



# RAPPORTI ISTISAN 17|8

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

## **Il Registro Nazionale Malattie Rare nel contesto nazionale e internazionale**

### **3° Rapporto (dati al 31 dicembre 2014)**

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



EPIDEMIOLOGIA  
E SANITÀ PUBBLICA



**ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ**

**Il Registro Nazionale Malattie Rare  
nel contesto nazionale e internazionale**

**3° Rapporto  
(dati al 31 dicembre 2014)**

Domenica Taruscio, Adele Rocchetti, Paola Torreri,  
Gianluca Ferrari, Yllka Kodra, Paolo Salerno, Luciano Vittozzi

*Centro Nazionale Malattie Rare*

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

**Rapporti ISTISAN  
17/8**

Istituto Superiore di Sanità

**Il Registro Nazionale Malattie Rare nel contesto nazionale e internazionale. 3° Rapporto (dati al 31 dicembre 2014).**

Domenica Taruscio, Adele Rocchetti, Paola Torreri, Gianluca Ferrari, Yllka Kodra, Paolo Salerno, Luciano Vittozzi  
2017, iv, 111 p. Rapporti ISTISAN 17/8

Questo rapporto si basa sull'elaborazione dei dati raccolti nel Registro Nazionale Malattie Rare (RNMR) e affronta alcuni aspetti cui è finalizzato, in particolare: una prima valutazione della qualità dei dati; una descrizione delle attività e delle principali caratteristiche dei Presidi della rete; una stima della prevalenza alla nascita e dell'incidenza delle patologie osservate dall'RNMR.

*Parole chiave:* Registro; Malattie rare; Sorveglianza

Istituto Superiore di Sanità

**The Italian Registry for Rare Diseases in the national and international context. 3rd Report (data as December 31<sup>st</sup>, 2014).**

Domenica Taruscio, Adele Rocchetti, Paola Torreri, Gianluca Ferrari, Yllka Kodra, Paolo Salerno, Luciano Vittozzi  
2017, iv, 111 p. Rapporti ISTISAN 17/8 (in Italian)

This document is based on processing of data collected in the National Registry of Rare Diseases (*Registro Nazionale Malattie Rare*, RNMR) and it reports some aspects which it is finalized, in particular: an initial assessment of data quality; a description of the activities and the main features of the network units; an estimate of the birth prevalence and incidence of disease observed by RNMR.

*Key words:* Registry; Rare diseases; Surveillance

Si ringraziano, per i loro suggerimenti: Silvia Arcà, Maria Elena Congiu (Direzione generale della programmazione sanitaria, dei livelli essenziali di assistenza e dei principi etici di sistema, Ministero della Salute); e Pietro Carbone (Centro Nazionale Malattie Rare, Istituto Superiore di Sanità).

Per informazioni su questo documento scrivere a: [domenica.taruscio@iss.it](mailto:domenica.taruscio@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, Rocchetti A, Torreri 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).

---

Legale rappresentante dell'Istituto Superiore di Sanità: *Gualtiero Ricciardi*

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: *Paola De Castro* e *Sandra Salinetti*

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:

|                          |   |
|--------------------------|---|
| Giuliano LOMBARDI        | <i>Registro Regionale dell'Abruzzo</i>                            |
| Giandomenico PALKA       | <i>Registro Regionale dell'Abruzzo</i>                            |
| Giulia MOTOLA            | <i>Registro Regionale della Basilicata</i>                        |
| Gerardina SORRENTINO     | <i>Registro Regionale della Basilicata</i>                        |
| Rosalba BARONE           | <i>Registro Regionale della Calabria</i>                          |
| Generoso ANDRIA          | <i>Registro Regionale della Campania</i>                          |
| Roberto della Casa       | <i>Registro Regionale della Campania</i>                          |
| Simona FECAROTTA         | <i>Registro Regionale della Campania</i>                          |
| Iris SCALA               | <i>Registro Regionale della Campania</i>                          |
| Maria VIZIOLI            | <i>Registro Regionale dell'Emilia-Romagna</i>                     |
| Matteo VOLTA             | <i>Registro Regionale dell'Emilia-Romagna</i>                     |
| Bruno BEMBI              | <i>Registro Regionale del Friuli Venezia Giulia</i>               |
| Laura DEROMA             | <i>Registro Regionale del Friuli Venezia Giulia</i>               |
| Domenico DI LALLO        | <i>Registro Regionale del Lazio</i>                               |
| Esmeralda CASTRONUOVO    | <i>Registro Regionale del Lazio</i>                               |
| Marco PIGNOCCO           | <i>Registro Regionale del Lazio</i>                               |
| Mirella ROSSI            | <i>Registro Regionale della Liguria</i>                           |
| Laura BOTTANELLI         | <i>Registro Regionale della Lombardia</i>                         |
| Erica DAINA              | <i>Registro Regionale della Lombardia</i>                         |
| Sara GAMBA               | <i>Registro Regionale della Lombardia</i>                         |
| Orazio GABRIELLI         | <i>Registro Regionale delle Marche</i>                            |
| Maria Lucia DI NUNZIO    | <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> |
| Antonello ANTONELLI      | <i>Registro Regionale della Sardegna</i>                          |
| Paolo MOI                | <i>Registro Regionale della Sardegna</i>                          |
| Maria Antonietta PALMAS  | <i>Registro Regionale della Sardegna</i>                          |
| Rosanna PORCU            | <i>Registro Regionale della Sardegna</i>                          |
| Lucia BORSELLINO         | <i>Registro Regionale della Sicilia</i>                           |
| Salvatore SCONDOTTO      | <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>                           |
| 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>Introduzione</b> .....  | 1  |
| <b>Malattie rare: attività internazionali e nazionali</b> .....                    | 3  |
| Iniziative internazionali di rilievo.....  | 3  |
| Reti europee di riferimento.....   | 3  |
| RD-Connect.....  | 4  |
| EPIRARE .....  | 4  |
| PARENT .....   | 5  |
| BRIDGE-Health .....  | 5  |
| Piattaforma europea per la registrazione dei pazienti di malattie rare .....       | 6  |
| Registri nazionali in diversi Paesi europei.....                                   | 6  |
| Situazione in Italia e aggiornamento del contesto normativo italiano .....         | 7  |
| Piano Nazionale delle Malattie Rare (2013-2016) .....                              | 9  |
| Decreto ministeriale e proposta di legge sullo screening neonatale esteso.....     | 11 |
| <b>Controllo ed elaborazione dei dati dell’RNMR</b> .....                          | 13 |
| Obiettivi, procedimento e limitazioni dei controlli.....                           | 14 |
| Criteri di controllo dei dati .....  | 15 |
| Analisi e gestione dei record duplicati.....                                       | 18 |
| Calcolo della prevalenza alla nascita e dell’incidenza delle MR.....               | 19 |
| <b>Dati raccolti dall’RNMR</b> .....   | 22 |
| Descrizione generale .....   | 22 |
| Valori mancanti, inaccurati o incongruenti .....                                   | 24 |
| Validità interna del database.....   | 28 |
| Andamenti temporali delle segnalazioni per Regione di residenza del paziente ..... | 28 |
| Segnalazioni corredate di data di diagnosi .....                                   | 29 |
| Segnalazioni corredate di data di certificazione .....                             | 31 |
| Pratiche di segnalazione delle patologie relative a codici di gruppo .....         | 33 |
| Conclusioni.....   | 34 |
| <b>Analisi delle segnalazioni pervenute all’RNMR</b> .....                         | 36 |
| Presidi, segnalazioni e contributo complessivo delle Regioni.....                  | 36 |
| Codici segnalati e contributo dei Presidi di invio .....                           | 40 |
| Migrazione sanitaria interregionale .....  | 43 |
| Conclusioni.....   | 45 |
| <b>Epidemiologia delle malattie rare monitorate dall’RNMR in Italia</b> .....      | 51 |
| Età all’esordio.....   | 51 |
| Distribuzione fra i sessi .....  | 51 |
| Prevalenza alla nascita e incidenza nella popolazione generale .....               | 52 |
| <b>Conclusioni generali</b> .....  | 55 |
| <b>Bibliografia</b> .....  | 57 |

|   |     |
|---|-----|
| <b>Appendice A</b>  |     |
| Variabili richieste per la raccolta dati dell’RNMR (versione 29/4/2015).....  | 59  |
| <b>Appendice B</b>  |     |
| Regolamento per il trattamento dei dati personali e sensibili dell’RNMR ..... | 63  |
| <b>Appendice C</b>  |     |
| MR attribuite ai Gruppi ERN .....   | 69  |
| <b>Appendice D</b>  |     |
| Analisi descrittive per patologie e presidi di segnalazione .....             | 77  |
| <b>Glossario</b> .....  | 111 |

