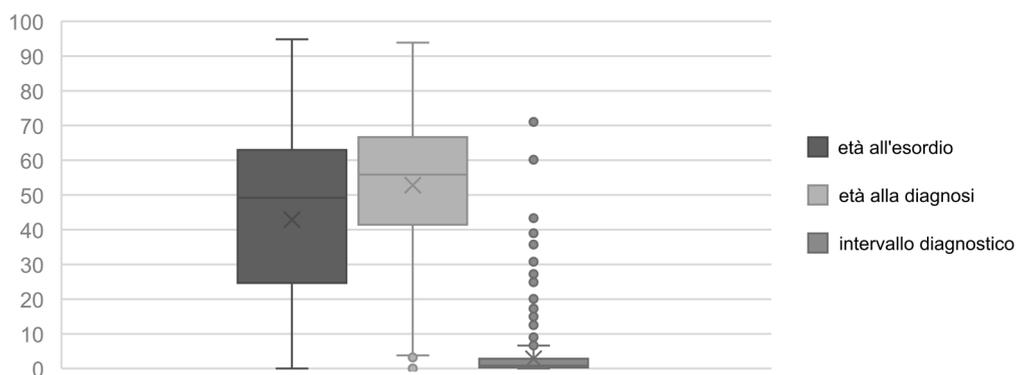
**Età all'esordio, età alla diagnosi e intervallo diagnostico nel biennio 2015-2016**



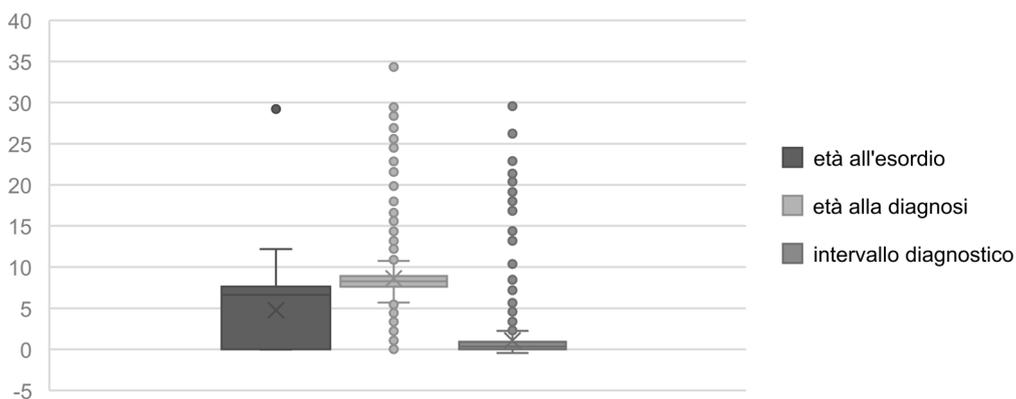
**Figura 5.1.1. Cheratocono: età all'esordio e alla diagnosi e intervallo diagnostico (2015-2016)**



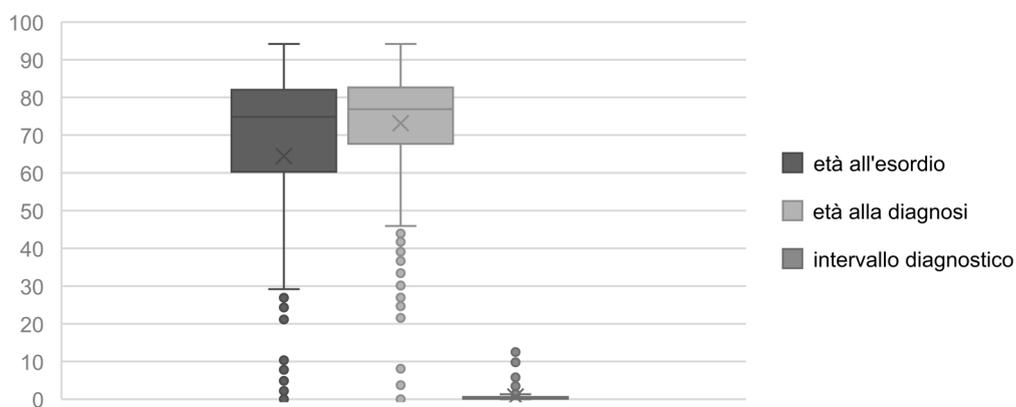
**Figura 5.1.2. Sclerosi laterale amiotrofica: età all'esordio e alla diagnosi e intervallo diagnostico (2015-2016)**



**Figura 5.1.3. Lichen sclerosus et atrophicus: età all'esordio e alla diagnosi e intervallo diagnostico (2015-2016)**

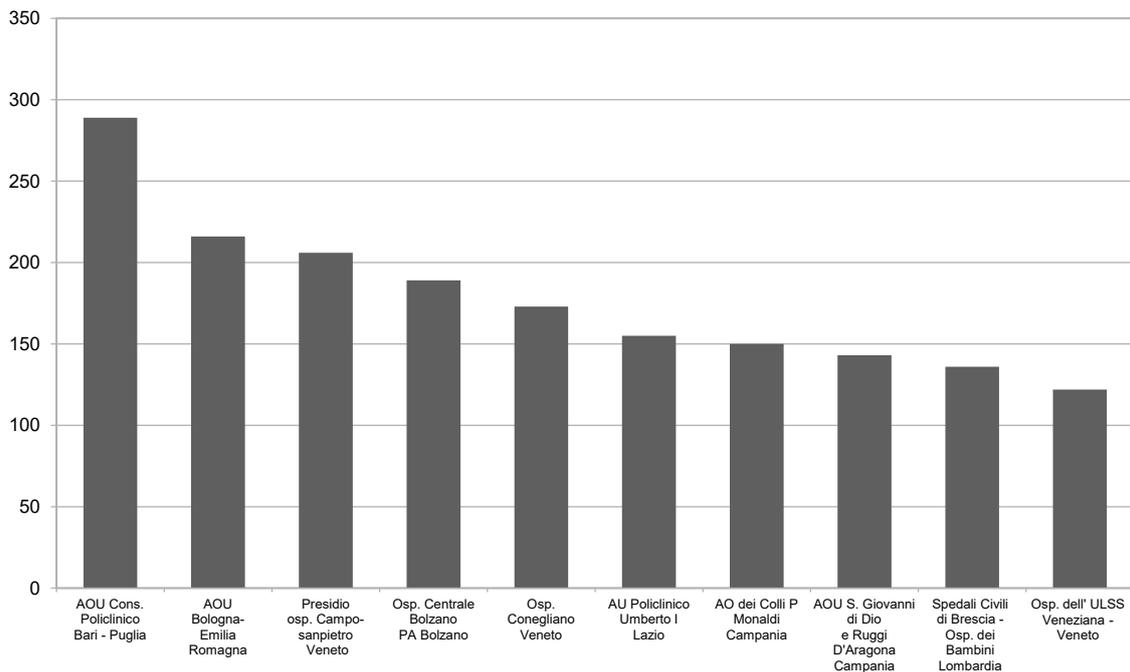


**Figura 5.1.4. Pubertà precoce idiopatica: età all'esordio e alla diagnosi e intervallo diagnostico (2015-2016)**

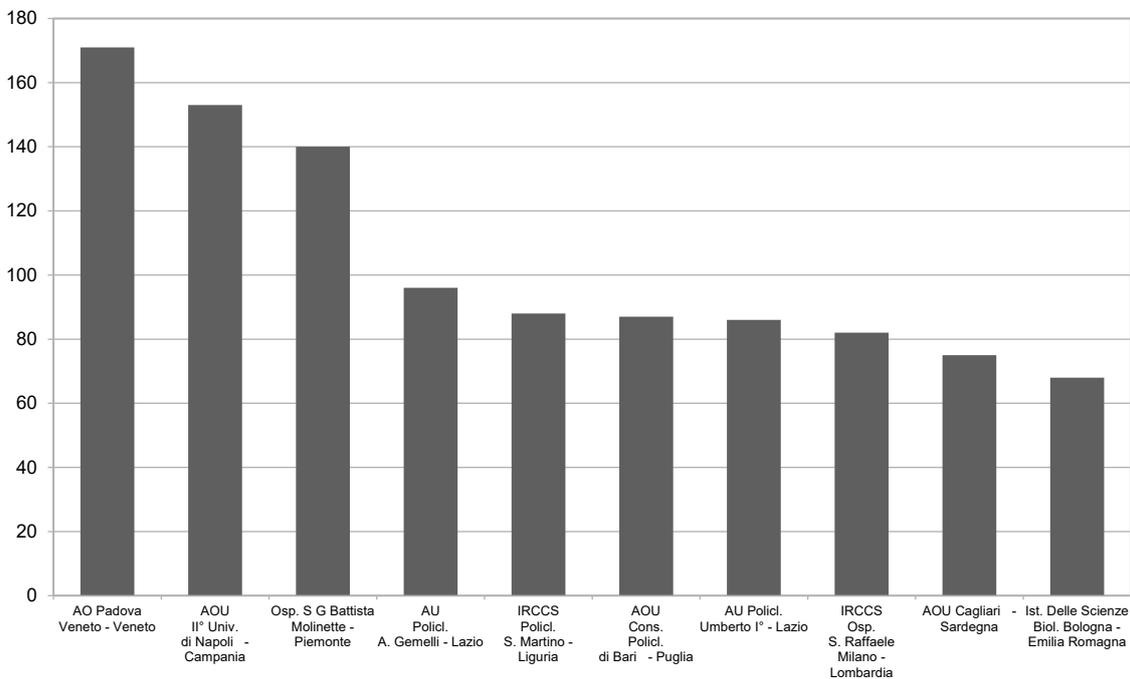


**Figura 5.1.5. Pemfigoide bolloso: età all'esordio e alla diagnosi e intervallo diagnostico (2015-2016)**

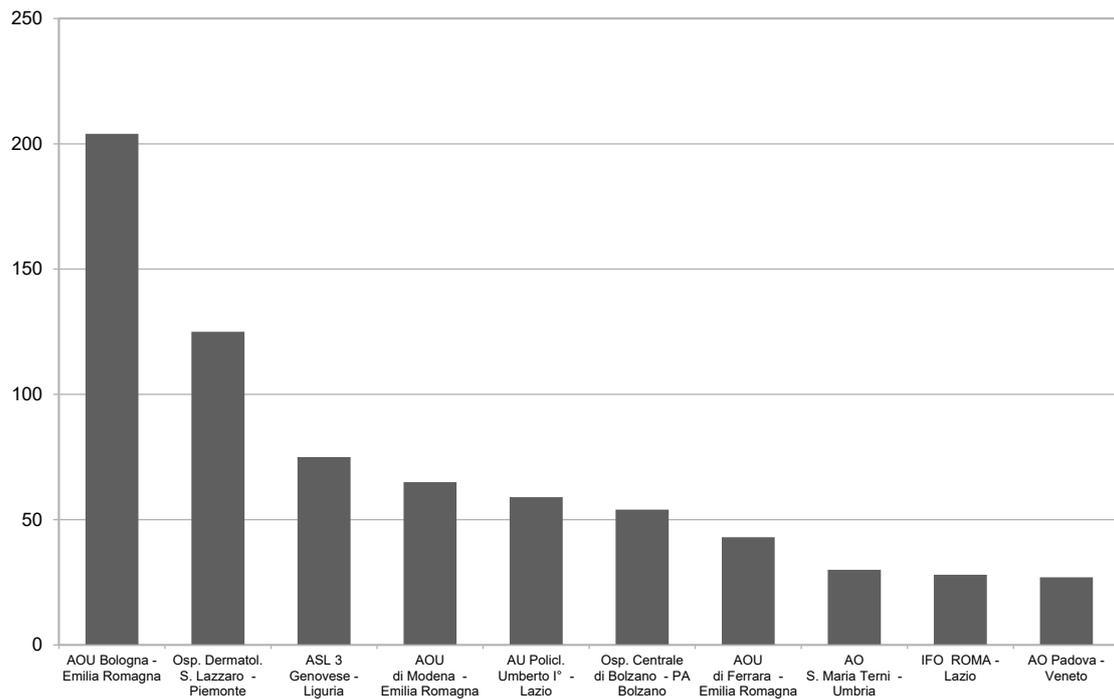
**Attività dei presidi relativi alle patologie più segnalate nel biennio 2015-2016**



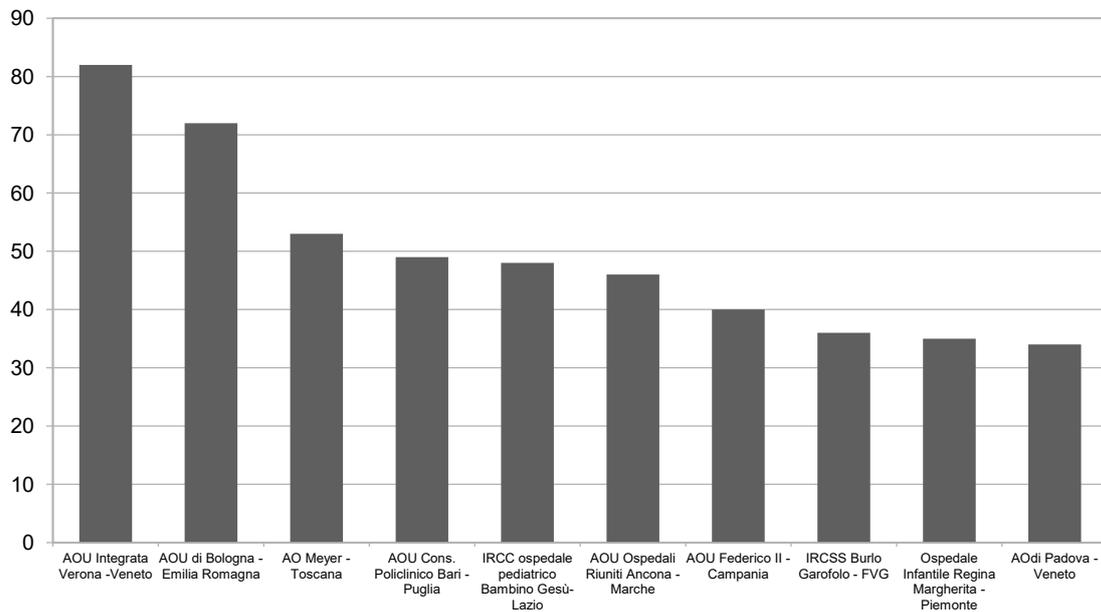
**Figura 5.2.1. Cheratocono: attività dei primi 10 Presidi (2015-2016)**



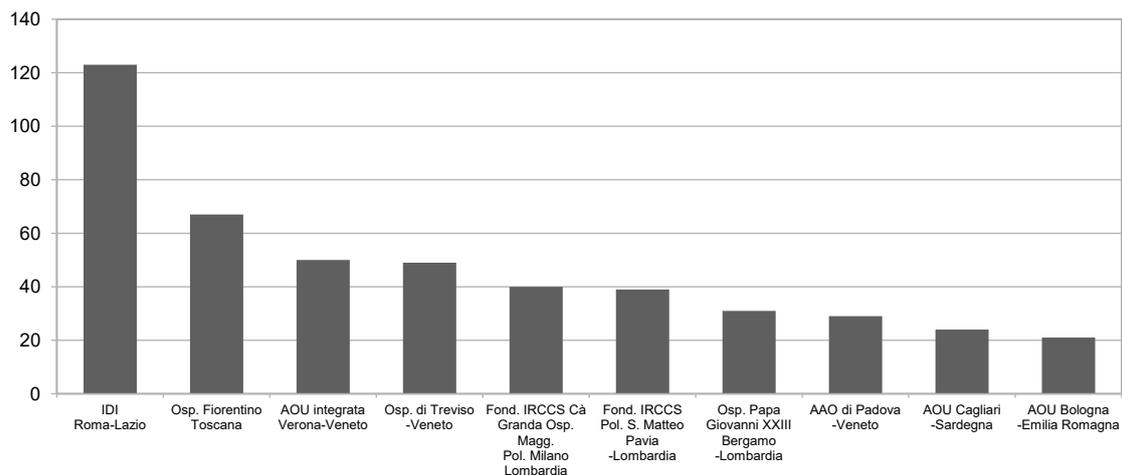
**Figura 5.2.2. Sclerosi laterale amiotrofica: attività dei primi 10 Presidi (2015-2016)**



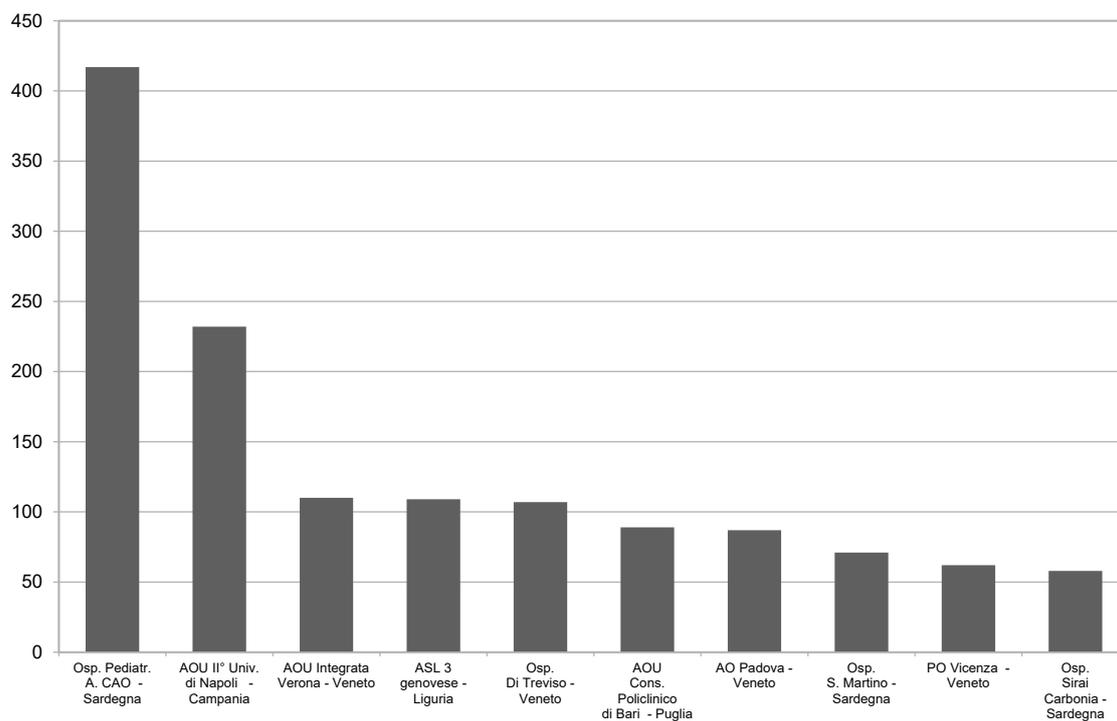
**Figura 5.2.3. Lichen sclerosus et atrophicus: attività dei primi 10 Presidi (2015-2016)**