## INTRODUZIONE

Il Registro Nazionale Malattie Rare (RNMR), istituito con l'articolo 3 del Decreto Ministeriale n. 279 del 18 maggio 2001 (1), è, insieme ai Presidi delle reti regionali Malattie Rare (MR) e ai Registri Regionali/interregionali (RR), uno dei nodi principali della Rete nazionale delle Malattie Rare. Esso rappresenta uno strumento scientifico-istituzionale con importanti potenzialità, in grado di fornire informazioni utili alla programmazione sanitaria, sorveglianza epidemiologica e al miglioramento della governance della Rete, sia a livello nazionale che a livello regionale. L'RNMR è istituito presso l'Istituto Superiore di Sanità (ISS), nello specifico presso il Centro Nazionale Malattie Rare, in attuazione dell'articolo 3 del DM 279/2001. Gli RR, alimentati dai Presidi accreditati, inviano i dati all'RNMR secondo il set di dati condiviso definito dall'Accordo Stato Regioni 10 maggio 2007. Tutte le Regioni, con tempi e modalità diverse, hanno individuato formalmente i Presidi accreditati costituenti la Rete nazionale ed hanno istituito gli RR. Il Piemonte e la Valle d'Aosta hanno costituito un Registro interregionale. Varie Regioni (Veneto, Emilia-Romagna, Liguria, Umbria, Puglia, Campania e Sardegna) e le due Province Autonome (PA) di Trento e di Bolzano utilizzano lo stesso sistema informatico di registrazione e trasmissione dei dati dei pazienti con MR strutturato per svolgere compiti di supporto alle attività assistenziali e per coordinare la presa in carico dei pazienti.

Il presente rapporto è stato predisposto e messo a disposizione in esecuzione dell'Accordo tra Stato, Regioni e PA di Trento e Bolzano del 10 maggio 2007. Il rapporto è basato sui dati raccolti dal 2001 al 31 dicembre 2014. I risultati presentati forniscono alcune informazioni importanti, ancorché di carattere generale, sul funzionamento del flusso informativo che fa capo all'RNMR, sull'operatività della rete nazionale delle MR e sulla diffusione delle MR in Italia.

Obiettivo principale di questo rapporto è la produzione di una base di evidenze utili ai responsabili della programmazione nazionale e regionale attraverso l'elaborazione di informazioni comparabili tra le diverse Regioni. La valutazione dell'organizzazione regionale riguardante le MR non rientra negli scopi del Registro Nazionale, né di questo rapporto. Pertanto i risultati qui descritti, che sono basati su elaborazioni statistiche di un *set* minimo di dati puramente quantitativi e comprendente solo una minima parte dei criteri previsti per la valutazione dei Presidi, non rappresentano, né possono rappresentare, una valutazione della qualità dell'assistenza erogata. Allo stesso tempo si intende contribuire a soddisfare il bisogno di informazione dei pazienti e fornire ai cittadini una descrizione generale della Rete nazionale delle MR in Italia.

Gli sviluppi comunitari e internazionali nel settore delle MR richiedono che i registri di MR si configurino sempre più come sistemi aperti, capaci cioè di scambiare informazioni con gli altri sistemi di registrazione, sia nazionali che europei e internazionali: flussi istituzionali del Nuovo Sistema Informativo italiano, flussi di farmacovigilanza, altri registri di patologia, e la futura piattaforma europea dei registri di MR. Questa caratteristica rappresenta un requisito indispensabile sia ai fini della ricerca epidemiologica su tali patologie che ai fini della ricerca clinica che si sta attuando sempre più attraverso collaborazioni e iniziative di portata europea e globale, alcune delle quali (le reti europee di riferimento: *European Reference Networks*, ERN) formalmente costituite e regolate dalla normativa comunitaria. Il flusso informativo istituito dal DM 279/2001 è probabilmente l'unico al mondo a raccogliere, attraverso l'attività coordinata di più registri (i Registri Regionali), informazioni sistematiche su pazienti di MR in una popolazione di così vaste dimensioni (circa 60 milioni di abitanti). Le informazioni epidemiologiche che possono essere ottenute da tale base di dati possono contribuire

significativamente al miglioramento delle conoscenze sulle MR. Pertanto in questo rapporto vengono presentate anche delle elaborazioni sull'incidenza delle MR in Italia.

Con questo rapporto si intende avviare lo sviluppo di uno strumento informativo utile sia per la programmazione che per 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. Certamente è ancora necessario individuare ulteriori e più adeguate evidenze per perseguire pienamente questi obiettivi. Si spera comunque che questo Rapporto possa fornire una iniziale base di evidenze e di spunti per definire, anche con il contributo delle autorità e istituzioni sanitarie nazionali e regionali e tutti i componenti della Rete Nazionale delle MR, più dettagliate e sofisticate elaborazioni.

## MALATTIE RARE: ATTIVITÀ INTERNAZIONALI E NAZIONALI

### Iniziative internazionali di rilievo

#### Reti europee di riferimento

La Direttiva europea n. 24 del 9 marzo 2011 (Direttiva 2011/24/UE) (2) sui diritti dei pazienti relativi all'assistenza sanitaria transfrontaliera ha sancito il diritto dei pazienti di scegliere liberamente il prestatore di assistenza sanitaria e ha chiarito le regole in materia di assistenza medica in un altro Paese dell'Unione Europea (UE) e le condizioni da rispettare per ottenere un rimborso. La Direttiva introduce norme volte a garantire che i pazienti usufruiscano di un'assistenza sanitaria sicura e di qualità, a tutelare i diritti dei pazienti in qualunque Stato membro si rechino, ad assicurare che i pazienti ricevano tutte le informazioni necessarie per esercitare i propri diritti, a costituire un sistema efficiente di cooperazione tra i differenti sistemi sanitari degli Stati membri facilitando forme di cooperazione e di mutua assistenza fra Paesi.

La Direttiva 2011/24/UE prevede anche la costituzione delle reti europee di riferimento (ERN).

Le ERN sono costituite da reti di prestatori di assistenza sanitaria, con caratteristiche di eccellenza clinica e scientifica. Obiettivo primario delle ERN è di condividere le migliori conoscenze scientifiche e cliniche fra gli operatori sanitari e i centri di competenza dei diversi Paesi. Pertanto, scopo delle reti di riferimento è di applicare criteri comuni per prendere in carico le persone con MR che richiedono cure specializzate; fungere da centri di ricerca e competenza per il trattamento di pazienti di altri Paesi e assicurare la disponibilità di strutture di cura se necessario. I Paesi dell'UE avevano avuto tempo fino al 25 ottobre 2013 per recepire la direttiva nella legislazione nazionale (3,4).

Successivamente, la Commissione Europea ha promulgato due disposizioni attuative<sup>3,4</sup> con l'individuazione degli obiettivi che le ERN devono perseguire e dei criteri per l'identificazione dei centri che ne possono far parte e per la valutazione delle reti di riferimento europee e dei loro membri e sulle modalità per agevolare lo scambio di informazioni e competenze in relazione all'istituzione e alla valutazione di tali reti. La pubblicazione delle disposizioni attuative ha dato una forte accelerazione alla costituzione delle ERN.

Tuttavia, la discussione sui criteri che i membri delle ERN devono soddisfare è stata avviata dal Comitato europeo di esperti sulle MR (*European Committee of Experts on Rare Diseases, EUCERD*), che nel 2013 ha elaborato alcune Raccomandazioni che si concentrano sulle peculiarità delle MR e dei criteri per la definizione e la valutazione delle reti europee di riferimento per le MR, nonché sullo scambio e la diffusione delle informazioni (5).

Inoltre, la Raccomandazione del Consiglio dell'UE su un'azione nel settore delle MR (8 giugno 2009) incoraggia gli Stati membri dell'UE a promuovere la collaborazione tra i servizi sanitari di Paesi diversi e la partecipazione dei centri di *expertise* nelle reti europee di riferimento.

Infine, nel giugno 2015 il *Commission Expert Group on Rare Diseases (CEGRD)* (6) ha identificato 21 aree tematiche di patologie rare alla base delle ERN. Pertanto ciascuna ERN potrà essere dedicata a un gruppo ampio di MR (indicato come Gruppo ERN) che spesso sottendono bisogni assistenziali diversi e riguardano aspetti diagnostici e di trattamento differenziati.

Nel nostro Paese, nel marzo 2014, il Ministro della Salute ha pubblicato il Decreto legislativo che istituisce l'Organismo Nazionale di Coordinamento e Monitoraggio per lo sviluppo delle Reti di riferimento europee. L'organismo nazionale, in armonia con quelli già esistenti a livello comunitario, suggerisce regole, modelli e indicatori di riferimento orientati alla valorizzazione delle eccellenze nelle strutture sanitarie nazionali per la partecipazione alle ERN.