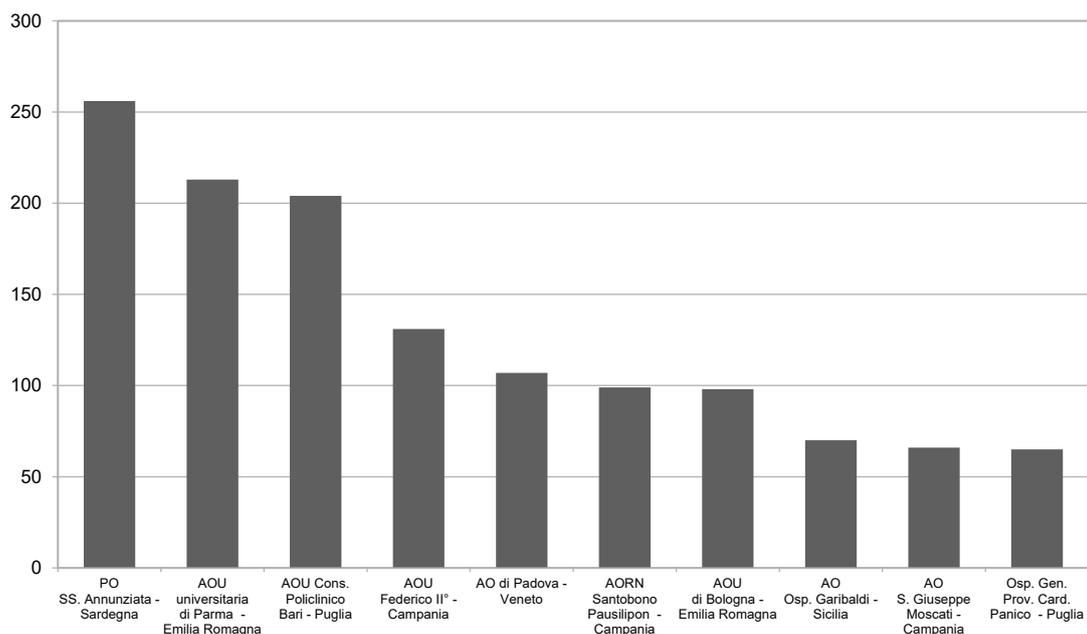
**Figura 5.2.4. Pubertà precoce idiopatica: attività dei primi 10 Presidi (2015-2016)**



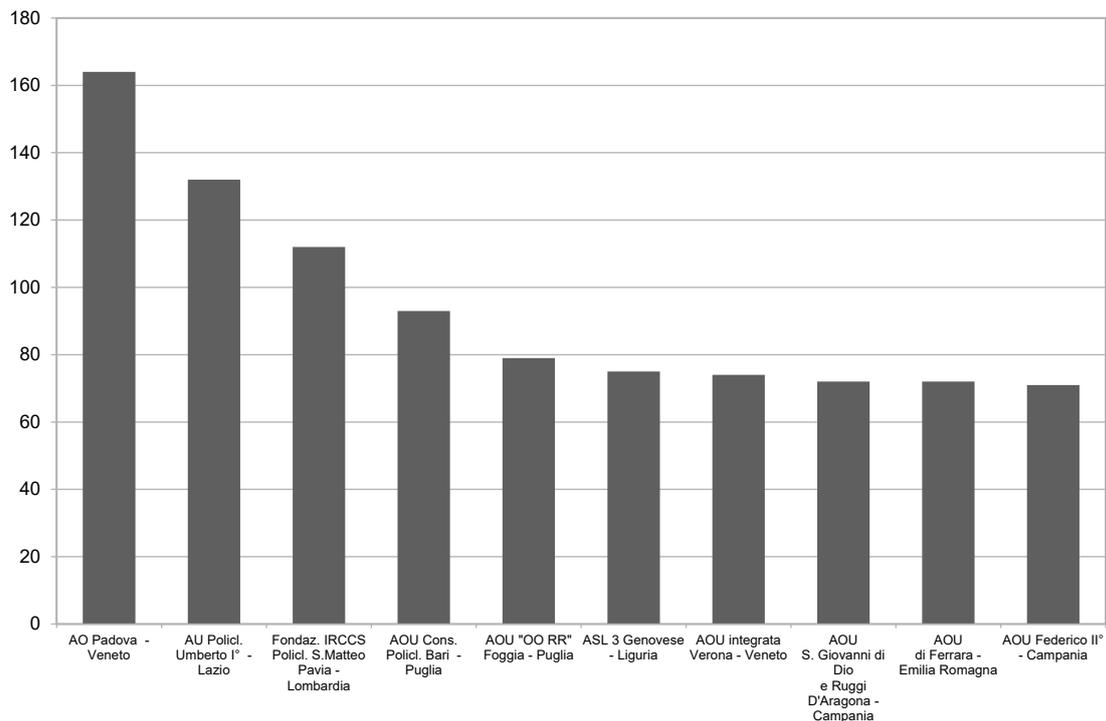
**Figura 5.2.5. Pemfigoide bolloso: attività dei primi 10 Presidi (2015-2016)**



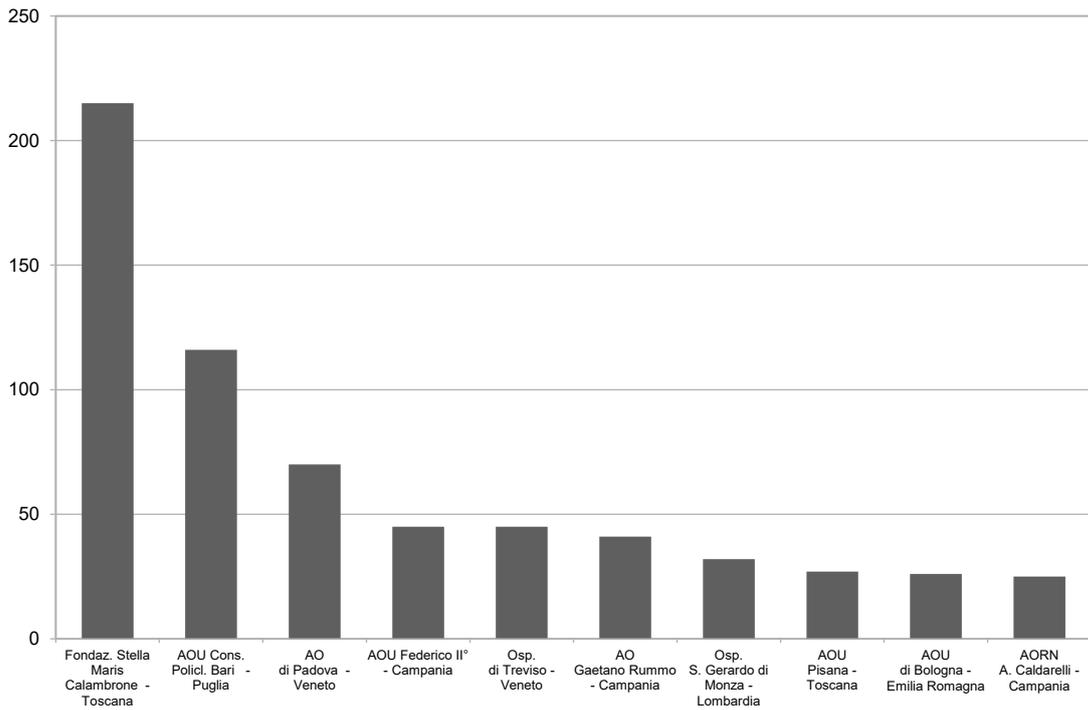
**Figura 5.2.6. Anemie ereditarie: attività dei primi 10 Presidi (2015-2016)**



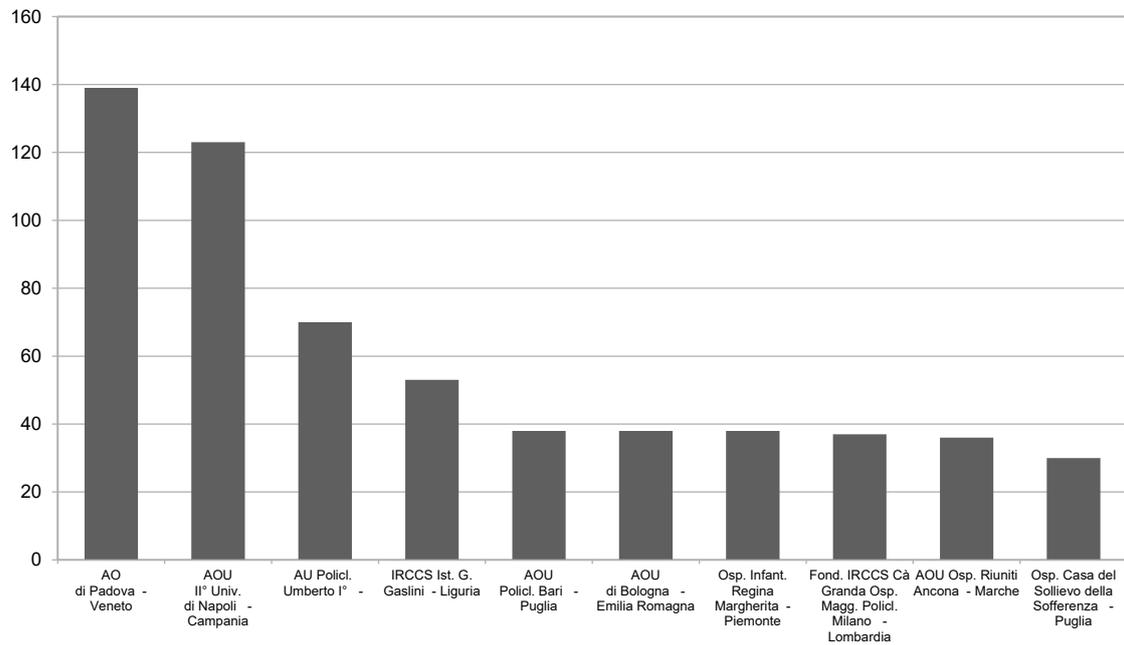
**Figura 5.2.7. Difetti ereditari della coagulazione: attività dei primi 10 Presidi (2015-2016)**



**Figura 5.2.8. Connettività indifferenziate: attività dei primi 10 Presidi (2015-2016)**



**Figura 5.2.9. Sindromi da duplicazione/deficienza cromosomica: attività dei primi 10 Presidi (2015-2016)**



**Figura 5.2.10. Neurofibromatosi: attività dei primi 10 Presidi (2015-2016)**

**Migrazione sanitaria nel biennio 2015-2016**

**Tabella 5.3.1. Cheratocono: migrazione sanitaria**

Regione presidio di certificazione	Regione residenza	Abruzzo	Basilicata	Calabria	Campania	Emilia-Romagna	Estero	Friuli-Venezia Giulia	Lazio	Liguria	Lombardia	Marche	Molise	Area Vasta	Piemonte e Valle d'Aosta	Puglia	Sardegna	Sicilia	Toscana	Umbria
Abruzzo		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Basilicata		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Calabria		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Campania		0,00	8,33	9,09	0,00	0,00	50,00	0,00	9,09	0,00	0,00	0,00	0,00	22,22	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Emilia-Romagna		8,33	8,33	18,18	20,00	0,00	0,00	5,56	9,09	50,00	52,94	59,26	0,00	44,44	42,86	41,18	0,00	17,65	33,33	0,00
Friuli-Venezia Giulia		0,00	0,00	4,55	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	11,11	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Lazio		41,67	0,00	36,36	21,54	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	11,76	11,11	66,67	0,00	0,00	5,88	0,00	23,53	0,00	75,00
Liguria		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	14,29	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Lombardia		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	9,09	0,00	0,00	0,00	0,00	22,22	35,71	0,00	0,00	5,88	0,00	0,00
Marche		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Molise		33,33	8,33	0,00	16,92	0,00	0,00	0,00	9,09	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	5,88	0,00	0,00	0,00	0,00
Area Vasta		16,67	0,00	18,18	21,54	77,78	50,00	94,44	18,18	25,00	32,35	7,41	33,33	0,00	7,14	41,18	75,00	23,53	33,33	25,00
Piemonte e V. d'Aosta		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Puglia		0,00	75,00	9,09	18,46	11,11	0,00	0,00	0,00	0,00	2,94	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	25,00	5,88	0,00	0,00
Sardegna		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Sicilia		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Toscana		0,00	0,00	0,00	1,54	11,11	0,00	0,00	18,18	25,00	0,00	3,70	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	5,88	0,00	0,00
Umbria		0,00	0,00	4,55	0,00	0,00	0,00	0,00	27,27	0,00	0,00	18,52	0,00	0,00	0,00	5,88	0,00	5,88	0,00	0,00

\*valori percentuali rispetto al totale relativo alla Regione di residenza

Tabella 5.3.2. Sclerosi laterale amiotrofica: migrazione sanitaria\*

Regione residenza	Abruzzo	Basilicata	Calabria	Campania	Emilia-Romagna	Estero	Friuli-Venezia Giulia	Lazio	Liguria	Lombardia	Marche	Molise	Area Vasta	Piemonte e Valle d'Aosta	Puglia	Sardegna	Sicilia	Toscana	Umbria
Regione presidio di certificazione																			
Abruzzo	0,00																		
Basilicata	0,00																		
Calabria	0,00	0,00																	
Campania	0,00	0,00	12,50		16,67			25,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Emilia-Romagna	11,11	0,00	25,00	15,38		60,00	16,67	0,00	0,00	66,67	37,50	0,00	12,50	0,00	6,67	0,00	10,00	0,00	0,00
Friuli-Venezia Giulia	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	20,00		25,00	0,00	0,00	0,00	0,00	12,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Lazio	66,67	33,33	31,25	46,15	16,67	0,00	0,00		0,00	16,67	12,50	0,00	0,00	0,00	46,67	25,00	30,00	0,00	0,00
Liguria	0,00	0,00	0,00	7,69	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	12,50	0,00	0,00	0,00	0,00	20,00	0,00
Lombardia	22,22	33,33	18,75	15,38	50,00	0,00	16,67	25,00	57,14		37,50	100,00	50,00	100,00	20,00	25,00	40,00	20,00	0,00
Marche	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Molise	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Area Vasta	0,00	0,00	0,00	0,00	16,67	20,00	50,00	0,00	14,29	16,67	0,00	0,00		0,00	6,67	25,00	0,00	20,00	0,00
Piemonte e V. d'Aosta	0,00	0,00	12,50	7,69	0,00	0,00	0,00	0,00	28,57	0,00	12,50	0,00	12,50		6,67	25,00	20,00	0,00	66,67
Puglia	0,00	16,67	0,00	7,69	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00
Sardegna	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00
Sicilia	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	6,67	0,00		0,00	0,00
Toscana	0,00	16,67	0,00	0,00	0,00	0,00	16,67	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	6,67	0,00	0,00	0,00	33,33
Umbria	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	25,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	20,00	

\*valori percentuali rispetto al totale relativo alla Regione di residenza

Tabella 5.3.3. *Lichen sclerosus et atrophicus*: migrazione sanitaria\*

Regione residenza	Regione presidio di certificazione	Abruzzo	Basilicata	Calabria	Campania	Emilia-Romagna	Estero	Friuli-Venezia Giulia	Lazio	Liguria	Lombardia	Marche	Molise	Area Vasta	Piemonte e Valle d'Aosta	Puglia	Sardegna	Sicilia	Toscana	Umbria
	Abruzzo	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	Basilicata	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	Calabria	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	Campania	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	33,33	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	Emilia-Romagna	25,00	0,00	37,50	9,09	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	20,00	75,00	33,33	71,43	0,00	0,00	0,00	10,00	18,18	0,00
	Friuli-Venezia Giulia	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	10,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	Lazio	75,00	100,00	50,00	90,91	0,00	0,00	0,00	100,00	0,00	10,00	0,00	0,00	0,00	9,09	33,33	75,00	20,00	36,36	100,00
	Liguria	0,00	0,00	0,00	0,00	100,00	100,00	0,00	100,00	0,00	50,00	25,00	33,33	28,57	90,91	66,67	0,00	30,00	45,45	0,00
	Lombardia	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	Marche	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	Molise	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	Area Vasta	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	Piemonte e V. d'Aosta	0,00	0,00	12,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	50,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	30,00	0,00	0,00
	Puglia	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	10,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	Sardegna	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	Sicilia	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	Toscana	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	50,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	25,00	10,00	0,00	0,00
	Umbria	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

\*valori percentuali rispetto al totale relativo alla Regione di residenza

Tabella 5.3.4. Pemfigoide bolloso: migrazione sanitaria\*

Regione residenza	Regione presidio di certificazione	Abruzzo	Basilicata	Calabria	Campania	Emilia-Romagna	Friuli-Venezia Giulia	Lazio	Liguria	Lombardia	Marche	Molise	Area Vasta	Piemonte e Valle d'Aosta	Puglia	Sardegna	Sicilia	Toscana	Umbria
	Abruzzo	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	Basilicata	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	Calabria	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	Campania	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	Emilia-Romagna	33,33	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	20,00	25,00	0,00	50,00	0,00	60,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	Friuli-Venezia Giulia	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	50,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	Lazio	66,67	0,00	100,00	83,33	50,00	0,00	0,00	0,00	0,00	75,00	100,00	0,00	0,00	40,00	100,00	100,00	100,00	83,33
	Liguria	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	20,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	Lombardia	0,00	0,00	0,00	0,00	50,00	0,00	0,00	50,00	0,00	0,00	0,00	0,00	80,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	Marche	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	Molise	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	Area Vasta	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	60,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	Piemonte e V. d'Aosta	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	50,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	Puglia	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	Sardegna	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	Sicilia	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	Toscana	0,00	0,00	0,00	8,33	0,00	0,00	50,00	50,00	0,00	0,00	0,00	0,00	20,00	0,00	0,00	0,00	0,00	16,67
	Umbria	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

\*valori percentuali rispetto al totale relativo alla Regione di residenza

Tabella 5.3.5. Pubertà precoce idiopatica: migrazione sanitaria\*

Regione residenza	Abruzzo	Basilicata	Calabria	Campania	Emilia-Romagna	Festero	Friuli-Venezia Giulia	Lazio	Liguria	Lombardia	Marche	Molise	Area Vasta	Piemonte e Valle d'Aosta	Puglia	Sardegna	Sicilia	Toscana	Umbria
Regione presidio di certificazione																			
Abruzzo	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Basilicata	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Calabria	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Campania	0,00	20,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Emilia-Romagna	50,00	0,00	0,00	20,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	20,00	75,00	0,00	23,08	33,33	33,33	0,00	0,00	66,67	0,00
Friuli-Venezia Giulia	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	76,92	0,00	33,33	0,00	0,00	0,00	0,00
Lazio	50,00	0,00	100,00	60,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	25,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	25,00	0,00	100,00
Liguria	0,00	20,00	0,00	20,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	66,67	33,33	50,00	75,00	33,33	0,00
Lombardia	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Marche	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	20,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Molise	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Area Vasta	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	40,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Piemonte e V. d'Aosta	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	50,00	0,00	0,00	0,00
Puglia	0,00	60,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Sardegna	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Sicilia	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Toscana	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	100,00	0,00	20,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Umbria	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