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 reti europee di riferimento per le MR.

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

## **RD-Connect**

Il progresso della biomedicina richiede la combinazione e l'integrazione di dati di genomica, trascrittomica, proteomica e metabolomica con informazioni fenotipiche dettagliate (fenomica), provenienti da diversi centri e progetti a livello globale e la disponibilità di un numero di pazienti sufficienti a condurre studi con potenza statistica sufficiente. I registri di pazienti, le biobanche e i database di bioinformatica sono tutti strumenti necessari a costituire infrastrutture per la ricerca "omics", traslazionale e clinica. Tuttavia, allo stato attuale continuano a moltiplicarsi gli sforzi individuali dedicati a singole malattie o gruppi di malattie, e gli stessi sforzi restano in buona parte isolati con scarsa interoperabilità e quasi nessun collegamento sistematico di informazioni cliniche con informazioni di tipo genetico, di disponibilità di biomateriali o insiemi di dati raccolti nei trial clinici, e questo limita le possibilità di ricerca diagnostica e lo sviluppo di terapie personalizzate per le persone con MR.

Per questo, la Commissione europea ha finanziato il progetto RD-Connect (<http://rd-connect.eu>), che mira a realizzare una piattaforma integrata che collega i dati dei pazienti contenuti nei registri di patologia e nelle biobanche con le informazioni cliniche e fenotipiche. Rd-Connect opera nell'ambito dell'*International Rare Diseases Research Consortium* (IRDiC) e nel rispetto delle sue linee guida. Una volta completata, la piattaforma permetterà quindi di collegare i dati di -omica con le informazioni cliniche salienti, caratterizzanti il fenotipo del paziente. Saranno resi disponibili una serie di strumenti per l'analisi bioinformatica dei dati e la loro standardizzazione. Inoltre, un aspetto rilevante del progetto è lo sviluppo di tecniche e modalità di registrazione dei pazienti, inclusa l'individuazione di un codice identificativo univoco (nel rispetto della normativa sulla privacy vigente nei vari Paesi), finalizzate alla raccolta e razionalizzazione delle informazioni fenotipiche e allo studio di altri aspetti necessari alla costituzione di database condivisi e affidabili a livello internazionale a supporto della ricerca.

## **EPIRARE**

I registri di pazienti costituiscono strumenti essenziali per accrescere la conoscenza scientifica sulle MR, sostenere la ricerca clinica ed epidemiologica, la sorveglianza post-marketing e la valutazione di efficacia dei farmaci orfani e dei trattamenti utilizzati *off-label*. Inoltre, i registri possono essere determinanti nel supporto alla programmazione dei servizi sanitari e sociali, svolgendo così una funzione di grande importanza per i pazienti e le loro

famiglie. I registri multicentrici e anche internazionali sono particolarmente utili nel caso della MR perché per molte di esse il numero di pazienti conosciuti e seguiti da un solo centro, e perfino da un solo Paese, potrebbe essere insufficiente per ottenere risultati statisticamente validi e generalizzabili. Quindi, i registri di pazienti sono strumenti importanti che possono contribuire a migliorare la qualità delle cure, la qualità della vita e la sopravvivenza dei pazienti. I responsabili della ricerca scientifica e della programmazione sanitaria a livello europeo hanno riconosciuto l'importanza dei registri di pazienti.

Per questo motivo il CNMR-ISS ha presentato una proposta di progetto, "Building consensus and synergies for the EU registration of rare disease patients: EPIRARE (*European Platform for Rare Disease Registries*, [www.epirare.eu](http://www.epirare.eu)), che è stata approvata e finanziata dalla Commissione Europea (Direzione Generale Salute e Protezione del Consumatore) per il periodo 2011-2014, che mirava a studiare la fattibilità di una piattaforma per la registrazione europea e internazionale dei pazienti di MR, che potesse soddisfare i bisogni, in termini di informazioni e servizi, di diverse categorie di portatori di interessi. Il progetto, concluso nel 2014, ha svolto una estesa attività di consultazione e raccolta di dati fattuali dalle varie categorie di portatori di interesse nella registrazione di pazienti di MR (autorità sanitarie, pazienti, clinici, ricercatori e industria farmaceutica) sulle necessità dei registri e sulle aspettative riposte in una piattaforma a supporto della registrazione europea di pazienti di MR. Da questa base informativa è stata prodotta una serie di articoli scientifici pubblicati su riviste *peer reviewed* (7,8,9) e Report, tra cui spiccano una proposta di modello di piattaforma e la definizione di organizzazione di un *set* di dati comune a tutti i registri, che può permettere la produzione di informazioni di base comparabili e utili a tutti i vari interessati alle MR.

## PARENT

L'obiettivo generale della *PARENT Joint Action (Cross Border Patient REgistries iNiTiative*, <http://patientregistries.eu/>), un'azione congiunta di diversi Paesi europei tra cui l'Italia, finanziata dalla Commissione europea, è di supportare gli Stati Membri dell'UE nello sviluppo di registri di pazienti confrontabili e interoperabili, con particolare attenzione a tre settori di chiara importanza (le malattie croniche, i farmaci e i dispositivi), che possano permettere l'analisi secondaria di dati clinici a scopi di salute pubblica e ricerca sulle cure transfrontaliere. Il progetto è principalmente orientato a migliorare la capacità dei registri di condividere i dati come anche a migliorare la possibilità di raccolta dati dalle fonti primarie come, ad esempio, i fascicoli sanitari elettronici (*Electronic Health Records*).

L'obiettivo della *PARENT Joint Action* è anche quello di sviluppare i registri a supporto degli Stati Membri nella produzione di informazioni obiettive, affidabili, tempestive, trasparenti, comparabili e trasferibili sull'efficacia relativa, nel breve e lungo termini e delle tecnologie sanitarie. Questi dati dovrebbero, infatti, essere scambiati in modo appropriato, tra le autorità sanitarie o enti competenti per la razionalizzazione del processo di valutazione delle tecnologie sanitarie, evitando la duplicazione delle valutazioni e aumentando l'accesso e la qualità dei dati contenuti in registri che, altrimenti, avrebbero una utilizzazione solo in un contesto locale.

## BRIDGE-Health

Il progetto BRIDGE-Health (*Bridging Information and Data Generation for Evidence-based health Policy and Research*, ovvero implementare le informazioni e la produzione di dati per politiche sanitarie e ricerca basate sull'evidenza scientifica), co-finanziato come le iniziative precedenti dalla Commissione europea, è stato avviato a maggio 2015 con l'obiettivo di

sviluppare strumenti comuni e completi per la raccolta di informazioni e la produzione di dati sanitari che ricoprano le principali aree delle politiche sanitarie europee.

I risultati ottenuti forniranno le basi per la realizzazione di un sistema informativo completo, integrato e sostenibile, sulla salute della popolazione europea che possa produrre evidenze a supporto delle politiche sanitarie e la ricerca in Europa e negli Stati Membri.

Il progetto, della durata di 30 mesi, coinvolge 16 Paesi, tra cui l'Italia, e prevede l'implementazione e l'integrazione dei progetti europei in alcuni settori chiave: monitoraggio della popolazione e dei sistemi sanitari, sviluppo di indicatori, *health examination survey*, ambiente e salute, registri di popolazione per le patologie e gli incidenti, procedure di raccolta dei dati amministrativi e clinici e metodologie per il monitoraggio e la valutazione dei sistemi sanitari.

Il coordinamento e l'integrazione della Direzione Generale Salute e della Direzione Generale Ricerca della Commissione europea, del gruppo di esperti sugli indicatori sanitari della Comunità europea (*European Core Health Indicators*, ECHI) e di EUROSTAT assicurano la sostenibilità del progetto. Tra gli obiettivi del progetto sarebbe considerata la preparazione di una proposta per la costituzione di un Consorzio per una Infrastruttura Europea di Ricerca sulla informazione sanitaria (*European Research Infrastructure Consortium on Health Information*, consortium ERIC-HI). Ulteriori informazioni sono disponibili al sito web dedicato (<http://www.bridge-health.eu/>).

## **Piattaforma europea per la registrazione dei pazienti di malattie rare**

La piattaforma europea per la registrazione dei pazienti di MR è oggetto di un contratto in corso tra la Commissione europea e il Centro di Ricerca Congiunto (*Joint Research Centre*, JRC) dell'Unione Europea che ha sede a Ispra (Varese). Questa iniziativa ha l'obiettivo di portare a realizzazione, con un intervento istituzionale e in consultazione con gli Stati Membri, l'infrastruttura per la raccolta e analisi dei dati sanitari utilizzando i risultati dei vari progetti finanziati dalla Commissione Europea. I primi passi di questa attività sono stati il trasferimento presso il JRC del coordinamento e del database del Registro delle anomalie congenite *European Surveillance of Congenital Anomalies* (EUROCAT) (<http://www.eurocat-network.eu/>) – già attuato – e del coordinamento dei registri per la sorveglianza della paralisi cerebrale (*cerebral palsy*), che è ancora in via di definizione. La piattaforma europea viene sviluppata sulla base dei risultati dei progetti finanziati dalla Commissione Europea EPIRARE, PARENT, RD-Connect e BRIDGE-Health. La realizzazione di questa piattaforma per i registri europei di MR, ancora in fase iniziale, avrà un profondo impatto sul modo di condurre la registrazione dei pazienti di MR in Europa.

## **Registri nazionali in diversi Paesi europei**

L'istituzione dell'RNMR in Italia è rimasta per lungo tempo l'unico esempio in Europa di registro dedicato a una grande varietà di MR non correlate fra di loro, basato su una rete di centri identificati dalle Regioni, mediante atti formali, nell'ambito della Rete del Servizio Sanitario Nazionale. Negli ultimi anni però la situazione sta cambiando sempre più rapidamente, anche in risposta alle pertinenti iniziative dell'UE. Ormai registri istituzionali delle MR sono in funzione in Belgio, Francia, Paesi Nordici e Spagna, mentre sono in via di approvazione in Bulgaria e, in forma di portale federale dedicato alle malattie ultrarare, in Germania. Queste iniziative hanno diverse peculiarità, che possono essere descritte come segue.

L'istituzione dei registri riflette diverse esigenze dei sistemi sanitari nazionali dei vari Paesi per la cura del paziente con MR. Il Registro belga, lanciato alla fine del 2013, è stata un'azione prioritaria del ministero federale della salute a seguito di un rapporto di un gruppo rappresentativo dei vari portatori di interesse ed è stato attuato inizialmente come un progetto di ricerca in attesa dell'approvazione del Piano nazionale sulle MR; in Francia il Registro, è stato istituito inizialmente nel corso del primo Piano Nazionale sulle MR e ora coinvolge tutti i centri di eccellenza delle MR come registro generale di salute pubblica sulle MR (Landais *et al*, 2010) (10). Il Registro dei Paesi Nordici (Norvegia, Svezia, Finlandia e Danimarca) è stato avviato nel 2007 per sostenere una collaborazione di ricerca sulle malformazioni cranio-facciali e altri disturbi molto rari ed è stato poi approvato dal Consiglio Nordico dei Ministri e dal Direttorato della Salute norvegese. Il Registro spagnolo è stato avviato come un progetto di ricerca per il periodo 2012-2014, finanziato nell'ambito del Consorzio Internazionale delle Malattie Rare (IRDiRC) ed è stato istituito per decreto dal Ministero della Salute alla fine del 2015. In Bulgaria, disposizioni per un registro per le MR sono contenute in un disegno di legge, che è in attesa di approvazione nell'ambito delle iniziative nazionali per attuare la direttiva UE sulle cure transfrontaliere. A causa della struttura pluralistica del suo sistema di assistenza sanitaria, la Germania non ha in programma un registro generale sulle MR, ma finanzia progetti per lo sviluppo di un registro federale non malattia-specifico solo per le malattie non diagnosticate e molto rare.

I registri già istituiti o in programma sono tutti integrati nel servizio sanitario nazionale: in Italia e in Francia le fonti dei dati sono formalmente designate dalle autorità sanitarie. Il Registro belga riceve i dati dagli otto centri di genetica umana presenti sul territorio nazionale, e possono fornire dati per una vasta gamma di malattie; tuttavia in futuro i dati saranno forniti da centri clinici come parte dei requisiti per la designazione come centro specializzato sulle MR.

In Italia e in Spagna, che hanno un sistema sanitario decentrato, le autorità sanitarie regionali sono responsabili della raccolta dei dati e della gestione dei Registri di MR.

Nessun nodo intermedio è presente nel Registro dei Paesi Nordici. Fatta eccezione per i Paesi Nordici e la Germania, dove la registrazione è limitata a patologie con caratteristiche specifiche, tutti gli altri registri intendono raccogliere i dati su tutte le MR diagnosticate. In linea con la diversa selettività, il Registro tedesco e quello dei Paesi Nordici sembrano più orientati alla ricerca traslazionale, mentre gli altri registri sono polifunzionali, con scopi che vanno dal monitoraggio e programmazione del servizio sanitario, alla ricerca epidemiologica e clinica, e alla ricerca traslazionale. Il Registro francese cita esplicitamente l'integrazione delle fonti tra i suoi obiettivi. Il Registro italiano è attualmente operativo solo per scopi epidemiologici e di pianificazione del servizio sanitario, sebbene istituito per scopi più ampi, come ben descritto dal DM 279/2001. Per soddisfare i loro obiettivi polivalenti, i Registri francesi e spagnoli hanno una struttura modulare, essenzialmente con un modulo, supportato da reti di ricerca e basato sullo studio di coorti di pazienti, e un altro modulo che raccoglie dati de-identificati (in Francia) o aggregati (in Spagna) ed è gestito dalle autorità sanitarie per produrre informazioni di carattere epidemiologico.

## **Situazione in Italia e aggiornamento del contesto normativo italiano**

L'RNMR ha una forte base normativa, costituita dal DM 279/2001 e dagli Accordi tra lo Stato, le Regioni e le PA di Trento e Bolzano del 2002 e 2007. Questo fa dell'RNMR lo strumento principale di sorveglianza delle MR su scala nazionale. Esso è alimentato dall'invio periodico dei dati di cui all'Accordo Stato Regioni del 2007 dai registri regionali/interregionali al registro nazionale. A livello regionale/interregionale i dati vengono raccolti dai Presidi del

servizio sanitario nazionale, identificati formalmente dalle Regioni per la loro competenza nella diagnosi e nel trattamento delle MR. La maggior parte dei registri regionali raccolgono dati supplementari rispetto quelli concordati nel data set di cui sopra, utilizzandoli ai fini della propria programmazione sanitaria. Nelle intenzioni del legislatore questa rete clinico-assistenziale e informativa radicata nel sistema sanitario pubblico dovrebbe consentire di avere un quadro completo e sempre attuale della frequenza e distribuzione dei casi di MR a livello nazionale, andando a costituire una base informativa di un'estensione unica e di eccezionale utilità, sia come strumento informativo di sanità pubblica che di ricerca clinica sulle MR previste dal DM 279/2001, sia in ambito nazionale che internazionale. Nello specifico, l'articolo 3 del DM 279/2001 riporta:

- "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 (ISS) il Registro nazionale delle malattie rare"
- "Il Registro raccoglie dati anagrafici, anamnestici, clinici, strumentali, laboratoristici e relativi ai fattori di rischio e agli stili di vita di soggetti affetti da malattie rare, a fini di studio e di ricerca scientifica in campo epidemiologico, medico e biomedico";
- "Il Registro nazionale è funzionalmente collegato con i registri interregionali e territoriali e, ove esistenti, con i registri internazionali".

Il dettato del DM 279/2001, per la sua forte innovatività e per le risorse che presupponeva, è stato attuato gradualmente negli anni attraverso due accordi della Conferenza tra Stato, Regioni e PA e solo recentemente si è raggiunta la copertura dell'intero territorio nazionale con l'attivazione di registri in tutte le Regioni italiane. L'operatività dei registri regionali, pur nelle loro peculiarità e differenze, è principalmente rivolta a sostenere il funzionamento delle reti assistenziali e la programmazione regionale. Diversa è la funzione del Registro nazionale, che è stato istituito per consentire la programmazione generale degli interventi volti alla tutela dei soggetti affetti da malattie rare e di attuare la sorveglianza delle stesse, e che, a seguito dell'Accordo tra Stato, Regioni e PA del 2007, ha l'obiettivo di produrre le evidenze epidemiologiche a supporto della definizione e dell'aggiornamento dei LEA (Livelli Essenziali di Assistenza), nonché delle politiche e della programmazione nazionale.