\*valori percentuali rispetto al totale relativo alla Regione di residenza

Tabella 5.3.6. Anemie ereditarie: migrazione sanitaria\*

Regione residenza	Regione presidio di certificazione	Abruzzo	Basilicata	Calabria	Campania	Emilia-Romagna	Estero	Friuli-Venezia Giulia	Lazio	Liguria	Lombardia	Marche	Molise	Area Vasta	Piemonte e Valle d'Aosta	Puglia	Sardegna	Sicilia	Toscana	Umbria
	Abruzzo	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	Basilicata	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	Calabria	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	Campania	50,00	12,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	75,00	0,00	14,29	0,00	0,00	20,00	0,00	66,67	0,00	0,00	0,00	0,00
	Emilia-Romagna	0,00	25,00	0,00	0,00	0,00	39,13	0,00	0,00	0,00	28,57	100,00	0,00	80,00	50,00	0,00	33,33	100,00	20,00	0,00
	Friuli-Venezia Giulia	0,00	0,00	33,33	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	6,67
	Lazio	0,00	0,00	0,00	14,29	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	Liguria	0,00	0,00	33,33	0,00	0,00	34,78	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	50,00	33,33	66,67	0,00	0,00	33,33
	Lombardia	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	Marche	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	Molise	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	Area Vasta	0,00	0,00	0,00	0,00	66,67	26,09	0,00	0,00	0,00	42,86	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	6,67
	Piemonte e V. d'Aosta	0,00	0,00	33,33	0,00	0,00	0,00	0,00	8,33	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	Puglia	50,00	62,50	0,00	14,29	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	Sardegna	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	14,29	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	6,67
	Sicilia	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	Toscana	0,00	0,00	0,00	71,43	33,33	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	Umbria	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	16,67	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	26,67

\*valori percentuali rispetto al totale relativo alla Regione di residenza

Tabella 5.3.7. Difetti ereditari della coagulazione: migrazione sanitaria\*

Regione residenza	Regione presidio di certificazione	Abruzzo	Basilicata	Calabria	Campania	Emilia-Romagna	Estero	Friuli-Venezia Giulia	Lazio	Liguria	Lombardia	Marche	Molise	Area Vasta	Piemonte e Valle d'Aosta	Puglia	Sardegna	Sicilia	Toscana	Umbria
Abruzzo	Abruzzo	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Basilicata	Basilicata	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Calabria	Calabria	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Campania	Campania	0,00	6,67	0,00	0,00	0,00	16,67	0,00	50,00	0,00	2,00	0,00	16,67	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Emilia-Romagna	Emilia-Romagna	100,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	75,00	90,00	37,50	0,00	50,00	50,00	66,67	0,00	28,57	25,00	0,00
Friuli-Venezia Giulia	Friuli-Venezia Giulia	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	16,67	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Lazio	Lazio	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Liguria	Liguria	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	25,00	0,00	0,00	0,00	25,00	0,00
Lombardia	Lombardia	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Marche	Marche	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Molise	Molise	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Area Vasta	Area Vasta	0,00	0,00	0,00	22,22	25,00	0,00	100,00	0,00	0,00	4,00	25,00	0,00	0,00	25,00	16,67	0,00	14,29	0,00	0,00
Piemonte e V. d'Aosta	Piemonte e V. d'Aosta	0,00	6,67	0,00	11,11	0,00	0,00	0,00	0,00	25,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	16,67	100,00	28,57	0,00	0,00
Puglia	Puglia	0,00	86,67	100,00	66,67	25,00	0,00	0,00	50,00	0,00	0,00	0,00	83,33	50,00	0,00	0,00	0,00	28,57	0,00	0,00
Sardegna	Sardegna	0,00	0,00	0,00	0,00	50,00	66,67	0,00	0,00	0,00	4,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	50,00	0,00
Sicilia	Sicilia	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Toscana	Toscana	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Umbria	Umbria	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	37,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

\*valori percentuali rispetto al totale relativo alla Regione di residenza

Tabella 5.3.8. Connettiviti indifferenziate: migrazione sanitaria\*

Regione residenza / Regione presidio di certificazione	Abruzzo	Basilicata	Calabria	Campania	Emilia-Romagna	Estero	Friuli-Venezia Giulia	Lazio	Liguria	Lombardia	Marche	Molise	Area Vasta	Piemonte e Valle d'Aosta	Puglia	Sardegna	Sicilia	Toscana	Umbria
Abruzzo	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Basilicata	0,00		0,00	9,09	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Calabria	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Campania	0,00	11,11	9,09		0,00	0,00	0,00	14,29	0,00	4,35	0,00	50,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Emilia-Romagna	16,67	11,11	27,27	0,00		100,00	0,00	14,29	33,33	52,17	100,00	0,00	50,00	0,00	12,50	0,00	10,00	66,67	0,00
Friuli-Venezia Giulia	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	40,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Lazio	66,67	22,22	0,00	36,36	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	25,00	0,00	0,00	37,50	0,00	15,00	33,33	50,00
Liguria	0,00	22,22	36,36	0,00	27,27	0,00	25,00	0,00		4,35	0,00	0,00	10,00	42,86	37,50	40,00	40,00	0,00	0,00
Lombardia	0,00	0,00	9,09	0,00	36,36	0,00	0,00	0,00	33,33		0,00	0,00	0,00	57,14	0,00	0,00	5,00	0,00	0,00
Marche	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Molise	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Area Vasta	0,00	0,00	9,09	18,18	27,27	0,00	75,00	28,57	0,00	34,78	0,00	0,00		0,00	12,50	40,00	20,00	0,00	0,00
Piemonte e V. d'Aosta	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Puglia	0,00	22,22	0,00	9,09	9,09	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	25,00	0,00	0,00		0,00	5,00	0,00	0,00
Sardegna	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00
Sicilia	0,00	0,00	9,09	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00
Toscana	16,67	11,11	0,00	18,18	0,00	0,00	0,00	28,57	33,33	4,35	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	5,00	0,00	50,00
Umbria	0,00	0,00	0,00	9,09	0,00	0,00	0,00	14,29	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	20,00	0,00	0,00	

\*valori percentuali rispetto al totale relativo alla Regione di residenza

Tabella 5.3.9. Sindromi da duplicazione/deficienza cromosomica: migrazione sanitaria\*

Regione residenza	Abruzzo	Basilicata	Calabria	Campania	Emilia-Romagna	Estero	Friuli-Venezia Giulia	Lazio	Liguria	Lombardia	Marche	Molise	Area Vasta	Piemonte e Valle d'Aosta	Puglia	Sardegna	Sicilia	Toscana	Umbria
Regione presidio di certificazione																			
<b>Abruzzo</b>	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
<b>Basilicata</b>	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
<b>Calabria</b>	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
<b>Campania</b>	0,00	16,67	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	12,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	5,88	0,00	0,00	0,00	0,00
<b>Emilia- Romagna</b>	0,00	0,00	5,26	1,92	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	20,00	11,11	0,00	11,11	0,00	11,76	0,00	0,00	0,00	0,00
<b>Friuli- Venezia Giulia</b>	0,00	0,00	5,26	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	30,00	11,11	0,00	66,67	0,00	0,00	25,00	0,00	0,00	0,00
<b>Lazio</b>	15,38	0,00	10,53	1,92	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	50,00	0,00	11,11	5,88	0,00	31,25	0,00	33,33
<b>Liguria</b>	0,00	0,00	0,00	1,92	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	10,00	0,00	0,00	0,00	11,11	0,00	25,00	0,00	100,00	0,00
<b>Lombardia</b>	0,00	0,00	5,26	0,00	16,67	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	22,22	0,00	0,00	6,25	0,00	0,00
<b>Marche</b>	23,08	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
<b>Molise</b>	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
<b>Area Vasta</b>	0,00	0,00	0,00	0,00	16,67	0,00	0,00	0,00	0,00	10,00	11,11	0,00	0,00	0,00	5,88	0,00	6,25	0,00	0,00
<b>Piemonte e V. d'Aosta</b>	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	10,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
<b>Puglia</b>	0,00	0,00	0,00	3,85	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	16,67	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
<b>Sardegna</b>	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	11,11	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
<b>Sicilia</b>	0,00	0,00	10,53	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
<b>Toscana</b>	61,54	83,33	63,16	90,38	66,67	0,00	100,00	87,50	100,00	20,00	55,56	33,33	22,22	44,44	70,59	50,00	56,25	0,00	66,67
<b>Umbria</b>	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	11,11	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

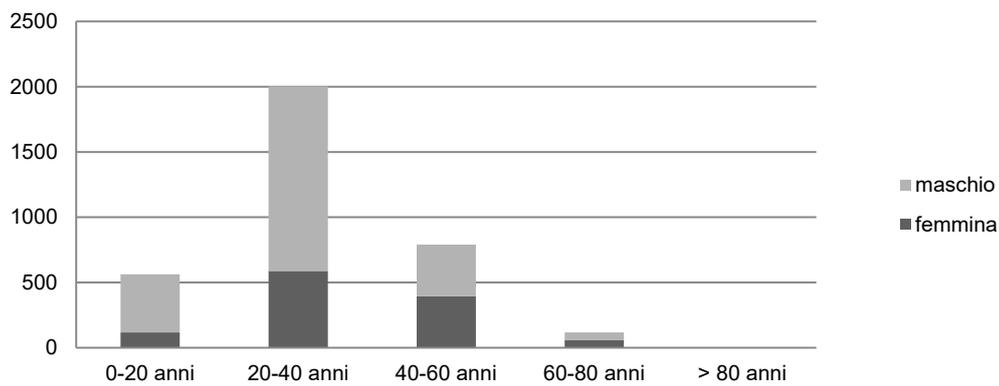
\*valori percentuali rispetto al totale relativo alla Regione di residenza

Tabella 5.3.10. Neurofibromatosi: migrazione sanitaria\*

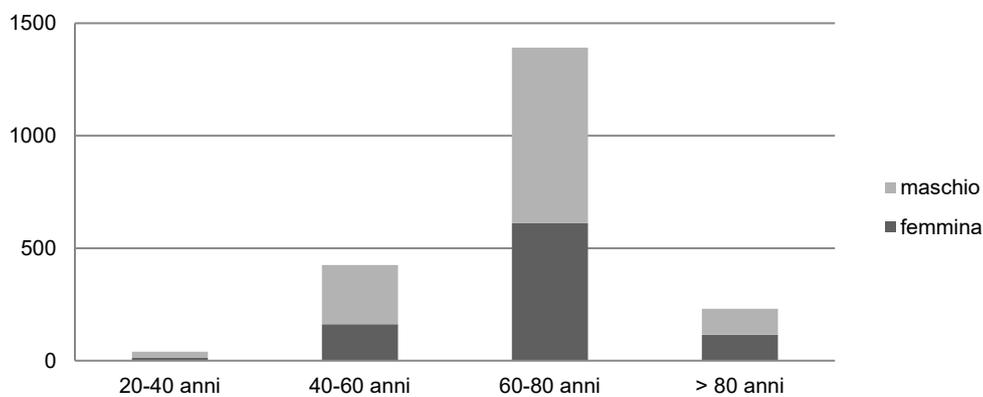
Regione residenza	Regione presidio di certificazione	Abruzzo	Basilicata	Calabria	Campania	Emilia-Romagna	Estero	Friuli-Venezia Giulia	Lazio	Liguria	Lombardia	Marche	Molise	Area Vasta	Piemonte e Valle d'Aosta	Puglia	Sardegna	Sicilia	Toscana	Umbria
		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
		0,00	0,00	22,22	0,00	0,00	0,00	0,00	33,33	0,00	0,00	57,14	0,00	0,00	0,00	37,50	0,00	0,00	0,00	0,00
		7,69	25,00	0,00	9,09	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	25,00	0,00	0,00	50,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
		7,69	0,00	0,00	9,09	0,00	10,00	0,00	16,67	0,00	0,00	0,00	0,00	50,00	12,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
		53,85	0,00	0,00	45,45	100,00	0,00	0,00	0,00	0,00	25,00	0,00	50,00	0,00	0,00	0,00	0,00	6,67	0,00	20,00
		15,38	0,00	33,33	9,09	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	14,29	50,00	0,00	87,50	37,50	100,00	46,67	14,29	0,00
		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	33,33	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	6,67	14,29	0,00
		15,38	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
		0,00	25,00	0,00	18,18	0,00	80,00	66,67	16,67	0,00	37,50	0,00	0,00	0,00	0,00	12,50	0,00	13,33	28,57	20,00
		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	33,33	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
		0,00	50,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
		0,00	0,00	22,22	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
		0,00	0,00	22,22	9,09	0,00	10,00	33,33	16,67	33,33	12,50	28,57	0,00	0,00	0,00	12,50	0,00	26,67	0,00	60,00
		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	16,67	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

\*valori percentuali rispetto al totale relativo alla Regione di residenza

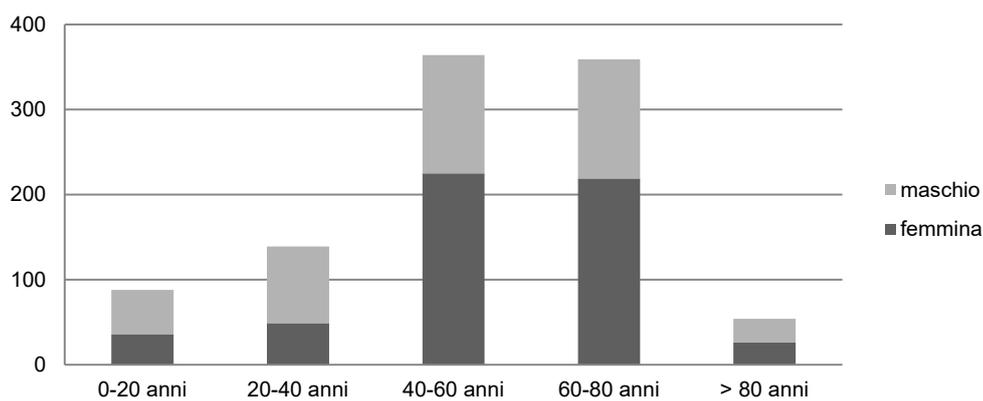
**Età alla diagnosi**



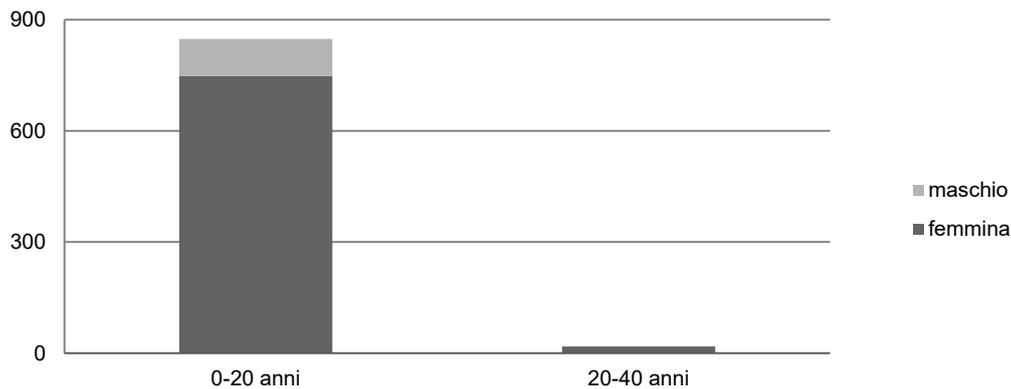
**Figura 5.4.1. Cherocono: età alla diagnosi**



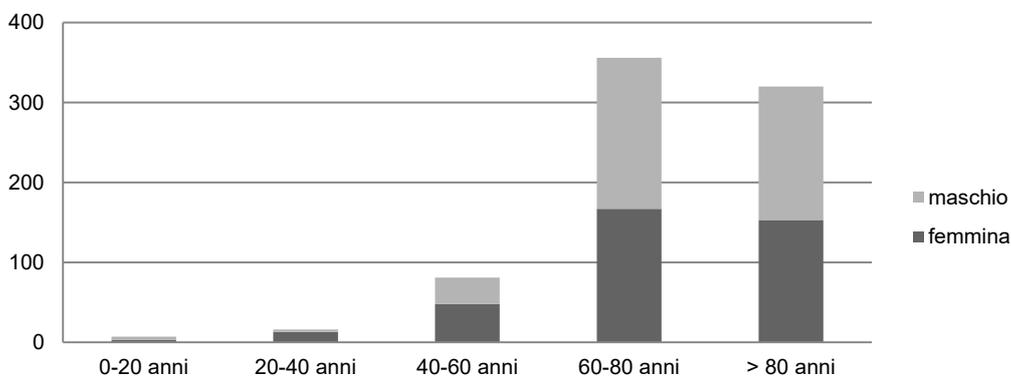
**Figura 5.4.2. Sclerosi laterale amiotrofica: età alla diagnosi**



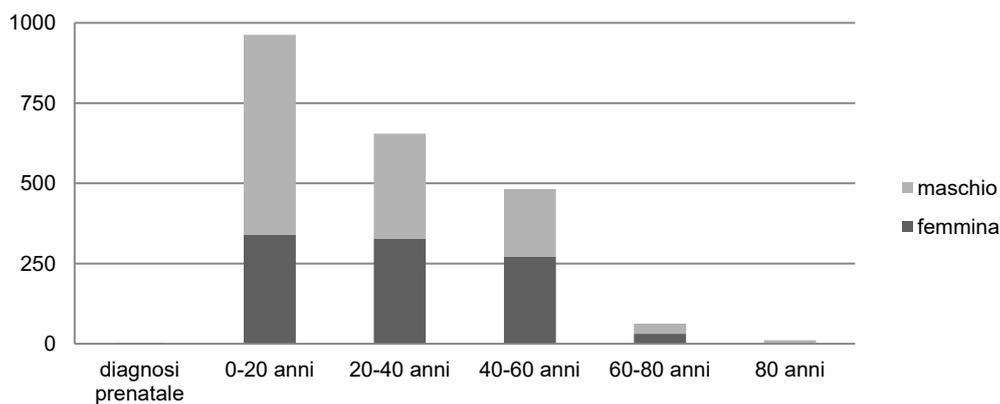
**Figura 5.4.3. Lichen sclerosus et atrophicus: età alla diagnosi**