La Conferenza tra lo Stato, le Regioni e la PA (seduta del 10 maggio 2007) (11) sancisce l'accordo in base al quale le parti convengono:

- "sull'attivazione dei registri regionali (o interregionali) delle malattie rare anche al fine di acquisire informazioni utili al riconoscimento dei Presidi della rete, di garantire l'operatività delle reti e incrementare le conoscenze sulle malattie rare;
- "che le Regioni si impegnano a [...] garantire il collegamento con il registro nazionale presso l'ISS";
- "che il Registro nazionale produca le evidenze epidemiologiche a supporto della definizione e dell'aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, nonché delle politiche e della programmazione nazionale";
- "che i Registri regionali siano a supporto del governo e della programmazione a livello locale e della gestione dei servizi e dell'assistenza dei pazienti";
- "che le Regioni alimentano il Registro nazionale con il seguente set minimo di dati riferiti al paziente al momento del riconoscimento dell'esenzione per malattia rara":
  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.
- “che i dati dei registri siano rilevati solo dai Presidi identificati dalle Regioni mediante atti formali e siano trasmessi all’ISS dalla Regione o dal Centro di coordinamento delegato o da altra struttura indicata dalla Regione stessa”;
  - “che il Ministero della salute, tramite l’ISS, predisponga e metta a disposizione report annuali sui dati aggregati raccolti dal Registro nazionale”;
  - “che i dati raccolti dal Registro nazionale siano annualmente oggetto di una valutazione congiunta da parte del Ministero della salute, dell’ISS e delle Regioni”.

Le caratteristiche dei singoli registri regionali/interregionali e l’evoluzione della copertura del territorio nazionale, con le segnalazioni relative, sono descritte nei due precedenti Rapporti, pubblicati nel 2011 (12) e nel 2015 (13).

### **Piano Nazionale delle Malattie Rare (2013-2016)**

Tenendo conto delle molteplici attività sviluppate nel Paese a partire dalla istituzione della Rete Nazionale delle MR (DM 279/2001), l’obiettivo principale del Piano è lo sviluppo di una strategia integrata, globale e di medio periodo per l’Italia sulle MR, centrata sui bisogni assistenziali della persona e della sua famiglia e definita con il coinvolgimento di tutti i portatori di interesse, tenuto conto delle esperienze già maturate e nel quadro delle indicazioni europee.

Il Piano Nazionale (14) delle MR rilancia quindi gli obiettivi del DM 279/2001 pur in un’ottica più realistica e operativa e tenendo anche in considerazione gli sviluppi intervenuti a livello europeo nel settore, in particolare relativamente allo sviluppo delle ERN. Il Piano Nazionale delle MR prevede la costituzione del Comitato Nazionale, coinvolgente gli attori del sistema – Ministero della Salute e gli altri Ministeri interessati, le Regioni, Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), Istituto Superiore di Sanità (ISS), Agenzia Nazionale per i servizi sanitari Regionali e le Associazioni dei pazienti (Agenas). Questo Comitato, non ancora istituito, è stato identificato come uno strumento di governo del sistema, con il compito di (paragrafo 3):

- “delineare le linee strategiche da attuare nei settori della diagnosi e dell’assistenza, della ricerca, della tutela e promozione sociale, della formazione, informazione e del sistema informativo, di indicare le priorità di impiego delle risorse dedicate alle MR e di svolgere attività di monitoraggio”

Il Piano Nazionale indica anche le azioni da implementare e i fondamentali strumenti da adottare nelle specifiche aree. Le azioni di particolare rilevanza per il sistema informativo riguardano l’implementazione e la qualificazione della rete nazionale e la sorveglianza e il monitoraggio della rete. Il paragrafo 3.1 riporta:

- “L’implementazione e la qualificazione della rete nazionale dovranno procedere nell’ambito di una pianificazione condivisa tra le Regioni, nel rispetto degli indirizzi generali nazionali, in relazione alla prevalenza delle singole malattie e dei gruppi di malattia, tenendo conto delle valutazioni inerenti all’attività delle singole strutture/Presidi del Sistema Sanitario Nazionale (SSN) e della loro esperienza documentata attraverso le casistiche e i dati di attività e di produzione scientifica”.

A tale scopo sarà necessario mettere in atto diverse azioni, di cui qui si riportano quelle per le quali le informazioni prodotte dall’RNMR possono essere di particolare utilità:

- “perseguire l’identificazione delle strutture/Presidi della rete delle MR utilizzando criteri oggettivi e, per quanto possibile, comuni e condivisi, nel rispetto dei requisiti previsti dalle raccomandazioni europee. Tali Presidi dovranno avere ampio bacino d’utenza, volumi di attività significativi e performance appropriate, sviluppare la ricerca clinica, avere legami formali con la restante rete territoriale e mantenere memoria della storia clinica del paziente anche nel passaggio tra l’età pediatrica e l’età adulta. Essi dovranno svolgere i compiti previsti per i Centri di expertise europei potendosi così candidare a far parte delle ERN”;
- “potenziare le reti già esistenti agevolando il collegamento funzionale delle strutture/Presidi tra loro e con le altre strutture e i servizi coinvolti per la presa in carico dei pazienti, per garantire la continuità assistenziale” ;
- “effettuare la valutazione periodica delle strutture/Presidi, sia sulla base di indicatori di attività e di risultato, sia sulla soddisfazione del paziente, anche con la partecipazione delle Associazioni e mediante procedure di audit esterni, sul modello di quanto già attuato in diversi Paesi della UE;
- “assicurare che la diffusione di pratiche assistenziali innovative dei malati rari rimanga sempre in un contesto di sicurezza e di provata efficacia, a tutela dei pazienti”;
- “utilizzare in maniera integrata i sistemi informativi di monitoraggio regionale (inclusi i Registri regionali che hanno anche la funzione di supporto all’assistenza) e quelli nazionali (incluso l’RNMR) come elementi conoscitivi su cui orientare le politiche e le azioni di governo e di valutazione del sistema”;
- “minimizzare le differenze nell’offerta dei servizi e nella loro accessibilità tra le diverse Regioni e, soprattutto, per consentire ai pazienti di essere correttamente indirizzati verso le strutture competenti”;

Per quanto riguarda specificamente il sistema nazionale di sorveglianza e monitoraggio, il paragrafo 3.2 recita:

- “I Registri regionali o interregionali e l’RNMR dovranno migliorare la copertura e l’efficienza della raccolta dei dati epidemiologici, in adempimento ai loro compiti istituzionali. A questo scopo, sarà necessario adottare tutte le misure necessarie a migliorare la qualità delle informazioni e a produrre analisi utili a supportare gli interventi di sanità pubblica e a migliorare la pratica clinica. In particolare, si dovranno uniformare e standardizzare le procedure, i contenuti e le scadenze della raccolta dei dati dai Registri regionali/interregionali all’RNMR e le analisi dei dati contenuti nell’RNMR presso l’ISS. Anche in attesa dell’aggiornamento dell’elenco MR, il Registro nazionale e i Registri regionali e interregionali potranno ampliare la raccolta dei dati contenuti nel data set minimo già concordato ed estendere eventualmente la rilevazione ad altre malattie, tra cui i tumori rari, anche in armonia con quanto avviene nel resto dell’Europa; ciò potrà essere realizzato anche attraverso la predisposizione di un database atto a raccogliere i dati epidemiologici delle MR in fase di inclusione e pertanto non ancora contenute nell’RNMR, nel rispetto della normativa vigente in materia di tutela dei dati personali. Infine, si dovranno tenere in considerazione le “Core Recommendations on rare disease patient registration and data collection” elaborate e adottate da EUCERD ([www.eucerd.eu](http://www.eucerd.eu)). Si potranno inoltre censire i registri di patologia, valutandone qualità, rispondenza rispetto alle disposizioni normative vigenti, sostenibilità economica e opportunità di mantenimento”.

Per le attività qui esemplificate il Piano Nazionale fornisce anche degli indirizzi per l’individuazione di indicatori per misurare:

- “il funzionamento della rete in relazione a copertura e capacità di attrazione dei Presidi per la diagnosi di malattie o gruppi di malattie (paragrafo 3.1)” ;

- “la disponibilità di collegamenti funzionali delle strutture/Presidi tra loro e con le altre strutture e servizi coinvolti nella presa in carico dei pazienti (paragrafo 3.1)”;
- “copertura delle rilevazioni regionali e interregionali e della completezza e qualità dei dati inviati all’RNMR (paragrafo 3.2)”;
- “completezza, qualità e affidabilità dell’elaborazione dei dati dell’RNMR in relazione al panel di indicatori concordato con le Regioni e le P.P.A.A e il Ministero della Salute (paragrafo 3.2)”.

Gruppo di Lavoro “Malattie Rare” presso la Sezione I del Consiglio Superiore di Sanità.

La sezione I del Consiglio Superiore di Sanità ha istituito il Gruppo di Lavoro “Malattie Rare”, il quale ha elaborato una serie di raccomandazioni per la selezione dei centri da candidare alle Reti Europee di Riferimento. I parametri più importanti, già indicati dai gruppi tecnici della Commissione Europea, suggeriscono che l’esperienza, definita dall’ampiezza della casistica seguita, e la multidisciplinarietà dell’approccio siano i criteri basilari e più importanti per la selezione dei Centri e la costruzione delle reti. Tenuto conto di questo, il Gruppo di Lavoro raccomanda di procedere seguendo alcuni punti fondamentali:

- Utilizzare i dati a disposizione delle Regioni, dei Registri Regionali e del Registro Nazionale delle MR, aggregandoli in maniera omogenea in base ai 24 Gruppi ERN già deliberati dal CEGRD, in modo da quantificare le casistiche oggettivamente seguite dai Centri selezionati e accreditati dalle Regioni per le MR.
- Ordinare tali casistiche, a partire dal livello più basso, espresso dai Centri con minore attività in Italia, a quello più alto, espresso dai Centri con maggiore attività, creando 24 distribuzioni, una per ciascun Gruppo ERN.
- Definire una “soglia”, che può essere più o meno elevata, a seconda di quanto si vuole che sia complessa e articolata la rete italiana che farà parte delle ERN. I Centri, cioè gli Ospedali, che per attività si pongono al di sopra della soglia stabilita, saranno selezionati dal Ministero della Salute e candidati a partecipare alla specifica ERN. Nel definire la soglia, si dovrà tenere conto anche della necessità di salvaguardare una rappresentanza relativamente equilibrata delle diverse parti del Paese, oltre che del numero dei soggetti selezionati per gruppo di patologia. I Centri, la cui attività è al di sotto della soglia definita, continuerebbero a svolgere un’azione di interesse regionale e nazionale, ma non europea.

L’organismo nazionale di coordinamento e monitoraggio per lo sviluppo delle reti di monitoraggio (ERN) istituito presso il Ministero della Salute con Decreto del Ministro della Salute svolgerà annualmente la verifica delle attività svolte complessivamente e per ciascuno dei Centri partecipanti. La permanenza dei Centri all’interno della ERN dipenderà dallo standard qualitativo e quantitativo dell’attività svolta nel corso dell’anno. Ad un’analoga verifica saranno sottoposti gli altri Centri, che potrebbero raggiungere livelli di attività tali da consentire loro di partecipare alle ERN. Tutti i processi di valutazione saranno affidati, come detto sopra, all’organismo di coordinamento e monitoraggio per favorire lo sviluppo delle ERN, secondo la normativa nazionale che recepisce la Direttiva Europea sulle ERN (15).

## **Decreto ministeriale e legge sullo screening neonatale esteso**

In Italia la fenilchetonuria (PKU), la fibrosi cistica (FC) e l’ipotiroidismo congenito sono patologie soggette a controllo obbligatorio neonatale finalizzato alla loro tempestiva identificazione e presa in carico clinico-assistenziale (art. 6 comma 2 lettera g della Legge 104/1992; art 2 e 3 del DPCM 9 luglio 1999) (16, 17).

Nell’ultimo decennio, grazie soprattutto all’introduzione della spettrometria di massa tandem (*Mass Spectrometry- Mass Spectrometry*, MS-MS) in ambito biochimico clinico, si è assistito in

numerose realtà regionali ad un ampliamento dell'offerta di screening neonatale ad altre patologie attraverso l'avvio di programmi regionali o progetti pilota di Screening Neonatale Esteso (SNE) e screening facoltativo. La MS-MS ha, infatti, cambiato il paradigma che governava gli screening neonatali tradizionali basati sul principio "un marcatore per identificare una patologia", verso un nuovo approccio analitico-diagnostico basato sul concetto di "più marcatori simultanei per identificare più patologie" (18).

Le nuove potenzialità scientifiche hanno portato le Regioni con maggiore esperienza nel campo delle malattie metaboliche ad avviare progetti di ampliamento dello screening neonatale (19) e di relativa presa in carico dei piccoli pazienti con malattia metabolica finanziati tramite risorse economiche regionali. Queste prime importanti esperienze, unite alle richieste delle Associazioni dei pazienti, hanno sollecitato un intervento centrale da parte del Ministero della Salute e del Governo Nazionale, che coadiuvati dalle Regioni e Autonomie locali, hanno emanato degli specifici dispositivi legislativi per definire l'obbligatorietà dello SNE per tutti i neonati italiani:

- Decreto ministeriale 13 ottobre 2016 recante "Disposizioni per l'avvio dello screening neonatale per la diagnosi precoce di malattie metaboliche ereditarie" (20)
- Legge 19 agosto 2016, n. 167 Disposizioni in materia di accertamenti diagnostici neonatali obbligatori per la prevenzione e la cura delle malattie metaboliche ereditarie (21).

Nell'ottica di integrazione dei sistemi di sorveglianza e di costituzione di basi informative finalizzate alla valutazione di efficacia delle misure di sanità pubblica e alla programmazione regionale e nazionale, il sopramenzionato Decreto prevede:

1. la comunicazione dei casi confermati dopo positività allo screening all'RNMR, attraverso il flusso informativo gestito dai Registri Regionali previsto dal DM 279/2001;
2. l'istituzione presso l'Istituto Superiore di Sanità di un Centro di coordinamento sugli screening neonatali che avrà, tra le proprie funzioni, la creazione di un archivio centralizzato sugli esiti degli screening neonatali al fine di rendere disponibili dati per una verifica dell'efficacia, anche in termini di costo, dei percorsi intrapresi.

## CONTROLLO ED ELABORAZIONE DEI DATI DELL'RNMR

I controlli effettuati si riferiscono alle variabili del set di dati condiviso, approvato mediante l'Accordo del maggio 2007. Tale accordo 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:

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.

Successivamente all'Accordo del 2007, si è delineata una duplice modalità di raccolta e trasmissione dei dati che è stata ulteriormente discussa nel 2011 e 2013 dal Tavolo Tecnico delle MR portando alla definizione di due diversi tracciati record: Tracciato record A utilizzato da alcune Regioni e Tracciato record B utilizzato da altre Regioni (Appendice A).

L'origine dei due tracciati record dipende dalla diversa interpretazione che le Regioni danno della variabile "Regione, ente, struttura che ha effettuato la diagnosi". Infatti, per le Regioni che utilizzano il Tracciato record A questa variabile indica il centro, anche non appartenente alla Rete Nazionale delle MR (es. come nel caso di diagnosi ottenute presso qualificati centri esteri) che ha effettuato la diagnosi per la prima volta, o che può essere distinto dal Presidio che invia la segnalazione del caso al RR. Per le Regioni che utilizzano il Tracciato record B, questa variabile corrisponde al Presidio della Rete Nazionale delle MR, che è accreditato per fare e certificare la diagnosi e inviare la segnalazione del caso al RR. In queste riunioni è stato concordato l'uso della variabile "Presidio di invio" che corrisponde al Presidio accreditato che certifica e invia il dato, informazione nota a tutti gli RR. Tale diversità di interpretazione si riflette anche sulla determinazione della data di diagnosi. Per le Regioni che utilizzano il Tracciato record A si intende la data in cui la diagnosi è stata formulata per la prima volta, anche se non effettuata presso un Presidio della Rete Nazionale, mentre per le Regioni che seguono il Tracciato record B la data da riconoscere per la diagnosi è quella in cui questa viene formulata e certificata da un Presidio della Rete Nazionale. Nel Tracciato record A quindi la data di diagnosi è obbligatoria, mentre la data di certificazione è facoltativa e di fatto viene comunicata, tra le Regioni che usano questo tracciato, solo dai Registri del Piemonte-Valle d'Aosta (interregionale), della Lombardia e della Sardegna. Dal momento che la data (di prima diagnosi o di certificazione) è il principale dato che caratterizza i tracciati e rappresenta un riferimento importante per la selezione dei dati e la loro elaborazione, le Regioni che producono segnalazioni seguendo il Tracciato record A, vengono indicate come "Regioni DD" e le loro segnalazioni come "segnalazioni DD", mentre quelle che seguono il Tracciato record B come "Regioni DC", con le relative "segnalazioni DC".

## 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 successive al periodo di riferimento (31 dicembre 2014) 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 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 degli RR pertinenti affinché possano attivare, laddove necessario, anche presso le fonti primarie, i controlli necessari per confermare o correggere i dati. I dataset così validati, che vengono rispediti 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 dei registri regionali/interregionali. 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.

Per il Friuli Venezia Giulia, che non invia il codice fiscale né altri dati identificativi, tutti i controlli di qualità relativi all'anagrafica e il controllo dei duplicati non sono stati effettuati.

Il controllo dei dati è stato eseguito con un modello di Excel, sviluppato *ad hoc* e testato durante la prima fase delle verifiche sui database regionali. Qui di seguito vengono descritti i criteri finali utilizzati.