**Figura 5.4.4. Pubertà precoce idiopatica: età alla diagnosi**



**Figura 5.4.5. Pemfigoide bolloso: età alla diagnosi**



**Figura 5.4.6. Anemie ereditarie: età alla diagnosi**

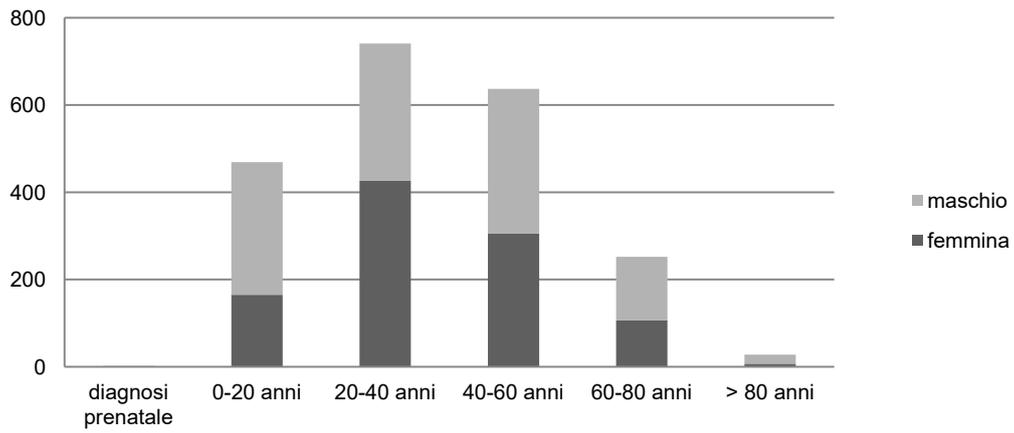


Figura 5.4.7. Difetti ereditari della coagulazione: età alla diagnosi

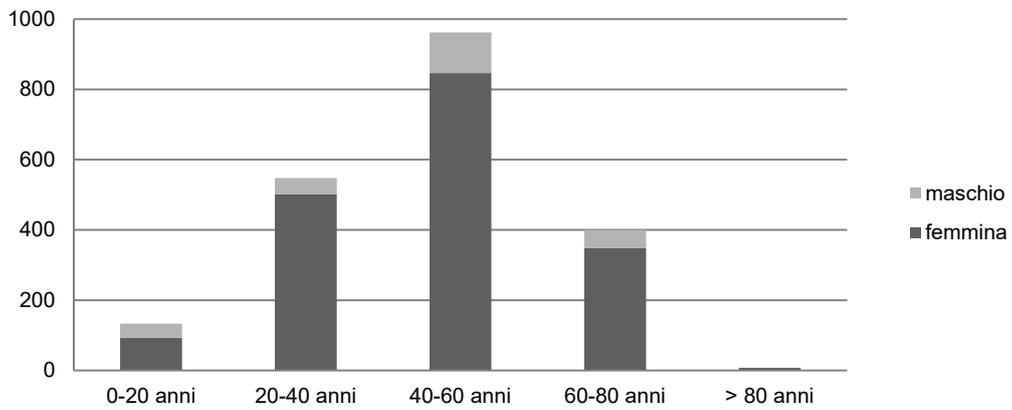


Figura 5.4.8. Connettiviti indifferenziate: età alla diagnosi

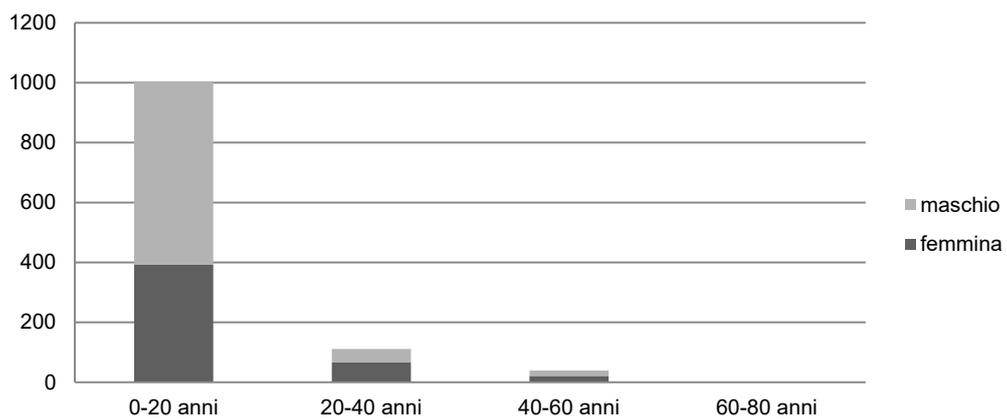
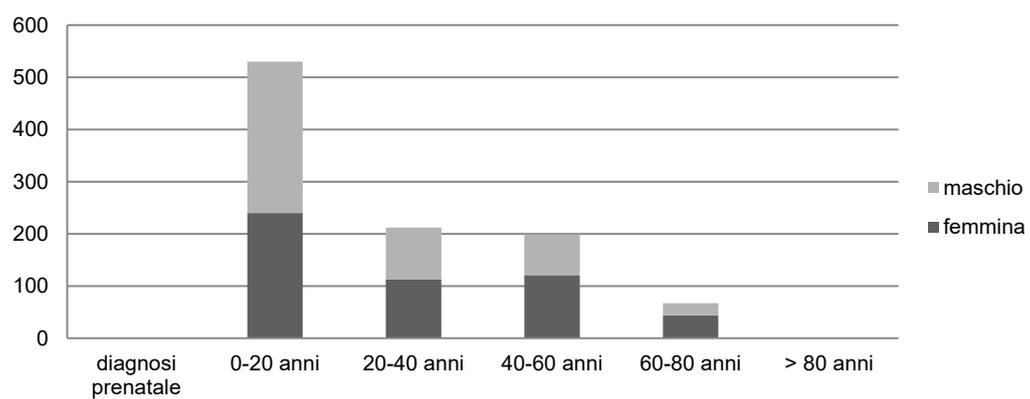


Figura 5.4.9. Sindromi da duplicazione/deficienza cromosomica: età alla diagnosi



**Figura 5.4.10. Neurofibromatosi: età alla diagnosi**

## 6. MALATTIE RARE NON SEGNALATE ALL'RNMR. DATI AL 31/12/2016

In questa sezione si vogliono identificare le malattie che non sono state segnalate dalle Regioni all'RNMR al 31/12/2016. L'analisi che viene svolta quindi è di tipo "differenziale".

Nell'analisi differenziale dapprima vengono riportate tutte le patologie rare contenute nel DM 279/2001 e successivamente si avvia un'analisi di verifica della presenza o meno di queste ultime nei dati raccolti dall'RNMR al 31/12/2016.

Si arriva a una lista descritta nella Tabella 10.

**Tabella 10. Elenco delle malattie rare appartenenti al DM 279/2001 non presenti nell'RNMR al 31/12/2016**

Nome della patologia	Codice di esenzione
Malattia di Cronkhite-Canada	RB0030
Iminoacidemia	RCG040
Ipervalinemia	RCG040
Sindrome da malassorbimento di metionina	RCG040
Malassorbimento congenito di saccarosio e isomaltosio	RCG060
Abetalipoproteina	RCG070
Sindrome di Scheie	RCG140
Sindrome di Nezelof	RCG160
Ipoplasia megariocitica idiopatica	RDG040
Neuropatia congenita ipomielizzante	RFG060
Sindrome di Rosenberg Chutorian	RFG060
Sindrome di Chiray Foix	RN0070
Sindrome di Pallister-W	RN0420
Sequenza sirenomelica	RN0440
Sindrome di Aase-Smith	RN1340
Malattia di de Sanctis Cacchione	RN1420
Sindrome di Levy-Hollister	RN1540
Sindrome di Neu-Laxova	RN1560
Sindrome di Goodman	RNG030
Sindrome di Conradi-Hunermann	RNG060

## 7. DISTRIBUZIONE DELLE PATOLOGIE PER REGIONE (BIENNIO 2015-2016)

In Tabella 11 è riportata la distribuzione di frequenza per Regione di residenza e relativa alle prime cinque patologie maggiormente segnalate nel biennio 2015-2016. Per completezza di informazione sono riportati anche i casi relativi ai pazienti residenti all'estero che hanno ricevuto una certificazione in Italia.

**Tabella 11. Distribuzione delle 5 patologie più segnalate (con codice di esenzione individuale) per Regione di residenza**

Regione di residenza	Patologia	Codice di esenzione	n.
Abruzzo	Cheratocono	RF0280	23
	Sclerosi laterale amiotrofica	RF0100	11
	Malattia di Behçet	RC0210	9
	Sindrome di Kawasaki	RG0040	9
	Sindrome di Arnold-Chiari	RN0010	7
Basilicata	Cheratocono	RF0280	12
	Sindrome di Klinefelter	RN0690	10
	Sclerosi laterale amiotrofica	RF0100	6
	Malattia di Behçet	RC0210	5
	Pemfigo	RL0030	5
Calabria	Cheratocono	RF0280	71
	Sclerosi laterale amiotrofica	RF0100	20
	Malattia di Behçet	RC0210	15
	Pemfigo	RL0030	11
	Sindrome di Arnold-Chiari	RN0010	11
Campania	Cheratocono	RF0280	486
	Sclerosi laterale amiotrofica	RF0100	207
	Sindrome di Down	RN0660	88
	Ano imperforato	RN0190	71
	Polineuropatia cronica infiammatoria demielinizzante	RF0180	63
Emilia-Romagna	Cheratocono	RF0280	403
	Lichen sclerosus et atrophicus	RL0060	349
	Sclerosi laterale amiotrofica	RF0100	258
	Pubertà precoce idiopatica	RC0040	161
	Arterite a cellule giganti	RG0080	111
Friuli Venezia Giulia	Arterite a cellule giganti	RG0080	29
	Acalasia	RI0010	15
	Ano imperforato	RN0190	15
	Angioedema ereditario	RC0190	2
	Acrodisostosi	RN0280	1
Lazio	Cheratocono	RF0280	283
	Sclerosi laterale amiotrofica	RF0100	168
	Lichen sclerosus et atrophicus	RL0060	94
	Pemfigoide bolloso	RL0040	86
	Crioglobulinemia mista	RC0110	70
Liguria	Cheratocono	RF0280	107
	Sclerosi laterale amiotrofica	RF0100	90
	Polineuropatia cronica infiammatoria demielinizzante	RF0180	39
	Lichen sclerosus et atrophicus	RL0060	34
	Acalasia	RI0010	24

*segue*

continua

<b>Regione di residenza</b>	<b>Patologia</b>	<b>Codice di esenzione</b>	<b>n.</b>
Lombardia	Sclerosi laterale amiotrofica	RF0100	309
	Cheratocono	RF0280	258
	Pemfigoide bolloso	RL0040	134
	Arterite a cellule giganti	RG0080	111
	Sindrome di Arnold-Chiari	RN0010	98
Marche	Sclerosi laterale amiotrofica	RF0100	67
	Cheratocono	RF0280	62
	Pubertà precoce idiopatica	RC0040	45
	Sindrome di Arnold-Chiari	RN0010	14
	Sindrome di Down	RN0660	14
Molise	Cheratocono	RF0280	18
	Pubertà precoce idiopatica	RC0040	12
	Ano imperforato	RN0190	4
	Acalasia	RI0010	3
	Lichen sclerosus et atrophicus	RL0060	3
PA Bolzano	Cheratocono	RF0280	99
	Lichen sclerosus et atrophicus	RL0060	53
	Carenza congenita di alfa1 antitripsina	RC0200	35
	Sclerosi laterale amiotrofica	RF0100	14
	Pubertà precoce idiopatica	RC0040	12
PA Trento	Cheratocono	RF0280	94
	Sclerosi laterale amiotrofica	RF0100	32
	Lichen sclerosus et atrophicus	RL0060	23
	Arterite a cellule giganti	RG0080	17
	Pemfigoide bolloso	RL0040	15
Piemonte	Cheratocono	RF0280	179
	Sclerosi laterale amiotrofica	RF0100	169
	Lichen sclerosus et atrophicus	RL0060	143
	Arterite a cellule giganti	RG0080	93
	Sindrome di Arnold-Chiari	RN0010	91
Puglia	Cheratocono	RF0280	418
	Sclerosi laterale amiotrofica	RF0100	173
	Pemfigo	RL0030	76
	Pubertà precoce idiopatica	RC0040	64
	Malattia di Behçet	RC0210	56
Sardegna	Cheratocono	RF0280	147
	Sclerosi laterale amiotrofica	RF0100	93
	Malattia di Wilson	RC0150	59
	Pubertà precoce idiopatica	RC0040	50
	Sindrome di Down	RN0660	41
Sicilia	Sclerosi laterale amiotrofica	RF0100	38
	Lichen sclerosus et atrophicus	RL0060	37
	Pemfigo	RL0030	23
	Pemfigoide bolloso	RL0040	23
	Malattia di Behçet	RC0210	22
Toscana	Pemfigoide bolloso	RL0040	87
	Pubertà precoce idiopatica	RC0040	80
	Sclerosi laterale amiotrofica	RF0100	58
	Lichen sclerosus et atrophicus	RL0060	52
	Arterite a cellule giganti	RG0080	42
Umbria	Cheratocono	RF0280	112
	Sclerosi laterale amiotrofica	RF0100	43
	Lichen sclerosus et atrophicus	RL0060	34
	Pemfigoide bolloso	RL0040	30
	Sindrome di Kawasaki	RG0040	26

segue

continua

<b>Regione di residenza</b>	<b>Patologia</b>	<b>Codice di esenzione</b>	<b>n.</b>
Valle d'Aosta	Lichen sclerosus et atrophicus	RL0060	2
	Sclerosi laterale amiotrofica	RF0100	2
	Sindrome di Kawasaki	RG0040	2
	Ano imperforato	RN0190	1
	Carenza congenita di alfa1 antitripsina	RC0200	1
Veneto	Cheratocono	RF0280	613
	Sclerosi laterale amiotrofica	RF0100	282
	Pemfigoide bolloso	RL0040	127
	Pubertà precoce idiopatica	RC0040	126
	Polineuropatia cronica infiammatoria demielinizzante	RF0180	97
Esteri	Sclerosi laterale amiotrofica	RF0100	5
	Sindrome di Down	RN0660	4
	Retinoblastoma	RB0020	3
	Cheratocono	RF0280	2
	Cistite interstiziale	RJ0030	2

\*i valori relativi ai dati errati/insufficienti della Regione di residenza sono stati omessi dalla tabella.

## CONCLUSIONI

Il presente rapporto illustra lo stato di avanzamento delle attività del sistema RNMR al 31 dicembre 2016, con specifica attenzione e analisi relativamente a dati epidemiologici relativi al biennio 2015-2016.

L'adesione dei vari RR all'RNMR è avvenuta nel tempo con modalità e tempistiche eterogenee da parte di ogni Registro regionale, ma nel 2012 si è raggiunta una copertura nazionale che ha permesso al Registro Nazionale di procedere effettivamente con le attività di programmazione sanitaria e sorveglianza epidemiologica.

Nello specifico, il numero di segnalazioni per Regione di invio dati (Regione del Presidio di certificazione), la casistica delle patologie rare segnalate, l'analisi della migrazione sanitaria e l'analisi descrittiva delle caratteristiche epidemiologiche di alcune malattie sono temi affrontati nel presente rapporto con lo scopo di restituire un'informazione il più possibile utile al paziente, all'associazione dei pazienti, alla Regione, al Ministero della Salute e al pubblico ampio di lettori a cui tale rapporto è destinato.

Seppur con copertura nazionale totale l'RNMR a oggi ancora sottostima il numero reale dei malati rari in Italia. La sottostima dei nuovi casi può essere dovuta (oltre ad altri fattori) anche al fatto che non tutti i pazienti richiedono una certificazione di MR.

Inoltre bisogna ricordare che l'RNMR raccoglie a oggi solo le patologie che presentano codice di esenzione e che sono presenti in allegato 1 del DM 279/2001.

Per ottimizzare le stime e renderle più aderenti alla realtà sarebbe necessaria una modifica (in accordo con le Regioni) del sistema di raccolta dei dati, cioè non solo la segnalazione della prima diagnosi/certificazione, ma anche le successive visite mediche (follow-up) e la notifica della morte.

Pertanto tra gli obiettivi del CNMR, presso cui è istituito l'RNMR, in accordo con i Responsabili degli RR c'è anche quello di:

- ridefinire il dataset minimo (cioè concordare su pratiche più standardizzate di raccolta dei dati rispetto al dataset attuale) in quanto attualmente alcune variabili sono incomplete o non analizzabili;
- rendere omogenee le procedure di raccolta e trasmissione dati in modo da diminuire la distorsione che può risultare dalle analisi;
- poter distinguere tra certificazioni di nuovi casi e di casi già segnalati, in modo da distinguere le rettifiche di diagnosi e i casi con due o più malattie;
- poter seguire la presa in carico;
- potenziare l'attività di raccolta dati dei centri accreditati.

## BIBLIOGRAFIA

1. Italia. Decreto Ministeriale 279 del 18 maggio 2001. Regolamento di istituzione della rete nazionale delle malattie rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie. *Gazzetta Ufficiale* 160 del 12 luglio 2001.
2. Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano. Determinazione 10 maggio 2007 intesa, ai sensi dell'articolo 8, comma 6, della legge 5 giugno 2003, 131, tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano su «Linee guida relative all'applicazione del Regolamento CE della Commissione europea 2073 del 15 novembre 2005 che stabilisce i criteri microbiologici applicabili ai prodotti alimentari». (Repertorio atti 93/CSR del 10 maggio 2007). *Gazzetta Ufficiale Serie Generale* 124 del 30 maggio 2007 - Suppl. Ordinario 126.
3. Kodra Y, Ferrari G, Salerno P, Rocchetti A, Taruscio D. *Il Registro nazionale e i Registri Regionali e Interregionali delle malattie rare. Rapporto 2001-2012*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (Rapporti ISTISAN 15/16)
4. Europa. Direttiva 2011/24/UE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 9 marzo 2011, concernente l'applicazione dei diritti dei pazienti relativi all'assistenza sanitaria transfrontaliera. *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea* L 88/45, 4/4/2011.
5. Europe. Commission delegated decision of 10 March 2014 setting out criteria and conditions that European Reference Networks and healthcare providers wishing to join a European Reference Network must fulfil. *Official Journal of the European Union* L147, 17/5/2014
6. European Commission, Directorate-General For Health and Food Safety. *Rare Disease European Reference Networks: Addendum to EUCERD recommendations of January 2013*. Brussels: European Commission; 2015. Disponibile all'indirizzo: [http://ec.europa.eu/health/rare\\_diseases/docs/20150610\\_erns\\_eucerdaddendum\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/rare_diseases/docs/20150610_erns_eucerdaddendum_en.pdf); ultima consultazione 10/4/2017.
7. Europe. Commission implementing decision of 10 March 2014 setting out criteria for establishing and evaluating European Reference Networks and their Members and for facilitating the exchange of information and expertise on establishing and evaluating such Networks. *Official Journal of the European Union* L 147 del 17/5/2014.
8. Taruscio D, Rocchetti A, Torrieri P, Ferrari G, Kodra Y, Salerno P, Vittozzi L. *Il Registro Nazionale Malattie Rare nel contesto nazionale e internazionale. 3° Rapporto (dati al 31 dicembre 2014)*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2017. (Rapporti ISTISAN 17/8).
9. European Committee of Experts on Rare Diseases. *EUCERD recommendations on rare disease European Reference Networks (RD ERNS)*. EUCERD; 2013 [http://www.eucerd.eu/?post\\_type=document&p=2207](http://www.eucerd.eu/?post_type=document&p=2207); ultima consultazione 16/7/2020.