## Criteri di controllo dei dati

Il controllo dei dati viene effettuato su:

### 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 (ad 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 1/1/1915 o successiva al 31/12/2014. 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, benché venga segnalato nelle statistiche descrittive generali della qualità del database. 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 della variabile "stato in vita" è presente solo nel Tracciato record B. Questo campo è nella maggior parte dei casi vuoto. Per il Tracciato record A, che non prevede questa variabile ma, come l'altro tracciato, riporta la data di decesso (se avvenuto), si

assume che questo campo sia vuoto. Nessuna segnalazione viene fatta se entrambi i campi della variabile “stato in vita” e della 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*

Attualmente l’RNMR sorveglia 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. Alcune Regioni hanno anche comunicato dati relativi a patologie non comprese nel DM 279/2001. A queste patologie sono stati attribuiti dalle Regioni codici che le distinguono dalle patologie del DM 279/2001 e che consentono di analizzarle separatamente dalle altre, ma che non sono oggetto di analisi in questo report. 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 il Presidio che ha effettuato la diagnosi di malattia rara al paziente. Come già descritto, questo dato è soggetto a due diverse pratiche di raccolta da parte delle Regioni. 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 in entrambi i gruppi di 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 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 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 in base ai dati storici raccolti dall’RNMR. Mediante questa tabella si associano anche i codici aggiornati al giugno 2014\*, che l’NSIS attribuisce alle strutture di ricovero del Servizio Sanitario Nazionale (SSN). Nel processo di aggiornamento e standardizzazione delle denominazioni si tiene conto

---

\* Dati disponibili all’indirizzo [http://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6\\_2\\_8\\_1\\_1.jsp?id=13](http://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_8_1_1.jsp?id=13) (ultima consultazione 15/6/2015).

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 comunicate dalle Regioni e PA.

- 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 al giugno 2014. 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 8.a).

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*

Come già indicato, a seguito della diversa interpretazione dell'Ente, Struttura che ha effettuato la diagnosi, anche la data di diagnosi assume due diverse interpretazioni, che in questo rapporto vengono tenute distinte con le due variabili "Data di prima diagnosi" e "Data di certificazione". I controlli effettuati sono gli stessi per entrambe le variabili. 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 anteriore al 1915 o posteriore al periodo di riferimento (31/12/2014). In questo ultimo caso, una conferma porta all'esclusione del record per essere fuori del periodo di analisi. Il primo caso evidenzia date che possono potenzialmente essere state inserite in modo erroneo 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 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 sono descritti al punto precedente, “Data di diagnosi”.

#### 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. Nel caso di anni espressi a due cifre l’anno è attribuito al secolo ventesimo. Infine, vengono segnalati i valori che indicano una data anteriore al 1915 o posteriore al periodo di riferimento (31/12/2014). 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 adottate e comunicate da alcune Regioni. La prima data convenzionale indica l’assenza di esordio della malattia e il caso viene indicato come “asintomatico”. La seconda data convenzionale indica l’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.

## **Analisi e gestione dei record duplicati**

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 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. In molti RR il controllo è effettuato anche a priori, in fase di inserimento.

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

| Descrizione   | Tipologia 1*  | Tipologia 2  | Tipologia 3   |
|---|---|--|---|
| 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 malattie rare**  |
| Obiettivi e subset                                    |   | Gestione dei record  |   |
| Analisi dell’attività dei centri (database nazionale) | 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 (subset 1)                 | 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 con patologie multiple (subset 2)    | Non si considera alcun record   | Non si considera alcun record  | Si considerano i soli record con diagnosi di patologie effettivamente differenti***   |

\* Dei record duplicati di questa tipologia vengono mantenuti solo i record 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 Registri Regionali

\*\*\* 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.

## Calcolo della prevalenza alla nascita e dell’incidenza delle MR

Il periodo di riferimento preso in considerazione per questi calcoli è il triennio 2012-2014, durante il quale tutti gli RR sono operativi e assicurano la copertura completa del territorio nazionale.

Per il calcolo della prevalenza alla nascita, sono state preliminarmente selezionate le patologie con codice di esenzione individuale e i gruppi di patologie per le quali la mediana della distribuzione dell’età all’esordio, risultante dal Database nazionale (subset 1) fosse inferiore al mese di età. La mediana divide un insieme ordinato di valori in due parti con un ugual numero di elementi e pertanto costituisce l’elemento centrale della distribuzione. Il

criterio applicato permette di individuare le patologie per le quali la metà dei casi segnalati all'RNMR hanno un'età mediana all'esordio inferiore a un mese. Quindi si ritiene che almeno una frazione non trascurabile di casi aventi le patologie selezionate con questo criterio mostri la patologia già alla nascita. Inoltre, dal momento che in alcuni casi e specialmente per alcune patologie la diagnosi potrebbe essere formulata con qualche ritardo, si è ritenuto opportuno permettere l'inclusione dei casi diagnosticati o certificati (in dipendenza della Regione di invio) entro una età definita e uguale per tutte le patologie. Pertanto, considerato che vengono esclusi, dalla raccolta dei dati di questo rapporto, i casi con prima diagnosi o certificazione successiva al 31 dicembre 2014, la prevalenza alla nascita viene calcolata sui casi con data di nascita nel biennio 2012-2013 e contemporaneamente con età alla prima diagnosi o alla certificazione pari al massimo ad un anno. Pertanto, l'approccio utilizzato per questo calcolo può perdere i casi diagnosticati o certificati successivamente al primo anno di età, ma assicura una omogeneità di trattamento dei dati e permette stime di prevalenza alla nascita basate sui casi osservati in un biennio. Su tutte le altre patologie identificate da codici individuali e gruppi sono state calcolate le incidenze rispetto alla popolazione generale. In questo modo vengono selezionate anche patologie che possono essere già presenti alla nascita con una frequenza non trascurabile. Vengono comunque forniti dati di base della distribuzione dell'età di esordio, che permettono di valutare l'affidabilità e la rappresentatività dei risultati ottenuti.

Sul piano operativo, i calcoli sono stati effettuati distinguendo inizialmente i record del subset 1 inviati dalle Regioni DD dai record provenienti dalle Regioni DC, in modo da distinguere i record delle segnalazioni DD\* (subset DD) da quelli delle segnalazioni DC (subset DC). Per il calcolo della prevalenza alla nascita sono stati selezionati i record relativi ai casi con data di nascita compresa nel periodo 01/01/2012-31/12/2013 e simultaneamente con età alla prima diagnosi (dal subset DD) o alla certificazione (dal subset DC) inferiore o uguale a 365 giorni, ottenendo due subset chiamati, rispettivamente, subset Prevalenza alla Nascita (PaN-DD e PaN-DC). Per il calcolo delle Incidenze (I) nella popolazione generale, dai subset DD e DC sono stati selezionati i record, rispettivamente, con data di prima diagnosi o certificazione compresa tra 01/01/2012 e 31/12/2014, ottenendo così due set di dati chiamati, rispettivamente, I-DD e I-DC, utilizzabili come base per il calcolo delle incidenze nella popolazione generale.

Per ciascun obiettivo di analisi, pur considerando non sovrapponibili i due periodi di osservazione definiti dalle date di prima diagnosi e di certificazione in ciascuno dei due subset rilevanti, si è assunto che forti differenze delle frequenze regionali risultanti dal confronto dei subset non possano essere dovute a variazioni proprie della frequenza delle singole patologie tra i due periodi di osservazione, ma possano essere associate all'utilizzo del Tracciato record A o del Tracciato record B nella notifica del caso da parte della Regione di appartenenza del Presidio di invio. Pertanto, utilizzando i due set di dati rilevanti per ciascun obiettivo di analisi (prevalenza alla nascita o incidenza) per ciascuna patologia si è rapportato il numero di occorrenze notificate dalle Regioni DD e dalle Regioni DC alla somma delle occorrenze presenti nei due subset, al fine di ottenere un parametro operativo di selezione dei risultati basato sulle notifiche fornite dai due gruppi di Regioni di invio per ciascuna patologia e Regione di occorrenza (Regione di residenza dei casi). Quindi le prevalenze regionali alla nascita e le incidenze regionali per i periodi selezionati sono state calcolate utilizzando i dati che rappresentavano almeno il 90% delle occorrenze totali notificate per ciascuna patologia in ciascuna Regione di residenza. La prevalenza media alla nascita calcolata sul biennio 2012-2013 è riferita ai nati vivi complessivi dello stesso periodo nelle Regioni rilevanti\*\*. Per i calcoli

\* Si veda il Glossario per la definizione e caratteristiche di queste segnalazioni.

\*\* Tavole di natalità pubblicate dall'ISTAT, reperibili alla pagina: <http://dati.istat.it/Index.aspx> (ultima consultazione 2/6/2016).

di incidenza (triennio 2012-2014) sono stati utilizzati i dati delle popolazioni regionali al 31 dicembre degli anni 2012, 2013 e 2014\*. Inoltre, nei casi in cui le occorrenze di una patologia su tutto il territorio nazionale siano state notificate da uno solo dei sistemi, è stata calcolata la prevalenza alla nascita o l'incidenza rispetto a tutta la popolazione italiana, mediata sul rispettivo periodo di osservazione.