**Appendice A**  
**Variabili richieste per la raccolta dati dell'RNMR**  
**(versione del 29 aprile 2015)**



## Tracciato record

Nome della variabile	Note	Tipo	Formato	Codifica utilizzata
<b>Codice Fiscale (CF)</b>	Dato inviato dalle Regioni	carattere	16 caratteri	
<b>Cognome</b>	Dato inviato dalle Regioni	carattere		Testo libero
<b>Nome</b>	Dato inviato dalle Regioni	carattere		Testo libero
<b>Anno di nascita</b>	Dato inviato dalle Regioni	numerico	aaaa	
<b>Comune, Provincia, Regione di residenza</b>	Dato inviato dalle Regioni	carattere		Codifica catastale
<b>Sesso</b>	Variabile ricavata dal CF a livello centrale	carattere		maschio femmina
<b>Comune, Provincia, Regione di nascita</b>	Variabile ricavata dal CF a livello centrale	alfanumerico	4	
<b>Data del decesso</b>	Dato inviato dalle Regioni	data	gg/mm/aaaa	
<b>Codice Patologia</b>	Dato inviato dalle Regioni secondo codifica ISS	alfanumerico	6	Codice ISS
<b>Nome Patologia</b>	Variabile attribuita a livello centrale partendo dal codice patologia	carattere	descrizione	nome patologia come da allegato del DM 279/2001
<b>Denominazione "malattia afferente al gruppo"</b>	Si riferisce alle malattie rare afferenti al codice esenzione di gruppo e che non hanno un codice ISS. Dato richiesto ai registri regionali che raccolgono questa variabile	carattere		Testo libero
<b>Codice esenzione "malattia afferente al gruppo"</b>	È il codice esenzione del gruppo a cui afferisce la patologia (di cui sopra)	alfanumerico	6	Codice esenzione come da allegato 1 del 279/2001
<b>Struttura sanitaria di prima diagnosi</b>	Si riferisce alla struttura sanitaria che ha effettuato la diagnosi della MR segnalata per la prima volta al Presidio della rete regionale. Può essere diversa dalla struttura sanitaria che certifica il caso. Dato inviato dalle Regioni	carattere		Codifica utilizzata a livello regionale
<b>Comune, Provincia, Regione di prima diagnosi</b>	Variabile calcolata a livello centrale partendo dal nome della struttura sanitaria di prima diagnosi e dalla data di prima diagnosi			
<b>Data esordio</b>	Dato inviato dalle Regioni.	data	gg/mm/aaaa. Si accettano anche formati mm/aaaa	



**Appendice B**  
**Regolamento per il trattamento**  
**dei dati personali e sensibili dell'RNMR**  
**in vigore fino all'introduzione del GDPR 2016/679**



## Premessa

Il presente regolamento ha lo scopo di illustrare le modalità con cui il Registro Nazionale Malattie Rare (di seguito indicato come RNMR) ha attuato la normativa, sul trattamento dei dati personali, stabilita dal DL.vo 196/2003 “Codice in materia di protezione dei dati personali” e successive modifiche. Il suddetto decreto:

- garantisce che “il **trattamento dei dati personali** si svolga nel rispetto dei diritti e delle libertà fondamentali, nonché della dignità dell’interessato, con particolare riferimento alla riservatezza, all’identità personale e al diritto alla protezione dei dati personali” (art. 2, comma 1);
- disciplina “il **trattamento di dati personali**, anche detenuti all’estero, effettuato da chiunque è stabilito nel territorio dello Stato o in un luogo comunque soggetto alla sovranità dello Stato” (art. 5, comma 1);
- stabilisce i diritti dell’interessato\* (Titolo II, art. 7-10) che ne può chiedere in qualunque momento: “l’aggiornamento, la rettifica, l’integrazione, la cancellazione, la trasformazione in forma anonima, il blocco dei dati trattati in violazione di legge” (art. 7).

Il decreto disciplina esclusivamente il trattamento dei dati raccolti e non fa riferimento alla proprietà dei dati personali che, considerando i diritti esercitabili dall’utente, è resta dell’utente stesso.

## Regolamento di istituzione dell’RNMR e dei Registri Regionali/Interregionali

L’RNMR è stato istituito presso l’Istituto Superiore di Sanità dall’art. 3 del DM 279/2001 che ne disciplina obiettivi, contenuti e flussi di dati. Questo articolo viene qui riportato integralmente:

- Comma 1: al fine di consentire la programmazione nazionale e regionale degli interventi volti alla tutela dei soggetti affetti da malattie rare e di attuare la sorveglianza delle stesse è istituito presso l’Istituto Superiore di Sanità il Registro Nazionale delle Malattie Rare.
- Comma 2: Il Registro raccoglie dati anagrafici, anamnestici, clinici, strumentali, laboratoristici e relativi ai fattori rischio e agli stili di vita di soggetti dei soggetti affetti da malattie rare, a fini di studio e di ricerca scientifica in campo epidemiologico, medico e biomedico.
- Comma 3: Il Registro Nazionale è funzionalmente collegato con i Registri Interregionali e territoriali e, ove esistenti, con i registri internazionali.
- Comma 4: La raccolta dei dati e il loro trattamento, consistente nelle operazioni di validazione, analisi statistico-epidemiologica, valutazione delle associazioni tra fattori di rischio e stili di vita correlati all’eziologia e alla prognosi, aggiornamento, rettificazione, integrazione ed eventuale cancellazione, sono effettuati secondo la normativa vigente in materia di protezione dei dati personali.
- Comma 5: L’accesso e il trattamento dei dati sono consentiti nel rispetto delle vigenti disposizioni in materia di tutela dei dati personali e con l’adozione delle misure di sicurezza di cui al decreto del Presidente della Repubblica 28 luglio 1999, 318. L’accesso dei dati è consentito anche dagli operatori dei Centri di riferimento in cui hanno sede i Registri Regionali/Interregionali appositamente autorizzati, per le finalità di cui all’art. 2, comma 3\*\*.
- Comma 6: I dati sanitari sono conservati in archivi cartacei e informatizzati separatamente da ogni altro dato personale e sono trattati con tecniche di cifratura o codici identificativi che consentano di identificare gli interessati solo in caso di necessità.
- Comma 7: La comunicazione e la diffusione dei dati del Registro Nazionale è consentita per le finalità e nei limiti di cui all’art. 21, comma 4, lettera a), della legge 31 dicembre 1996 n. 675, e successive modificazioni.

\* Per la definizione di “interessato” far riferimento all’art.4 “Definizioni” del DL.vo 196/2003.

\*\*Tale comma riguarda le funzioni proprie dei Centri di Riferimento ai fini del funzionamento della rete delle malattie rare. Tra le varie funzioni indicate vi è: a) la gestione del Registro Interregionale delle malattie rare, coordinata con i registri territoriali e il Registro Nazionale di cui all’articolo 3.

- Comma 8: Il trasferimento all'estero dei dati del Registro Nazionale è consentito ai sensi dell'art. 28, comma 4, lettera g-bis, della legge 31 dicembre 1996 n. 675 e successive modificazioni e integrazioni.
- Comma 9: Le disposizioni del presente articolo si applicano anche ai Registri Interregionali tenuti dai Centri di riferimento che, ciascuno per il bacino territoriale di competenza, assicurano la gestione dei Registri Regionali/Interregionali coordinata con i registri territoriali e l'RNMR.

I centri di riferimento menzionati in questo ultimo comma, vengono individuati con Decreto del Ministero della Salute su proposta delle Regioni, tra i Presidi accreditati individuati dalle Regioni per costituire la Rete nazionale per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi e la terapia delle malattie rare.

### **Titolarità dell'ISS nel trattamento dei dati dell'RNMR**

In base ai commi 1 e 3, l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) è responsabile dell'RNMR che è "funzionalmente" legato ai registri regionali/interregionali e territoriali, e del trattamento dei dati che vi ha luogo. In base ai commi 9 e 5 (per il richiamo all'art. 2, comma 3) i Centri di riferimento sono responsabili della gestione dei Registri Regionali/Interregionali coordinata con il Registro Nazionale (e con i registri territoriali). Pertanto, la titolarità dell'ISS nel trattamento dei dati personali del Registro Nazionale Malattie Rare è limitata al trattamento dei dati dal momento della loro comunicazione all'Istituto Superiore di Sanità da parte dei Registri Regionali/Interregionali, o da parte di altri registri territoriali. Tutte le attività di raccolta e trattamento dei dati che hanno luogo nei registri regionali, interregionali e territoriali, benché finalizzate alla comunicazione dei dati all'RNMR e siano coordinate con l'RNMR, sono soggette ad altra titolarità del trattamento dei dati.

### **Regolamento del trattamento dei dati personali e sensibili dell'RNMR**

Il presente regolamento si riferisce esclusivamente al trattamento dei dati personali dal momento della loro comunicazione all'Istituto Superiore di Sanità da parte dei Registri Regionali/Interregionali, o da parte di altri registri territoriali.

#### **a) Norme generali**

- 1. Titolare\* del trattamento dei dati.** È il Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità (punto 5.1.1 del Documento Programmatico sulla Sicurezza dell'ISS).
- 2. Responsabile\*\* del trattamento dei dati:** è la Dott.ssa Domenica Taruscio, Direttore del Centro Nazionale Malattie Rare, secondo quanto disposto al punto 5.1.1 del Documento Programmatico sulla Sicurezza dell'ISS.
- 3. Responsabile della sicurezza informatica dei dati.** Dotti, Direttore del Settore I "Informatica" del Servizio informatico, documentazione, biblioteca e attività editoriali (si veda la nota introduttiva del Documento Programmatico sulla Sicurezza dell'ISS).
- 4. Incaricati\*\*\* al trattamento dei dati.** Costituiti dal personale del Centro Nazionale Malattie Rare incaricato di controllare, analizzare ed elaborare a fini epidemiologici e di sanità pubblica i dati dell'RNMR. Questi incaricati sono designati e autorizzati dal Responsabile del trattamento dei dati dell'RNMR mediante un documento scritto che ne indica le attività da svolgere e le precauzioni da adottare per la protezione dei dati personali e sensibili, in osservanza delle disposizioni al punto 5.1.3 del Documento Programmatico sulla Sicurezza dell'ISS.
- 5. Informativa e consenso per il trattamento dei dati personali.** L'RNMR è stato istituito nel 2001 dall'art. 3 del D.M. 279/2001 ("Regolamento di istituzione della rete nazionale delle malattie rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie, ai sensi dell'articolo 5, comma 1, lettera b), del decreto legislativo 29 aprile 1998, n.124"), pertanto i dati delle persone

---

\* Tale comma riguarda le funzioni proprie dei Centri di Riferimento ai fini del funzionamento della rete delle malattie rare. Tra le varie funzioni indicate vi è: a) la gestione del Registro Interregionale delle malattie rare, coordinata con i registri territoriali e il Registro Nazionale di cui all'articolo 3.

\*\* Per la definizione di "responsabile" far riferimento all'art.4 "Definizioni" del DL.vo 196/2003.

\*\*\* Per la definizione di "incaricato" far riferimento all'art.4 "Definizioni" del DL.vo 196/2003.

affette da malattie rare sono raccolti senza necessità di consenso del paziente. L'ISS si assicura che i dati comunicati all'RNMR siano stati raccolti alla fonte e trattati nel rispetto della normativa vigente.

6. **Obiettivi generali e finalità dell'RNMR.** Gli obiettivi e le finalità del trattamento dei dati sono stabiliti dal D.M. 279/01: consentire la programmazione nazionale e regionale degli interventi volti alla tutela dei soggetti affetti da malattie rare e di attuare la sorveglianza delle stesse (art. 3, comma 1 del D.M. 279/01); il registro ha anche fini di studio e di ricerca scientifica in campo epidemiologico, medico e biomedico (art. 3, comma 2 del D.M. 279/01); produrre le evidenze epidemiologiche a supporto della definizione e dell'aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza (accordo Stato Regioni, 2007).
7. **Flusso dei dati.** Il flusso dei dati è stabilito dal D.M. 279/01: l'RNMR è alimentato dalle segnalazioni provenienti dai registri regionali, interregionali e territoriali. Il trasferimento dei dati è eseguito mantenendo i requisiti di sicurezza previsti dallo specifico allegato tecnico al D.lgs. 196/03.
8. **Dati contenuti nell'RNMR.** I dati contenuti nell'RNMR sono stabiliti dal D.M. 279/01: Il Registro raccoglie dati anagrafici, anamnestici, clinici, strumentali, laboratoristici e relativi ai fattori rischio e agli stili di vita di soggetti dei soggetti affetti da malattie rare, a fini di studio e di ricerca scientifica in campo epidemiologico, medico e biomedico.
9. **Regolamento generale per l'integrità, disponibilità e sicurezza dei dati dell'ISS.** Tutto il personale del CNMR, inclusi gli incaricati del trattamento dei dati dell'RNMR, è tenuto ad attuare e rispettare le misure per il trattamento dei dati descritte ai punti 7-9 del Documento Programmatico sulla Sicurezza dell'ISS.

**b) Norme specifiche riguardanti i dati provenienti dai Registri Regionali/Interregionali in base all'accordo tra Stato, Regioni e PA del 2007**

**1. Dati provenienti dai Registri Regionali/Interregionali**

I Registri Regionali/Interregionali alimentano l'RNMR con il seguente *set* minimo di dati riferiti al paziente al momento del riconoscimento dell'esenzione per MR (accordo Stato-Regioni 2007):

1. identificativo univoco dell'utente, corredato dalle restanti informazioni dell'anagrafica standard dei flussi informativi sanitari;
2. condizione: vivo-morto (specificare la data del decesso);
3. diagnosi della patologia (definita in base al codice di esenzione del DM 279/2001);
4. Regione, ente, struttura (codici nazionali standard) che ha effettuato la diagnosi;
5. data di esordio della malattia;
6. data della diagnosi;
7. farmaco orfano erogato.

**2. Trasferimento dei dati**

Il trasferimento dei dati avviene secondo la procedura concordata con il personale competente dei Registri Regionali/Interregionali.

---

Claudio Frank (*Responsabile Privacy, Direttore del Reparto Farmaci Orfani del CNMR*).

Domenica Taruscio (*Responsabile dell'RNMR, Direttore del CNMR*)

Hanno contribuito alla stesura di questo documento:

- Gianluca Ferrari (webmaster)
  - Paola Torrerri (ricercatore)
  - Adele Rocchetti (ricercatore)
  - Yllka Kodra (ricercatore)
-



**Appendice C**  
**MR attribuite ai gruppi ERN**  
**con relativo codice di esenzione**



Tabella C1. Malattie rare classificate per Gruppo ERN e codice di esenzione in Italia DM 279/2001

Gruppo ERN e denominazione di malattia associata	Codice di esenzione
<b>Patologie non attribuite a ERN</b>	
Malattia di Hansen	RA0010
<b>Rare bone diseases</b>	
Focomelia	RN0260
Deformità di Sprengel	RN0270
Acrodisostosi	RN0280
Camptodattilia familiare	RN0290
Sindrome da regressione caudale	RN0300
Sindrome di Klippel-Feil	RN0310
Sindrome di Adams-Oliver	RN0340
Sindrome di Dyggve-Melchior-Clausen (DMC)	RN0370
Sindrome di Jarcho-Levin	RN0410
Sindrome di Poland	RN0430
Sequenza sirenomelica	RN0440
Sindrome cerebro-costomandibolare	RN0450
Sindrome femoro-facciale	RN0460
Sindrome di Maffucci	RN0960
Displasia spondiloepifisaria congenita	RN1450
Sindrome di Klippel-Trenaunay	RN1510
Condrodistrofie congenite	RNG050
Osteodistrofie congenite	RNG060
<b>Rare connective tissue and musculoskeletal diseases</b>	
Malattia di Lyme	RA0030
Endocardite reumatica	RG0010
Dermatomiosite	RM0010
Polimiosite	RM0020
Connettivite mista	RM0030
Fascite eosinofila	RM0040
Fascite diffusa	RM0050
Policondrite	RM0060
Connettiviti indifferenziate	RMG010
Sindrome di Ehlers-Danlos	RN0330
Sindrome di Stickler	RN1220
<b>Rare craniofacial anomalies and ENT (ear, nose and throat) disorders</b>	
Sindrome da cefalopolisindattilia di Greig	RN0390
Sindrome di Jackson-Weiss	RN0400
Sindrome oto-palato-digitale	RN0470
Sindrome di Antley-bixler	RN0800
Sindrome di Baller-Gerold	RN0810
Sindrome di Freeman-Sheldon	RN0890
Sindrome di Goldenhar	RN0910
Sindrome di Nager	RN1000
Sindrome di Pfeiffer	RN1040
Sindrome di Roberts	RN1060
Sindrome di Summit	RN1230
Sindrome di Carpenter	RN1390
Sindrome cerebro-oculo-facio-scheletrica	RN1640
Acrocefalosindattilia	RNG030
Anomalie congenite del cranio e/o delle ossa della faccia	RNG040
<b>Rare endocrine diseases</b>	
Deficienza di ACTH	RC0010
Sindrome di Kallmann	RC0020
Sindrome di Reifstein	RC0030
Pubertà precoce idiopatica	RC0040
Leprecaunismo	RC0050
Iperaldosteronismi primitivi	RCG010
Sindromi adrenogenitali congenite	RCG020
Poliendocrinopatie autoimmuni	RCG030
Ermafroditismo vero	RN0240
Sindrome di Turner	RN0680
Sindrome di Klinefelter	RN0690
Pseudoermafroditismi	RNG010

Gruppo ERN e denominazione di malattia associata	Codice di esenzione
<b>Rare eye diseases</b>	
Retinoblastoma	RB0020
Vitreoretinopatia essudativa familiare	RF0200
Malattia di Eales	RF0210
Sindrome di Behr	RF0220
Ciclite eterocromica di Fuchs	RF0230
Atrofia essenziale dell'iride	RF0240
Emeralopia congenita	RF0250
Sindrome di Oguchi	RF0260
Cheratocono	RF0280
Congiuntivite lignea	RF0290
Atrofia ottica di Leber	RF0300
Distrofie retiniche ereditarie	RFG110
Distrofie ereditarie della coroide	RFG120
Degenerazioni della cornea	RFG130
Distrofie ereditarie della cornea	RFG140
Sindrome di Chiray-Foix	RN0070
Anomalia di Axenfeld-Rieger	RN0090
Anomalia di Peter	RN0100
Aniridia	RN0110
Coloboma congenito del disco ottico	RN0120
Anomalia di Morning Glory	RN0130
Persistenza della membrana pupillare	RN0140
Sindrome di Rieger	RN1050
Sindrome di Fraser	RN1460
Malattia di Norrie	RN1580
Sindrome di Vogt-Koyanagi-Harada	RN1720
<b>Rare gastrointestinal diseases</b>	
Malattia di Whipple	RA0020
Malattia di Cronkhite Canada	RB0030
Sindrome di Gardner	RB0040
Poliposi familiare	RB0050
Malattia di Waldmann	RC0140
Acalasia	RI0010
Gastrite ipertrofica gigante	RI0020
Gastroenterite eosinofila	RI0030
Sindrome da pseudo-ostruzione intestinale	RI0040
Malattia da inclusione dei microvilli	RI0070
Linfangectasia intestinale	RI0080
Atresia esofagea e/o fistola tracheoesofagea	RN0160
Atresia del digiuno	RN0170
Atresia o stenosi duodenale	RN0180
Malattia di Hirschsprung	RN0200
Gastroschisi	RN0320
Sindrome di Peutz-Jeghers	RN0760
<b>Rare haematological diseases</b>	
Istiocitosi croniche	RCG150
Sindrome emolitico-uremica	RD0010
Emoglobinuria parossistica notturna	RD0020
Anemie ereditarie	RDG010
Difetti ereditari della coagulazione	RDG020
Piastrinopatie ereditarie	RDG030
Trombocitopenie primarie ereditarie	RDG040
Microangiopatie trombotiche	RGG010
Sindrome trombocitopenica con assenza di radio (TAR)	RN1690
<b>Rare hepatic diseases</b>	
Sindrome di Budd-Chiari	RG0110
Colangite primitiva sclerosante	RI0050
Atresia biliare	RN0210
Malattia di Caroli	RN0220
Malattia del fegato policistico	RN0230
Sindrome di Alagille	RN1350
Fibrosi epatica congenita	RP0070

Gruppo ERN e denominazione di malattia associata	Codice di esenzione
<b>Rare hereditary metabolic disorders</b>	
Deficienza congenita di zinco	RC0070
Lipodistrofia totale	RC0080
Malattia di Farber	RC0100
Aceruloplasminemia congenita	RC0120
Atransferrinemia congenita	RC0130
Malattia di Wilson	RC0150
Iposfosfatasia	RC0160
Rachitismo ipofosfatemico vitamina D-resistente	RC0170
Sindrome di Crigler-Najjar	RC0180
Disturbi del metabolismo e del trasporto degli aminoacidi	RCG040
Disturbi del ciclo dell'urea	RCG050
Disturbi del metabolismo e del trasporto dei carboidrati (escluso: diabete mellito)	RCG060
Alterazioni congenite del metabolismo delle lipoproteine	RCG070
Disturbi da accumulo di lipidi	RCG080
Mucopolipidosi	RCG090
Alterazioni congenite del metabolismo del ferro	RCG100
Porfirie	RCG110
Disordini del metabolismo delle purine e delle pirimidine	RCG120
Mucopolisaccaridosi	RCG140
Malattia di Alpers	RF0010
Sindrome di Kearns-Sayre	RF0020
Malattia di Leigh	RF0030
Sindrome Melas	RN0710
Sindrome Merrf	RN0720
Sindrome di Pearson	RN1600
Sindrome di Zellweger	RN1760
<b>Rare immunological and auto-inflammatory diseases</b>	
Angioedema ereditario	RC0190
Amiloidosi primarie e familiari	RCG130
Immunodeficienze primarie	RCG160
Neutropenia ciclica	RD0040
Malattia granulomatosa cronica	RD0050
Malattia di Chediak-Higashi	RD0060
<b>Rare malformations and developmental anomalies and rare intellectual disabilities</b>	
Neurofibromatosi	RBG010
Sindrome di Werner	RC0060
Microcefalia	RN0020
Agenesia cerebellare	RN0030
Sindrome di Joubert	RN0040
Lissencefalia	RN0050
Oloprosencefalia	RN0060
Sindrome di Coffin-Lowry	RN0350
Sindrome di Coffin-Siris	RN0360
Sindrome di Filippi	RN0380
Sindrome trisma-pseudocamptodattilia	RN0480
Sindrome di Weaver	RN0490
Sindrome di Parry-Romberg	RN0650
Sindrome di Down	RN0660
Malattia del Cri du Chat	RN0670
Sindrome di Wolf-Hirschhorn	RN0700
Sindrome Short	RN0730
Sindrome di Ivemark	RN0740
Sclerosi tuberosa	RN0750
Sindrome di Sturge-Weber	RN0770
Sindrome di Von Hippel-Lindau	RN0780
Sindrome di Aarskog	RN0790
Sindrome di Beckwith-Wiedemann	RN0820
Sindrome di Bloom	RN0830
Sindrome di Borjeson	RN0840
Charge associazione	RN0850
Sindrome di De Morsier	RN0860
Sindrome di Dubowitz	RN0870
Sindrome EEC	RN0880
Sindrome di Fryns	RN0900

Gruppo ERN e denominazione di malattia associata	Codice di esenzione
Sindrome di Hermansky-Pudlak	RN0920
Sindrome di Holt-Oram	RN0930
Sindrome della maschera Kabuki	RN0940
Sindrome di Marshall	RN0970
Sindrome di Meckel	RN0980
Sindrome di Moebius	RN0990
Sindrome di Noonan	RN1010
Sindrome di Opitz	RN1020
Sindrome di Pallister-Hall	RN1030
Sindrome di Robinow	RN1070
Sindrome di Russell-Silver	RN1080
Sindrome di Schinzel-Giedion	RN1090
Sindrome di Seckel	RN1100
Sequenza da ipocinesia fetale	RN1110
Sindrome di Simpson-Golabi-Behmel	RN1120
Sindrome branchio-oculo-facciale	RN1130
Sindrome branchio-oto-renale	RN1140
Sindrome cardio-facio-cutanea	RN1150
Sindrome oculo-cerebro-cutanea	RN1160
Sindrome proteo	RN1170
Sindrome trico-rino-falangea	RN1180
Sindrome di Smith-Lemli-Opitz, tipo 1	RN1200
Sindrome di Smith-Magenis	RN1210
Sindrome di Townes-Brocks	RN1240
Associazione di Vacterl	RN1250
Sindrome di Wildervanck	RN1260
Sindrome di Williams	RN1270
Sindrome di Winchester	RN1280
Sindrome di Wolfram	RN1290
Sindrome di Angelman	RN1300
Sindrome di Prader-Willi	RN1310
Sindrome da X fragile	RN1330
Sindrome di Alstrom	RN1370
Sindrome di Bardet-Biedl	RN1380
Sindrome di Cockayne	RN1400
Sindrome di Cornelia De Lange	RN1410
Displasia oculo-digito-dentale	RN1440
Sindrome Leopard	RN1530
Sindrome di Levy-Hollister	RN1540
Sindrome di Marshall-Smith	RN1550
Sindrome di Pallister-Killian	RN1590
Sindrome di Rubinstein-Taybi	RN1620
Sindrome acrocallosa	RN1630
Sindrome pterigio multiplo	RN1670
Sindrome di Weill-Marchesani	RN1750
Artrogriposi multiple congenite	RNG020
Sindromi da aneuploidia cromosomica	RNG080
Sindromi da duplicazione/deficienza cromosomica	RNG090
Altre anomalie congenite multiple con ritardo mentale	RNG100
Embriofetopatia rubeolica	RP0010
Sindrome fetale da acido valproico	RP0020
Sindrome fetale da idantoina	RP0030
Sindrome alcolica fetale	RP0040
<b>Rare multi-systemic vascular diseases</b>	
Crioglobulinemia mista	RC0110
Malattia di Behçet	RC0210
Porpora di Henoch-Schonlein ricorrente	RD0030
Sindrome di Cogan	RF0270
Poliangioite microscopica	RG0020
Poliarterite nodosa	RG0030
Sindrome di Kawasaki	RG0040
Sindrome di Churg-Strauss	RG0050
Sindrome di Goodpasture	RG0060
Granulomatosi di Wegener	RG0070
Arterite a cellule giganti	RG0080
Malattia di Takayasu	RG0090

Gruppo ERN e denominazione di malattia associata	Codice di esenzione
Teleangectasia emorragica ereditaria	RG0100
Blue rubber bleb nevus	RN0150
Sindrome di Marfan	RN1320
<b>Rare neurological diseases</b>	
Sindrome di Rett	RF0040
Atrofia dentato rubropallidolusiana	RF0050
Epilessia mioclonica progressiva	RF0060
Mioclono essenziale ereditario	RF0070
Corea di Huntington	RF0080
Distonia di torsione idiopatica	RF0090
Adrenoleucodistrofia	RF0120
Sindrome di Lennox-Gastaut	RF0130
Sindrome di West	RF0140
Narcolessia	RF0150
Sindrome di Melkersson-Rosenthal	RF0160
Sindrome di Steele-Richardson-Olszewski	RF0170
Polineuropatia cronica infiammatoria demielinizzante	RF0180
Leucodistrofie	RFG010
Ceroidlipofuscinosi	RFG020
Gangliosidosi	RFG030
Malattie spinocerebellari	RFG040
Sindrome di Arnold-Chiari	RN0010
Disautonomia familiare	RN0080
Sindrome di Isaacs	RN1490
Sindrome di Landau-Kleffner	RN1520
Neuroacantocitosi	RN1570
Sindrome POEMS	RN1610
Sindrome di Walker-Warburg	RN1740
Apnea infantile	RP0050
Kernittero	RP0060
Sindrome di Gerstmann	RQ0010
<b>Rare neuromuscular diseases</b>	
Sclerosi laterale amiotrofica	RF0100
Sclerosi laterale primaria	RF0110
Sindrome di Eaton-Lambert	RF0190
Atrofie muscolari spinali	RFG050
Miopatie congenite ereditarie	RFG070
Distrofie muscolari	RFG080
Distrofie miotoniche	RFG090
Paralisi normokaliemiche, ipo e iperkaliemiche	RFG100
Neuropatie ereditarie	RFG060
<b>Rare pulmonary diseases</b>	
Infoangiomiomatosi	RB0060
Carenza congenita di Alfa-1-Antitripsina	RC0200
Sindrome di Kartagener	RN0950
<b>Rare renal diseases</b>	
Tumore di Wilms	RB0010
Diabete insipido nefrogenico	RJ0010
Rene con midollare a spugna	RN0250
Sindrome unghia-rotula	RN1190
Sindrome di Alport	RN1360
<b>Rare skin disorders</b>	
Malattia di Dercum	RC0090
Eritrocheratolisi hiemalis	RL0010
Dermatite erpetiforme	RL0020
Pemfigo	RL0030
Pemfigoide bolloso	RL0040
Pemfigoide benigno delle mucose	RL0050
Lichen sclerosus et atrophicus	RL0060
Cutis Laxa	RN0500
Incontinentia pigmenti	RN0510
Xeroderma pigmentoso	RN0520
Cheratosi follicolare acuminata	RN0530
Cute marmorata teleangectasica congenita	RN0540
Malattia di Darier	RN0550
Discheratosi congenita	RN0560

Gruppo ERN e denominazione di malattia associata	Codice di esenzione
Epidermolisi bollosa	RN0570
Eritrocheratoderma simmetrica progressiva	RN0580
Eritrocheratoderma variabile	RN0590
Ipercheratosi epidermolitica	RN0600
Ipoplasia focale dermica	RN0610
Pachidermoperiostosi	RN0620
Pseudoxantoma elastico	RN0630
Aplasia congenita della cute	RN0640
Sindrome di Hay-Wells	RN1470
Ipomelanososi di Ito	RN1480
Sindrome KID	RN1500
Sindrome del nevo displastico	RN1650
Sindrome del nevo epidermale	RN1660
Sindrome trico-dento-ossea	RN1680
Sindrome di Sjögren-Larsson	RN1700
Sindrome di Tay	RN1710
Irtiosi congenite	RNG070
<b>Rare urogenital diseases</b>	
Fibrosi retroperitoneale	RJ0020
Cistite interstiziale	RJ0030
Sindrome di Denys-Drash	RN1430
Sindrome Wagr	RN1730
Ano imperforato	RN0190

**Tabella C2. Indici di posizione delle MR per età all'esordio, alla diagnosi e per intervallo diagnostico (in anni per la parte intera e in mesi per i decimali) nel biennio 2015-2016**

Per le patologie con un numero di segnalazioni < 10 non vengono calcolati gli indici relativi, pertanto sono riportati i valori "X"

Patologia	Codice di esenzione	n.	Età all'esordio			Età alla diagnosi			Intervallo diagnostico		
			Max	Med	Min	Max	Med	Min	Max	Med	Min
Cheratocono	RF0280	3475	74,7	25,5	0,0	82,9	29,4	0,0	56,4	1,2	0,0
Anemie ereditarie	RDG010	2176	87,7	0,9	-0,4	91,9	25,8	-0,4	73,3	4,6	-0,1
Difetti ereditari della coagulazione	RDG020	2129	81,7	25,7	-0,4	96,0	36,8	-0,1	90,3	2,9	-0,3
Sclerosi laterale amiotrofica	RF0100	2088	92,7	67,3	0,2	92,0	68,9	0,0	49,8	1,0	0,0
Connettiviti indifferenziate	RMG010	2051	82,4	42,5	-0,1	82,8	47,5	0,3	54,3	2,0	0,0
Sindromi da duplicazione/deficienza cromosomica	RNG090	1156	55,4	0,0	-0,4	62,7	7,3	0,0	59,6	5,7	-0,5
Neurofibromatosi	RBG010	1010	74,4	0,4	-0,5	81,6	17,2	-0,5	79,3	10,1	-0,8
Lichen sclerosus et atrophicus	RL0060	1004	94,8	53,3	0,0	95,3	55,9	0,0	71,0	1,1	0,0
Distrofie muscolari	RFG080	972	76,0	17,0	-0,3	89,8	36,5	0,0	66,5	15,6	0,0
Pubertà precoce idiopatica	RC0040	867	29,2	7,3	0,0	34,6	8,3	0,0	29,6	0,7	-0,4
Pemfigoide bolloso	RL0040	780	94,2	76,7	0,3	95,0	75,7	0,0	15,2	0,3	0,0
Distrofie retiniche ereditarie	RFG110	777	73,5	20,3	-0,5	87,4	41,1	0,1	66,1	8,2	0,0
Immunodeficienze primarie	RCG160	721	82,1	14,3	-0,1	83,2	23,2	0,0	75,0	3,7	0,0
Alterazioni congenite del metabolismo del ferro	RCG100	618	78,5	48,7	-0,1	81,7	51,0	5,4	66,0	0,7	0,0
Sindrome di Arnold-Chiari	RN0010	614	74,5	24,4	-0,3	83,3	29,8	0,0	65,8	1,2	0,0
Disturbi del metabolismo e del trasporto degli aminoacidi	RCG040	596	71,4	0,0	-0,1	86,4	3,5	0,0	63,5	0,5	0,0
Polineuropatia cronica infiammatoria demielinizzante	RF0180	579	85,3	56,2	0,6	89,5	60,0	0,0	41,6	1,9	0,0
Arterite a cellule giganti	RG0080	550	91,7	70,6	0,2	92,0	71,1	0,0	34,7	0,3	0,0
Neuropatie ereditarie	RFG060	539	80,0	25,7	-0,1	86,3	44,5	0,3	74,1	7,7	0,0
Malattia di Behçet	RC0210	512	73,1	31,7	0,0	74,8	39,4	4,3	56,6	3,2	0,0
Pemfigo	RL0030	462	87,4	54,0	8,9	91,8	56,6	0,0	48,4	0,6	0,0
Sindrome di Klinefelter	RN0690	459	69,2	13,3	-0,6	75,3	27,1	-0,1	56,5	4,7	-0,9
Acalasia	RI0010	458	85,9	48,7	0,7	94,6	51,5	0,0	31,7	1,7	0,0
Sindrome di Down	RN0660	439	23,7	0,0	-0,4	60,1	0,2	-0,5	60,2	0,2	-0,5
Distrofie miotoniche	RFG090	426	69,1	26,0	-0,3	79,3	44,1	0,1	68,0	10,9	0,0
Malattie spinocerebellari	RFG040	424	83,0	39,9	-0,1	86,8	49,6	0,0	73,1	5,9	0,0
Altre anomalie congenite multiple con ritardo mentale	RNG100	390	17,0	0,0	-0,4	50,1	7,3	0,0	44,3	5,9	0,0
Sindrome di Kawasaki	RG0040	342	58,3	2,0	-0,2	48,9	2,2	0,2	46,7	0,1	0,0
Sindrome di Ehlers-Danlos	RN0330	342	65,7	5,9	-0,4	77,0	27,8	1,4	75,3	14,5	0,0
Poliendocrinopatie autoimmuni	RCG030	323	82,9	36,3	0,4	84,9	44,9	6,1	64,8	5,8	0,0
Cistite interstiziale	RJ0030	315	80,2	42,1	6,8	83,8	50,3	0,0	41,7	4,0	0,0
Osteodistrofie congenite	RNG060	281	61,4	0,0	-0,4	76,2	14,3	0,0	67,7	9,2	0,0
Disordini ereditari trombofilici	RDG020	269	88,4	30,2	0,0	88,5	36,4	0,1	68,3	0,2	0,0
Amiloidosi primarie e familiari	RCG130	263	85,7	62,8	0,6	85,8	64,4	0,0	38,2	0,7	0,0
Condrodistrofie congenite	RNG050	260	43,3	0,0	-0,1	79,7	12,2	0,0	72,7	5,5	0,0
Corea di Huntington	RF0080	260	77,3	49,3	0,0	83,8	53,1	1,1	76,0	3,2	0,0
Anomalie congenite del cranio e/o delle ossa della faccia	RNG040	254	23,7	0,0	-0,3	66,2	2,3	0,0	51,4	1,7	0,0
Poliposi familiare	RB0050	243	75,4	31,4	-0,1	79,3	39,5	0,3	59,2	1,5	0,0
Talassemie	RDG010	238	25,8	1,0	-0,4	95,0	38,9	0,0	62,1	37,2	-0,3
Polimiosite	RM0020	232	82,1	59,0	3,8	83,0	59,9	0,6	27,7	0,9	0,0
Ano imperforato	RN0190	231	69,0	0,0	-0,5	46,1	0,9	-0,1	46,2	0,7	0,0
Sindrome di Churg-Strauss	RG0050	224	83,9	51,3	2,8	84,6	56,6	11,7	36,1	1,1	0,0
Sindromi adrenogenitali congenite	RCG020	221	59,6	6,1	-0,1	65,5	13,8	-0,1	52,0	4,1	-0,4
Dermatomiosite	RM0010	219	86,2	50,6	1,7	87,8	53,8	1,8	36,5	0,6	0,0
Sindrome di Marfan	RN1320	215	59,3	10,5	-0,1	75,6	25,1	0,6	69,6	2,0	0,0

Patologia	Codice di esenzione	n.	Età all'esordio			Età alla diagnosi			Intervallo diagnostico		
			Max	Med	Min	Max	Med	Min	Max	Med	Min
Connettivite mista	RM0030	209	80,0	43,5	8,0	81,4	47,5	9,1	31,4	1,9	0,0
Sindrome di Turner	RN0680	207	66,5	0,0	-0,2	66,8	13,1	0,0	61,2	10,9	0,0
Crioglobulinemia mista	RC0110	205	85,7	59,6	31,2	88,1	65,3	0,0	32,1	1,9	0,0
Distonia di torsione idiopatica	RF0090	203	76,1	47,0	0,4	92,7	53,6	1,6	63,2	3,8	0,0
Granulomatosi di Wegener	RG0070	203	83,9	55,7	7,9	87,5	58,0	8,4	37,1	0,8	0,0
Porpora di Henoch-Schonlein ricorrente	RD0030	201	78,2	8,2	0,4	79,5	10,5	1,7	16,8	0,4	0,0
Teleangectasia emorragica ereditaria	RG0100	198	82,2	19,4	0,3	91,2	43,5	0,5	70,0	21,1	-0,1
Pemfigoide benigno delle mucose	RL0050	186	88,7	67,6	18,4	96,1	72,2	0,0	25,5	4,1	0,0
Endocardite reumatica	RG0010	178	55,5	8,3	3,4	62,0	8,9	3,7	35,6	0,2	0,0
Disturbi da accumulo di lipidi	RCG080	176	68,8	26,9	-0,1	77,2	35,8	-0,1	54,0	1,6	0,0
Disturbi del metabolismo e del trasporto dei carboidrati	RCG060	174	71,4	0,0	-0,1	86,4	3,5	0,0	63,5	0,5	0,0
Alterazioni congenite del metabolismo delle lipoproteine	RCG070	166	31,3	4,7	-0,1	78,7	12,7	0,5	26,2	3,9	0,4
Deficienza congenita dei fattori della coagulazione	RDG020	160	83,9	16,3	-0,1	84,3	32,0	0,5	75,1	0,6	0,0
Distrofie ereditarie della cornea	RFG140	160	77,3	45,9	-0,1	88,3	55,2	1,4	45,3	5,9	0,0
Atresia esofagea e/o fistola tracheoesofagea	RN0160	159	15,0	0,0	-0,5	37,3	0,6	-0,1	37,7	0,5	0,0
Microangiopatie trombotiche	RGG010	157	68,7	26,7	-0,1	69,3	31,9	0,5	30,7	0,8	0,0
Poliangiite microscopica	RG0020	153	90,1	67,4	12,4	84,5	67,9	0,0	11,6	0,3	0,0
Sindrome di Noonan	RN1010	152	27,9	0,0	-0,4	66,1	10,1	0,0	59,2	7,6	0,0
Sindrome di Alport	RN1360	143	49,9	9,8	-0,4	69,6	19,2	0,7	48,8	9,1	0,0
Gastroenterite eosinofila	RI0030	142	68,4	15,3	-0,1	70,5	17,2	0,3	41,1	1,1	0,0
Malattia di Charcot Marie Tooth	RFG060	135	81,2	20,8	0,0	83,3	40,1	1,1	80,7	6,4	0,0
Iperaldosteronismi primitivi	RCG010	132	71,7	36,6	-0,1	77,4	42,4	0,5	39,0	4,1	0,0
Ittiosi congenite	RNG070	132	41,3	0,0	-0,5	81,2	13,4	-0,1	81,3	10,8	0,0
Sclerosi tuberosa	RN0750	132	64,4	0,2	-0,1	74,8	10,9	-0,1	58,1	3,3	0,0
Istiocitosi croniche	RCG150	129	73,9	10,3	-0,1	75,1	13,4	0,2	17,0	1,9	0,0
Emocromatosi ereditaria	RCG100	125	77,6	46,2	0,0	77,7	51,7	19,6	71,4	0,5	0,0
Atrofie muscolari spinali	RFG050	124	70,3	1,9	-0,1	78,6	21,6	0,0	49,8	3,7	0,0
Fibrosi retroperitoneale	RJ0020	124	82,8	58,0	0,2	83,6	60,6	33,5	12,2	0,5	0,0
Narcolessia	RF0150	120	84,7	14,7	0,0	85,3	28,6	2,9	45,8	5,3	0,0
Miopatie congenite ereditarie	RFG070	118	57,4	1,0	-0,2	79,9	23,7	0,2	50,9	5,7	0,1
Sindrome di Kallmann	RC0020	118	61,0	15,5	-0,1	71,7	22,2	0,4	69,0	7,4	0,0
Paraplegia spastica ereditaria	RFG040	114	70,5	29,0	0,0	81,5	45,3	1,8	69,6	8,1	0,2
Sindrome di Steele-Richardson-Olszewski	RF0170	113	86,1	68,0	10,4	84,6	71,6	0,0	15,8	3,6	0,0
Sindrome di Poland	RN0430	109	41,4	0,0	-0,3	65,1	11,0	0,1	54,1	8,4	0,0
Atrofia ottica di Leber	RF0300	105	64,0	15,2	0,0	83,6	38,4	1,3	59,7	7,0	0,0
Malattia di Takayasu	RG0090	104	75,1	41,8	11,7	84,0	47,2	11,8	31,2	1,1	0,0
Colangite primitiva sclerosante	RI0050	100	74,9	33,0	1,9	77,8	35,0	6,2	14,5	1,6	0,0
Malattia di Wilson	RC0150	100	57,6	17,6	-0,1	65,7	23,0	0,7	62,4	5,3	0,0
Malattia di Lyme	RA0030	98	67,9	40,3	11,3	82,8	48,8	8,8	23,0	0,6	0,0
Malattia di Hirschsprung	RN0200	92	3,8	0,0	-0,3	43,8	1,6	-0,1	43,9	1,4	0,0
Sindromi da aneuploidia cromosomica	RNG080	91	24,0	0,0	-0,2	74,1	7,0	-0,3	34,8	5,3	0,0
Sindrome da X fragile	RN1330	91	35,8	0,0	-0,1	63,7	7,7	1,0	62,7	6,1	0,0
Sindrome di West	RF0140	91	23,3	0,4	-0,3	15,6	0,7	0,0	13,5	0,3	0,0
Carenza congenita di alfa1 antitripsina	RC0200	90	68,0	32,6	-0,1	74,2	45,0	0,1	33,4	0,4	0,0
Favismo	RDG010	89	76,1	10,1	-0,2	76,2	14,3	0,0	41,7	0,3	0,0
Sindrome emolitico uremica	RD0010	86	83,6	20,2	-0,3	86,1	31,2	0,2	17,5	0,1	0,0
Angioedema ereditario	RC0190	83	93,3	17,9	0,1	94,4	38,0	1,4	69,2	10,5	0,0
Malattia di Steinert	RFG090	82	74,0	33,7	2,2	75,6	45,6	1,0	44,3	5,7	0,0
Porfirie	RCG110	80	72,2	37,4	0,0	80,6	46,8	-0,1	51,5	1,7	0,0

Patologia	Codice di esenzione	n.	Età all'esordio			Età alla diagnosi			Intervallo diagnostico		
			Max	Med	Min	Max	Med	Min	Max	Med	Min
Rene con midollare a spugna	RN0250	79	67,2	29,8	0,1	76,6	49,1	9,1	29,4	10,2	0,1
Piastrinopatie ereditarie	RDG030	78	76,1	20,5	-0,3	89,8	40,7	1,3	49,2	10,9	0,1
Sindrome di Prader-Willi	RN1310	76	0,7	0,0	-0,3	50,2	0,9	0,0	43,6	0,5	0,0
Retinite pigmentosa	RFG110	73	69,7	27,3	2,5	86,4	49,8	0,0	56,2	15,8	0,0
Malattia di Darier	RN0550	73	74,0	17,6	-0,5	76,3	40,6	12,3	57,7	14,3	0,2
Distrofia corneale posteriore	RFG140	72	93,5	69,4	38,5	93,5	68,7	0,0	8,7	0,0	0,0
Osteogenesi imperfetta	RNG060	71	48,5	2,3	-0,3	85,9	30,2	0,4	81,6	20,2	0,0
Ciclite eterocromica di Fuchs	RF0230	69	51,5	28,7	11,4	85,4	41,1	19,2	95,0	5,3	0,0
Trombocitopenie primarie ereditarie	RDG040	67	70,1	30,2	0,0	73,7	41,4	0,1	50,0	3,8	0,0
Dermatite erpetiforme	RL0020	67	80,0	43,2	8,1	92,4	49,0	8,4	38,3	1,0	0,0
Microcefalia	RN0020	66	11,6	0,0	-0,1	40,2	5,1	0,0	40,2	5,2	0,0
Sindrome di Lennox Gastaut	RF0130	65	61,6	2,2	-0,1	55,6	10,5	1,0	48,1	5,6	0,0
Sindrome Melas	RN0710	63	55,4	23,4	-0,1	79,3	44,6	0,1	79,3	6,1	0,0
Sindrome di Kartagener	RN0950	63	36,3	0,0	-0,3	65,3	14,4	-0,6	65,2	10,4	0,0
Sindrome di Williams	RN1270	63	10,2	0,0	-0,1	47,2	3,3	0,1	33,2	2,1	0,2
Sindrome di Beckwith-Wiedemann	RN0820	62	30,3	0,0	-0,4	35,6	1,2	0,0	12,6	0,8	0,0
Sindrome di Goldenhar	RN0910	62	8,4	-0,1	-0,4	51,1	5,5	0,1	51,5	3,6	0,0
Epidermolisi bollosa	RN0570	60	74,9	0,0	-0,4	75,5	10,7	-0,1	62,2	4,2	0,0
Sclerosi laterale primaria	RF0110	58	80,2	59,7	15,0	81,6	62,8	23,7	10,7	2,2	0,5
Malattia di von Willebrand	RDG020	57	72,7	12,0	-0,1	81,4	24,6	1,0	71,4	3,6	0,0
Sindrome di Cogan	RF0270	56	74,3	32,3	-0,1	75,7	45,0	16,2	46,0	10,6	0,1
Poliarterite nodosa	RG0030	54	79,3	47,0	-0,5	80,0	48,7	0,0	23,0	1,3	0,1
Malattia di Fabry	RCG080	53	67,7	38,5	-0,1	79,5	44,8	-1,0	68,9	1,0	0,0
Leucodistrofie	RFG010	52	72,9	35,8	-0,1	78,9	32,9	0,3	19,4	2,2	0,1
Sindrome di Vogt-Koyanagi-Harada	RN1720	51	63,4	36,1	6,1	69,3	41,1	10,9	42,6	1,2	0,0
Albinismo	RCG040	45	5,2	0,0	-0,1	65,0	3,2	0,1	65,0	2,2	0,0
Anemia a cellule falciformi	RDG010	45	64,7	5,4	-0,1	75,3	10,3	0,0	42,2	0,1	0,0
Atresia biliare	RN0210	45	57,0	0,0	-0,4	26,5	0,2	0,0	26,4	0,2	0,0
Sindrome di Kearns-Sayre	RF0020	45	73,6	27,8	2,0	79,1	46,0	6,3	35,1	7,1	1,8
Sferocitosi ereditaria	RDG010	44	66,0	7,9	-0,4	68,5	13,4	0,0	55,0	0,8	0,0
Pseudoermafroditismi	RNG010	44	22,4	0,0	-0,4	71,4	18,4	0,0	70,9	18,8	0,0
Sindrome di Rett	RF0040	44	12,5	0,2	-0,4	30,1	4,9	0,8	30,1	4,6	0,1
Istiocitosi X	RCG150	43	78,0	36,0	0,0	80,3	38,6	0,7	10,8	0,5	0,0
Emofilia A	RDG020	42	53,8	1,5	-0,1	83,1	17,6	-0,1	83,1	0,3	0,0
Malattia del fegato policistico	RN0230	42	73,1	40,9	0,0	76,8	48,3	11,7	58,1	1,8	0,0
Sindrome di Angelman	RN1300	42	5,3	0,6	-0,1	28,9	2,5	0,9	27,5	2,2	0,0
Paralisi normokaliemiche, ipo e iperkaliemiche	RFG100	41	64,1	14,2	-0,1	75,8	24,7	0,3	60,2	7,4	0,1
Ittiosi congenita	RNG070	40	40,4	0,0	-0,4	62,6	12,0	0,0	62,0	8,6	0,0
Atresia o stenosi duodenale	RN0180	39	40,3	0,0	-0,1	42,5	0,1	0,0	7,6	0,1	0,0
Sindrome del nevo displastico	RN1650	39	40,4	23,9	0,0	66,2	37,3	18,3	46,2	8,7	0,2
Sindrome di Klippel-Trenaunay	RN1510	39	48,7	0,1	-0,1	63,7	36,1	0,3	63,2	31,3	0,0
Glicogenosi	RCG060	38	66,4	0,7	-0,1	76,1	16,7	0,0	62,1	4,3	0,0
Linfoangiomiomatosi	RB0060	38	70,3	37,5	0,0	70,3	41,5	1,0	23,6	1,1	0,0
VACTERL associazione	RN1250	38	0,5	0,0	-0,1	28,9	3,9	-0,1	28,9	1,6	0,0
Rachitismo ipofosfatemico vitamina D resistente	RC0170	37	67,1	1,8	-0,1	68,4	19,4	0,2	65,7	5,0	0,0
Sindrome da pseudo-obstruzione intestinale	RI0040	37	71,9	27,6	-0,1	78,7	36,9	0,7	58,7	5,1	0,3
Sindrome Ectrodattilia, Displasia Ectodermica labio/palatoschisi (EEC)	RN0880	37	28,9	0,0	-0,2	67,0	9,3	-0,1	67,0	8,9	0,2
Distrofia di Landouzy-Dejerine	RFG080	36	85,0	33,8	7,9	86,4	47,6	11,9	49,2	1,4	0,0
Osteodistrofia congenita non tipizzata	RNG060	36	77,8	60,3	0,0	78,2	60,3	2,5	8,1	0,1	0,0
Sindrome di George	RCG160	35	14,7	0,0	-0,5	46,9	3,4	-0,3	46,9	3,0	0,0

Patologia	Codice di esenzione	n.	Età all'esordio			Età alla diagnosi			Intervallo diagnostico		
			Max	Med	Min	Max	Med	Min	Max	Med	Min
Deficienza di ACTH	RC0010	34	62,9	28,8	-0,1	74,2	39,0	0,0	14,0	3,0	0,1
Emoglobinuria parossistica notturna	RD0020	34	80,8	44,7	16,1	84,5	50,7	26,3	24,3	0,6	0,0
Pseudoxantoma elastico	RN0630	34	77,9	29,1	3,7	80,4	44,8	8,0	40,1	5,9	0,2
Vitreoretinopatia essudativa familiare	RF0200	33	62,8	8,1	0,0	76,1	16,9	0,3	36,1	1,5	0,0
Neuropatia tomaculare	RFG060	32	62,9	36,3	3,5	64,6	42,9	13,7	60,2	1,7	0,0
Coloboma congenito del disco ottico	RN0120	31	27,7	0,0	-0,4	46,6	5,5	0,2	46,6	2,0	0,0
Epilessia mioclonica progressiva	RF0060	31	31,8	0,8	-0,1	48,2	13,7	0,8	26,2	4,7	0,0
Sindrome di von Hippel-Lindau	RN0780	31	53,1	16,4	-0,1	75,3	31,4	0,2	41,1	4,7	0,0
Deficit di proteina C	RDG020	30	63,3	0,0	-0,1	69,9	33,0	10,3	65,6	15,2	0,2
Retinoblastoma	RB0020	30	84,0	1,0	-0,1	84,0	2,5	0,2	20,3	0,2	0,0
Tumore di Wilms	RB0010	30	34,2	2,9	0,4	45,1	3,3	0,4	10,9	0,1	0,0
Degenerazioni della cornea	RFG130	29	58,5	42,7	13,9	69,7	48,3	15,9	10,5	2,5	0,0
Charge associazione	RN0850	29	12,4	0,0	-0,1	34,0	7,6	0,1	34,1	1,9	0,1
Disturbi del metabolismo intermedio degli acidi grassi e dei mitocondri	RCG070	28	71,8	2,3	-0,2	77,1	1,3	0,0	15,5	1,2	0,0
Distrofia di Duchenne	RFG080	28	43,5	3,0	-0,2	48,6	4,9	0,8	41,1	2,4	0,0
Craniosinostosi primaria	RNG040	28	0,2	0,0	-0,5	31,4	0,3	0,0	31,4	0,3	0,1
Atassia spinocerebellare autosomica dominante (SCA)	RFG040	27	68,1	43,0	5,1	80,2	49,5	25,3	54,4	4,4	0,0
Fattore V Leiden e protrombina g20210a eterozigosi combinata	RDG020	26	67,9	20,5	-0,1	74,5	37,5	11,5	60,7	7,8	0,0
Sindrome di Maffucci	RN0960	26	16,7	0,9	-0,1	53,2	7,1	0,9	39,1	4,3	0,2
Iperplasia adrenale congenita	RCG020	25	62,5	7,3	-0,4	70,2	7,4	0,0	22,8	0,8	0,0
Atresia del digiuno	RN0170	24	0,3	0,0	-0,3	10,1	0,2	-0,1	0,9	0,2	0,0
Lissencefalia	RN0050	24	10,0	-0,1	-0,1	26,9	3,1	0,1	23,2	2,2	0,1
Sindrome di Alagille	RN1350	24	28,1	0,0	-0,1	35,2	6,3	0,1	23,1	4,0	0,1
Sindrome della maschera Kabuki	RN0940	24	11,5	0,0	-0,4	21,1	8,7	0,5	21,2	7,4	0,0
Malattia di Eales	RF0210	23	52,0	48,2	44,4	79,7	57,4	30,0	5,4	3,0	0,6
Adrenoleucodistrofia	RF0120	22	41,4	8,9	-0,1	77,8	30,6	1,3	39,7	1,0	0,0
Policondrite	RM0060	22	70,8	52,7	31,1	75,2	56,3	31,6	17,1	0,7	0,1
Sindrome di Bardet-Biedl	RN1380	22	21,6	1,3	-0,1	42,6	16,9	4,1	35,1	12,9	4,2
Sindrome di Schmidt	RCG030	21	68,3	36,4	5,0	72,8	41,8	14,1	27,2	1,3	0,2
Disturbi del ciclo dell'urea	RCG050	21	30,9	0,1	-0,1	31,0	1,8	0,0	29,9	0,2	-0,1
Distrofia di Becker	RFG080	21	62,6	6,8	-0,1	68,3	15,5	1,1	63,5	3,3	0,1
Fascite eosinofila	RM0040	21	65,2	52,3	29,3	71,2	59,4	29,6	13,5	1,1	0,0
Sindrome da regressione caudale	RN0300	21	15,3	0,0	-0,1	53,3	10,3	0,0	53,3	6,5	0,0
Sindrome di Smith-Magenis	RN1210	21	67,0	0,0	-0,1	36,9	2,6	0,1	36,9	2,9	0,2
Mucopolisaccaridosi	RCG140	20	7,0	6,6	5,4	28,1	8,2	0,3	0,5	0,5	0,3
Sindrome di Russell-Silver	RN1080	20	7,3	0,0	-0,1	13,2	2,1	0,3	13,2	1,6	0,2
Porpora trombotica trombocitopenica	RGG010	19	74,8	41,9	10,8	75,0	41,9	10,8	17,0	0,0	0,0
Acondroplasia	RNG050	19	0,0	0,0	-0,3	58,0	0,3	0,0	58,0	0,3	0,0
Malattia di Leigh	RF0030	19	8,6	0,3	-0,1	43,3	4,8	0,5	34,8	3,2	1,0
Sindrome alcolica fetale	RP0040	19	4,5	0,0	-0,4	14,3	5,9	0,3	11,2	5,8	0,1
Acidemie organiche e acidosi lattiche primitive	RCG040	18	32,7	0,0	-0,1	37,8	2,0	-0,1	18,5	1,0	0,0
Iperfenilalaninemia	RCG040	18	10,9	0,0	-0,1	11,0	0,0	-0,1	0,2	0,1	0,0
Omocistinuria	RCG040	18	67,5	36,4	0,0	68,9	41,9	0,0	68,9	0,5	0,0
Artrogriposi multiple congenite	RNG020	18	11,3	0,0	-0,2	26,2	5,0	0,2	26,3	3,0	0,2
Esostosi multipla	RNG050	18	22,6	3,0	0,0	60,5	18,9	0,6	60,5	14,6	-0,7
Apnea infantile	RP0050	18	4,6	2,0	-0,1	14,6	2,2	-0,1	10,6	0,2	0,0
Diabete insipido nefrogenico	RJ0010	18	9,1	0,4	-0,1	56,7	11,4	0,4	24,2	7,1	0,0
Malattia di Hansen	RA0010	18	78,6	36,6	7,2	83,2	42,0	19,3	37,2	3,2	0,6

Patologia	Codice di esenzione	n.	Età all'esordio			Età alla diagnosi			Intervallo diagnostico		
			Max	Med	Min	Max	Med	Min	Max	Med	Min
Sindrome di Joubert	RN0040	18	30,5	0,0	-0,1	47,3	3,7	0,3	17,3	4,2	0,3
Sindrome di Klippel-Feil	RN0310	18	62,6	0,0	-0,1	67,2	24,9	3,8	60,6	11,4	0,3
Sindrome di Parry-Romberg	RN0650	18	14,4	4,3	-0,1	73,6	9,0	0,9	20,3	4,5	0,9
Sindrome di Sturge-Weber	RN0770	18	17,7	0,0	-0,1	47,6	16,8	0,8	47,0	15,7	0,1
Immunodeficienza comune variabile	RCG160	17	62,8	33,1	5,8	65,3	46,3	6,5	25,4	5,1	0,1
Distrofia corneale superficiale	RFG140	17	86,6	69,5	33,3	85,1	67,8	0,0	1,8	0,0	0,0
Sindrome di Peutz-Jeghers	RN0760	17	43,2	10,9	0,0	55,3	30,5	5,5	25,8	8,9	0,3
Atrofia multisistemica	RFG040	16	71,5	57,3	49,3	75,8	61,4	51,3	7,7	3,2	1,1
Incontinentia pigmenti	RN0510	16	4,5	-0,1	-0,4	39,1	6,5	0,1	39,2	2,0	0,1
Neutropenia ciclica	RD0040	16	49,4	28,3	-0,1	54,0	30,8	0,1	11,7	1,3	0,0
Atassia spinocerebellare sporadica idiopatica	RFG040	15	70,3	45,0	11,4	75,3	47,0	16,5	32,4	3,6	1,6
Deficit di antitrombina	RDG020	14	29,1	17,4	-0,1	47,2	22,4	17,5	32,4	10,9	0,0
Lipodistrofia totale	RC0080	14	31,3	10,0	0,0	55,9	33,1	4,3	41,4	12,1	0,9
Sindrome branchio-oto-renale	RN1140	14	31,2	0,0	-0,4	45,8	7,4	0,3	13,4	1,5	0,6
Sindrome di Sjögren-Larsson	RN1700	14	62,7	31,4	-0,1	64,8	52,8	2,5	37,9	2,9	1,1
Ceroidolipofuscinosi	RFG020	13	12,8	3,1	0,0	40,4	6,2	0,2	14,5	3,0	0,2
Atassia cerebellare ereditaria di Marie	RFG040	13	65,1	35,6	15,5	65,1	45,0	16,1	10,1	2,0	0,0
Distrofia endoteliale di Fuchs	RFG140	13	61,4	55,8	50,3	77,7	57,1	17,7	0,6	0,6	0,6
Malattia di Dercum	RC0090	13	50,3	23,1	0,0	66,4	56,6	37,8	57,7	20,5	1,7
Sindrome Merrf	RN0720	13	71,3	47,2	15,0	76,9	48,4	34,6	35,1	2,4	0,0
Fattore V Leiden omozigote	RDG020	12	38,2	7,3	-0,1	67,0	28,1	17,4	67,0	16,6	0,0
Gangliosidosi	RFG030	12	2,5	0,8	0,0	38,9	7,9	0,2	32,9	6,1	0,0
Atassia di Friedreich	RFG040	12	45,7	10,1	0,0	62,1	42,6	7,5	49,9	15,5	0,4
Malattia di Kennedy	RFG050	12	54,5	45,3	18,4	71,0	52,5	35,2	30,2	6,7	0,1
Aniridia	RN0110	12	0,1	-0,1	-0,4	68,5	23,0	0,1	68,5	11,8	0,5
Deficit di beta ossidazione	RCG070	11	63,2	22,8	0,0	66,9	23,3	0,0	4,8	0,3	0,0
Distrofia dei coni	RFG110	11	41,9	14,0	1,0	50,2	25,9	6,3	27,1	5,4	0,0
Malattia di Stargardt	RFG110	11	40,2	26,6	9,2	65,1	44,5	11,1	27,8	23,2	1,0
Discondrosteosi	RNG060	11	13,3	4,1	-0,1	56,4	21,9	6,1	56,5	26,6	1,8
Gastroschisi	RN0320	11	0,0	0,0	-0,1	2,3	0,1	0,0	0,4	0,2	0,0
Sindrome cardio-facio-cutanea	RN1150	11	0,0	0,0	-0,3	21,0	4,2	0,4	8,3	2,4	0,5
Sindrome di Budd-Chiari	RG0110	11	60,1	32,9	16,3	60,4	32,6	16,3	3,1	0,2	0,0
Sindrome di Cornelia de Lange	RN1410	11	0,0	0,0	-0,1	14,1	6,1	0,2	14,1	2,5	0,3
Sindrome di Rubinstein-Taybi	RN1620	11	1,0	0,0	-0,1	43,9	9,2	1,2	43,9	8,4	1,1
Emofilia B	RDG020	10	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Miopatia central core	RFG070	10	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Ittiosi x-linked	RNG070	10	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Sindrome di de Morsier	RN0860	10	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Displasia spondiloepifisaria congenita	RN1450	10	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Emeralopia congenita	RF0250	10	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Iposfosfatasi	RC0160	10	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Sindrome di Pallister-Killian	RN1590	10	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Sindrome di Stickler	RN1220	10	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Sindrome di Wolf-Hirschhorn	RN0700	10	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Sindrome di Conn	RCG010	9	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Deficit di Glut1	RCG060	9	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Ipertrigliceridemia familiare	RCG070	9	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi	RDG010	9	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Distrofia muscolare oculo-gastro-intestinale	RFG080	9	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Sindrome di Pierre Robin	RNG040	9	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Ipercheratosi epidermolitica	RN0600	9	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Sindrome di Eaton-Lambert	RF0190	9	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Sindrome di Holt-Oram	RN0930	9	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Patologia	Codice di esenzione	n.	Età all'esordio			Età alla diagnosi			Intervallo diagnostico		
			Max	Med	Min	Max	Med	Min	Max	Med	Min
Sindrome di Ivemark	RN0740	9	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Sindrome di Moebius	RN0990	9	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Sindrome di Wolfram	RN1290	9	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Sindrome di Bartter	RCG010	8	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Cistinuria	RCG040	8	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Malattia di Werdnig-Hoffman	RFG050	8	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Distrofie ereditarie della corioide	RFG120	8	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Displasia fibrosa	RNG060	8	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Fibrosi epatica congenita	RP0070	8	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Malattia granulomatosa cronica	RD0050	8	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Sindrome di goodpasture	RG0060	8	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Sindrome Leopard	RN1530	8	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Porfiria cutanea tarda	RCG110	7	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Agammaglobulinemia	RCG160	7	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Deficit di fattore VII	RDG020	7	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Degenerazione spinocerebellare di Holmes	RFG040	7	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Acrocefalosindattilia	RNG030	7	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Sindrome di Crigler-Najjar	RC0180	7	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Cute marmorea teleangectasica congenita	RN0540	7	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Malattia del Cri Du Chat	RN0670	7	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Malattia di Caroli	RN0220	7	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Sindrome del nevo epidermale	RN1660	7	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Sindrome di Adams-Oliver	RN0340	7	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Sindrome di Isaacs	RN1490	7	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Sindrome di Reifenstein	RC0030	7	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Sindrome iperferritinemia-cataratta congenita	RCG100	6	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Anemia di Fanconi	RDG010	6	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Distrofia muscolare dei cingoli	RFG080	6	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Malattia di Thomsen	RFG090	6	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Anomalia di Morning Glory	RN0130	6	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Focomelia	RN0260	6	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Sindrome Poems	RN1610	6	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Sindrome di Alstrom	RN1370	6	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Sindrome di Melkersson-Rosenthal	RF0160	6	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Metilmalonico acidemia con omocistinuria	RCG040	5	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Mucopolipidosi	RCG090	5	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Disordini del metabolismo delle purine e delle pirimidine	RCG120	5	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Mucopolisaccaridosi tipo 4	RCG140	5	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Miopatia centronucleare	RFG070	5	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Amaurosi congenita di Leber	RFG110	5	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Distrofia vitelliforme di Best	RFG110	5	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Ittiosi lamellare recessiva	RNG070	5	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Acrodiosiosi	RN0280	5	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Eritrocheratoderma variabile	RN0590	5	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Malattia di Whipple	RA0020	5	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Sindrome di Aarskog	RN0790	5	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Xeroderma pigmentoso	RN0520	5	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Alcaptonuria	RCG040	4	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Iperfenilalaninemia non PKU (benigna)	RCG040	4	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Ipbetalipoproteinemia familiare	RCG070	4	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Malattia di Gaucher	RCG080	4	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Patologia	Codice di esenzione	n.	Età all'esordio			Età alla diagnosi			Intervallo diagnostico		
			Max	Med	Min	Max	Med	Min	Max	Med	Min
Malattia di Niemann Pick	RCG080	4	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Emocromatosi ered. non det.	RCG100	4	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Protrombina g20210a omozigote	RDG020	4	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Piastrinopatia da difetto di secrezione	RDG030	4	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Malattia di Alexander	RFG010	4	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Malattia di Pelizaeus-Merzbacher	RFG010	4	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Atassia periodica	RFG040	4	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Miopia nemalinica	RFG070	4	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Sindrome di Usher	RFG110	4	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Disostosi cleidocranica	RNG040	4	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Sindrome di Mccune-Albright	RNG060	4	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Ermafroditismo vero	RN0240	4	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Ipoplasia focale dermica	RN0610	4	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Linfangectasia intestinale	RI0080	4	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Oloprosencefalia	RN0060	4	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Sindrome di Coffin-Siris	RN0360	4	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Sindrome di Freeman-Sheldon	RN0890	4	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Sindrome di Pfeiffer	RN1040	4	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Sindrome Proteo	RN1170	4	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Sindrome unghia-rotula	RN1190	4	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Deficit di arginino-succinattolasi (ASL)	RCG050	3	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Deficit di carnitin-palmitoil-transferasi	RCG070	3	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Talassemia intermedia	RDG010	3	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Sindrome di Aicardi-Goutieres	RFG010	3	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Leucodistrofia ipomielinizzante con atrofia dei gangli della base e del cervelletto (h1d6)	RFG010	3	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Malattia di Krabbe	RFG010	3	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Sindrome di Marinesco-Sjogren	RFG040	3	X	X	X	X	X	X	X	X	X
SMA tipo 2	RFG050	3	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Miopia congenita da disproporzione delle fibre muscolari	RFG070	3	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Sindrome miastenica congenita	RFG070	3	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Distrofia di Erb	RFG080	3	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Distrofia muscolare congenita	RFG080	3	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Distrofia muscolare oculofaringea	RFG080	3	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Malattia di Von Eulenburg	RFG090	3	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Degenerazione marginale	RFG130	3	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Ipocondroplasia	RNG050	3	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Anomalia di Axenfeld- Rieger	RN0090	3	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Displasia oculo-digito-dentale	RN1440	3	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Fascite diffusa	RM0050	3	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Sindrome di Greig, cefalopolisindattilia	RN0390	3	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Malattia di Norrie	RN1580	3	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Neuroacantocitosi	RN1570	3	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Sindrome di Cockayne	RN1400	3	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Sindrome di Landau-Kleffner	RN1520	3	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Sindrome di Nager	RN1000	3	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Sindrome di Smith-Lemli-Opitz, tipo 1	RN1200	3	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Sindrome di Zellweger	RN1760	3	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Sindrome trico-rino-falangea	RN1180	3	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Patologia	Codice di esenzione	n.	Età all'esordio			Età alla diagnosi			Intervallo diagnostico		
			Max	Med	Min	Max	Med	Min	Max	Med	Min
Cistinosi	RCG040	2	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Malattia delle urine a scioppo di acero	RCG040	2	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Fruttosemia	RCG060	2	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Intolleranza ereditaria al fruttosio	RCG060	2	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Deficit familiare di lipasi lipoproteica	RCG070	2	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Emocromatosi ereditaria tipo 2a	RCG100	2	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Coproporfiria ereditaria	RCG110	2	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Mucopolisaccaridosi tipo 2	RCG140	2	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Iper-ige sindrome	RCG160	2	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Anemia diseritropoietica congenita	RDG010	2	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Talassemia major	RDG010	2	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Ipfibrinogenemia	RDG020	2	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Sindrome di Bernard Soulier	RDG030	2	X	X	X	X	X	X	X	X	X
CACH (childhood ataxia with central nervous system hypomyelination)	RFG010	2	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Leucodistrofia ipomielinizzante di tipo 2 (HLD2)	RFG010	2	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Leucodistrofia metacromatica	RFG010	2	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Atassia spastica di Charlevoix-Saguenay	RFG040	2	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Atassia teleangectasica	RFG040	2	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Amiotrofia monomelica (malattia di Hirayama)	RFG050	2	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Malattia di Kugelberg-Welander	RFG050	2	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Malattia di Refsum	RFG060	2	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Distrofia miotonica tipo 2 (miopatia miotonica prossimale)	RFG090	2	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Degenerazione nodulare	RFG130	2	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Malattia di Crouzon	RNG040	2	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Condrodistrofia congenita non tipizzata	RNG050	2	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Kniest displasia	RNG050	2	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Displasia craniometafisaria	RNG060	2	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Osteopetrosi	RNG060	2	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Anomalia di Peter	RN0100	2	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Atrofia essenziale dell'iride	RF0240	2	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Blue rubber bleb nevus	RN0150	2	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Deformità di Sprengel	RN0270	2	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Discheratosi congenita	RN0560	2	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Gastrite ipertrofica gigante	RI0020	2	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Ipomelanosi di Ito	RN1480	2	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Sindrome KID	RN1500	2	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Malattia di Alpers	RF0010	2	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Persistenza della membrana pupillare	RN0140	2	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Sindrome Short	RN0730	2	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Sindrome branchio-oculo-facciale	RN1130	2	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Sindrome di Gardner	RB0040	2	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Sindrome di Jackson-Weiss	RN0400	2	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Sindrome di Marshall-Smith	RN1550	2	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Sindrome di Opitz	RN1020	2	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Sindrome di Seckel	RN1100	2	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Patologia	Codice di esenzione	n.	Età all'esordio			Età alla diagnosi			Intervallo diagnostico		
			Max	Med	Min	Max	Med	Min	Max	Med	Min
Sindrome di Townes-Brocks	RN1240	2	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Sindrome di Werner	RC0060	2	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Sindrome trombocitopenica con assenza di radio	RN1690	2	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Aciduria glutarica	RCG040	1	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Deficit biosintesi cofattore bipterina	RCG040	1	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Iperglicinemia non chetotica	RCG040	1	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Propionico acidemia	RCG040	1	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Tirosinemia	RCG040	1	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Citrullinemia	RCG050	1	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Disordine congenito della glicosilazione	RCG060	1	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Glicogenosi per deficit di fosforilasi chinasi	RCG060	1	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Malattia da corpi poliglucosani	RCG060	1	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Deficit di carnitina muscolare	RCG070	1	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Ipercolesterolemia familiare omozigote	RCG070	1	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Ipercolesterolemia familiare omozigote tipo IIA	RCG070	1	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Malattia di Tangier	RCG070	1	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Xantomatosi cerebrotendinea	RCG070	1	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Mucopolidiosi tipo 2	RCG090	1	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Irida (iron refractory iron deficiency anemia)	RCG100	1	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Mucopolisaccaridosi tipo 1	RCG140	1	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Mucopolisaccaridosi tipo 3	RCG140	1	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Difetto idiopatico di CD4	RCG160	1	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Displasia ectodermica ipoidrotica con immunodeficienza	RCG160	1	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Anemia di Blackfan-Diamond	RDG010	1	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Disfibrinogenemia	RDG020	1	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Deficit di fattore V	RDG020	1	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Deficit di fattore XIII	RDG020	1	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Tromboastenia di Glanzmann	RDG030	1	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Leucoencefalopatia megaencefalica con cisti subcorticali	RFG010	1	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Sindrome atassia-aprassia oculomotoria	RFG040	1	X	X	X	X	X	X	X	X	X
SMA tipo 4	RFG050	1	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Malattia di Dejerine Sottas	RFG060	1	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Neuropatia congenita ipomielinizzante	RFG060	1	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Neuropatia sensoriale ereditaria	RFG060	1	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Miopatia minicore/multi-minicore	RFG070	1	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Miopatia miofibrillare (desmin storage)	RFG070	1	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Distrofia muscolare distale	RFG080	1	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Miotonia congenita tipo 2 (malattia di Becker)	RFG090	1	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Distrofia ialina della retina	RFG110	1	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Distrofia vitreo retinica	RFG110	1	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Retinite puntata albescens	RFG110	1	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Degenerazione corneale marginale	RFG130	1	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Patologia	Codice di esenzione	n.	Età all'esordio			Età alla diagnosi			Intervallo diagnostico		
			Max	Med	Min	Max	Med	Min	Max	Med	Min
Cornea guttata	RFG140	1	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Distrofia corneale granulare	RFG140	1	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Distrofia corneale stromale	RFG140	1	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Distrofia di Cogan	RFG140	1	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Distrofie stromali della cornea	RFG140	1	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Sindrome di Apert	RNG030	1	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Sindrome cranio-fronto-nasale	RNG040	1	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Displasia fronto-facio-nasale	RNG040	1	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Displasia epifisaria emimelica	RNG050	1	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Sindrome camptomelica	RNG050	1	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Malattia di Fairbank	RNG060	1	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Nanismo osteodisplastico microcefalico	RNG060	1	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Sindrome di Ellis-Van Creveld	RNG060	1	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Ittiosi cheratinopatica	RNG070	1	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Ittiosi congenita autosomica recessiva	RNG070	1	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Sindrome di Netherton	RNG070	1	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Aceruloplasminemia congenita	RC0120	1	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Agenesia cerebellare	RN0030	1	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Atrofia dentata rubropallidoluysiana	RF0050	1	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Camptodattilia familiare	RN0290	1	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Cheratosi follicolare acuminata	RN0530	1	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Cutis laxa	RN0500	1	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Deficienza congenita di zinco	RC0070	1	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Disautonomia familiare	RN0080	1	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Eritrocheratoderma simmetrica progressiva	RN0580	1	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Eritrocheratolisi hiemalis	RL0010	1	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Leprecaunismo	RC0050	1	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Malattia di Farber	RC0100	1	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Mioclono essenziale ereditario	RF0070	1	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Sindrome di Denys-Drash	RN1430	1	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Sindrome di Dyggve-Melchior-Clausen (DMC)	RN0370	1	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Sindrome di Fraser	RN1460	1	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Sindrome di Hay-Wells	RN1470	1	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Sindrome di Hermansky-Pudlak	RN0920	1	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Sindrome di Jarcho-Levin	RN0410	1	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Sindrome di Pearson	RN1600	1	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Sindrome di Robinow	RN1070	1	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Sindrome di Simpson-Golabi-Behmel	RN1120	1	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Sindrome di Weaver	RN0490	1	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Sindrome di Rieger	RN1050	1	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Sindrome trisma-pseudocamptodattilia	RN0480	1	X	X	X	X	X	X	X	X	X

*Serie Rapporti ISTISAN  
numero di luglio 2020, 4° Suppl.*

*Stampato in proprio  
Servizio Comunicazione Scientifica – Istituto Superiore di Sanità*

*Roma, luglio 2020*