Per quelle patologie per le quali le occorrenze regionali non hanno soddisfatto il criterio di selezione, non sono stati eseguiti calcoli di incidenza o di prevalenza alla nascita perché si è ritenuto che i dati disponibili non permettano di fornire stime sufficientemente attendibili con nessuno dei due tracciati record.

Il vantaggio dell'approccio seguito per questi calcoli risiede nel fatto che la variabile con la quale si selezionano i casi rispetto al periodo di riferimento è sempre identificata rigorosamente, benché possa variare da patologia a patologia secondo il prevalere di uno o dell'altro tracciato record nella notifica dei relativi casi. In questo modo, i confronti con dati indipendenti esterni all'RNMR, che dovessero utilizzare elaborazioni basate sulla data di prima diagnosi o sulla data di certificazione potranno essere eseguiti in modo più accurato. Inoltre, nel momento o nelle Regioni in cui si avesse evidenza che i valori delle due variabili coincidano, i risultati potrebbero essere rielaborati facilmente. Inoltre, questo approccio risponde alle indicazioni ricevute dal Tavolo tecnico scientifico sulle malattie rare, (Punto 2 del "Documento sul flusso informativo dai registri regionali al registro nazionale da inviare all'ISS-Parte Seconda" (23 maggio 2013).

## DATI RACCOLTI DALL'RNMR

### Descrizione generale

Dopo la validazione regionale, i record dei dataset regionali sono stati riuniti in un unico file contenente 195.598 record e i record duplicati sono stati identificati, distinti per tipologia e gestiti come indicato in Tabella 1 per ottenere il database nazionale e i suoi subset, da utilizzare a seconda dei diversi obiettivi di analisi.

Il risultato di questo processo di selezione è riportato in Tabella 2.

**Tabella 2. Numerosità dei record del Database nazionale e dei suoi subset nell'RNMR\***

| Regione di invio<br>del dataset | Record               |  |               |             |
|---------------------------------|----------------------|--|---------------|-------------|
|                                 | dataset<br>regionali | dataset regionali presenti<br>nel Database nazionale | subset 1      | subset 2    |
| Abruzzo                         | 1307                 | 1305   | 1254          | 103         |
| Basilicata                      | 614                  | 614  | 609           | 24          |
| Calabria                        | 2830                 | 2830   | 2805          | 128         |
| Campania                        | 10385                | 10382  | 10070         | 538         |
| Emilia-Romagna                  | 17764                | 17761  | 17268         | 465         |
| Friuli Venezia Giulia           | 2283                 | 2283   | 2283          | **          |
| Lazio                           | 26713                | 26663  | 25263         | 852         |
| Liguria                         | 4911                 | 4909   | 4627          | 212         |
| Lombardia                       | 26285                | 26282  | 25218         | 874         |
| Marche                          | 5230                 | 5212   | 5105          | 246         |
| Molise                          | 533                  | 531  | 528           | 7           |
| PA Bolzano                      | 2596                 | 2596   | 2572          | 39          |
| PA Trento                       | 670                  | 670  | 664           | 11          |
| Piemonte                        | 18090                | 18087  | 17995         | 555         |
| Puglia                          | 7549                 | 7539   | 7335          | 208         |
| Sardegna                        | 4257                 | 4252   | 4208          | 86          |
| Sicilia                         | 7802                 | 7797   | 7628          | 237         |
| Toscana                         | 25695                | 25695  | 25576         | 1269        |
| Umbria                          | 1708                 | 1708   | 1657          | 36          |
| Valle d'Aosta                   | 93                   | 93   | 92            | 6           |
| Veneto                          | 28283                | 28283  | 27865         | 711         |
| <b>Totale</b>                   | <b>195598</b>        | <b>195492</b>  | <b>190622</b> | <b>6607</b> |

\* Il Database nazionale risulta dall'esclusione dei duplicati con stesso CF, patologia e Presidio risultanti dopo aver riunito in un unico *file* tutti i *dataset* regionali. Il subset 1 è ottenuto escludendo i duplicati con stesso CF e stessa patologia dal Database nazionale. Il subset 2 è costituito dai record del subset 1 che presentano stesso CF.

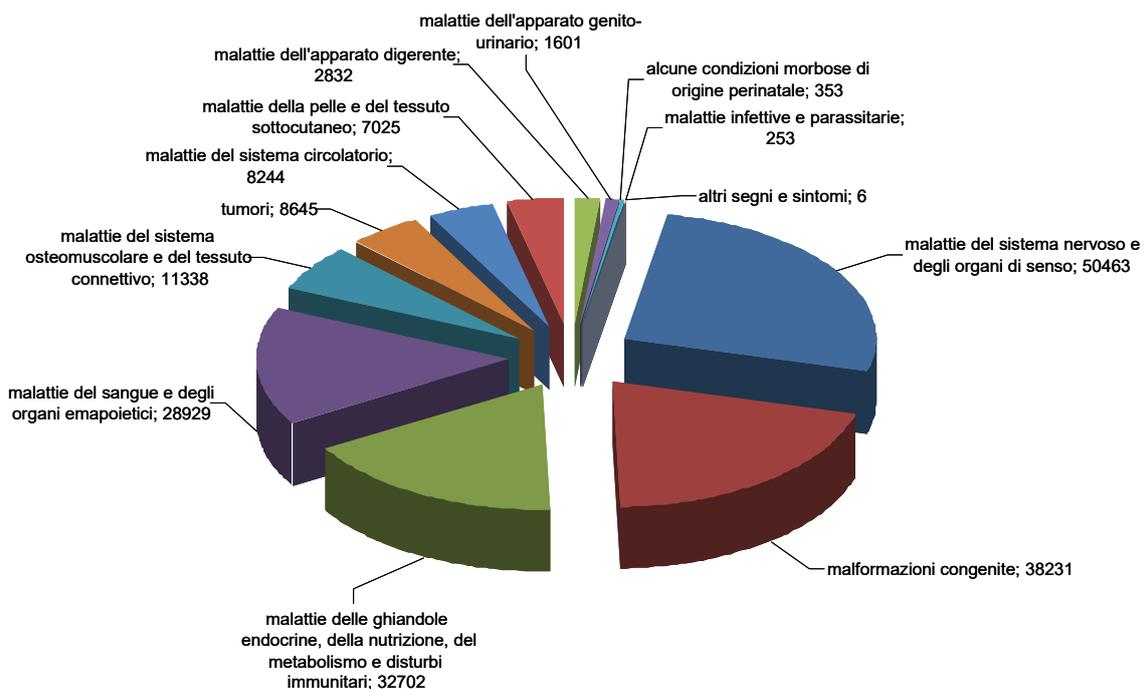
\*\* Il Friuli Venezia Giulia non fornisce al Registro Nazionale Malattie Rare i codici fiscali per i casi segnalati; pertanto questa analisi non evidenzia duplicati che coinvolgono le segnalazioni da questa Regione

Da questa tabella si può notare che il Database nazionale è costituito da 195.492 record. Il subset 1 è costituito da 190.622 record e pertanto sono stati eliminati 4.870 record duplicati di tipo 2 presenti nel Database nazionale (CF e patologia uguali e diverso Presidio di segnalazione). Infine, il subset 2 è costituito da 6.607 record del subset 1 che hanno lo stesso CF (questi record hanno necessariamente diagnosi diverse), relativi a 3.273 casi. Poiché la segnalazione delle patologie afferenti ai gruppi previsti dal DM 279/2001 differisce tra le varie

Regioni (in alcuni casi viene indicato solo il nome del Gruppo, in altri viene specificato il nome della patologia) solo per 925 casi si può parlare con certezza di patologie multiple, poiché i record associati allo stesso caso riportano patologie con diverso codice di esenzione.

I record del subset 1 (finalizzato all'analisi delle patologie) sono relativi a 91.550 (48,0% del totale) occorrenze di patologia rara definite da 275 codici individuali e 99.072 (52,0% del totale) occorrenze di patologia rara definite da 47 codici di gruppo. Il 50% delle occorrenze relative ai codici di esenzione individuali è rappresentato complessivamente dalle seguenti 14 patologie più frequenti: cheratocono, sclerosi laterale amiotrofica, pubertà precoce idiopatica, sindrome di Down, malattia di Behçet, pemfigoide bolloso, sindrome di Klinefelter, pemfigo, *Lichen sclerosus et atrophicus*, acalasia, sindrome di Arnold-Chiari, sindrome di Turner, polineuropatia cronica infiammatoria demielinizante, arterite a cellule giganti. All'altro estremo della distribuzione delle frequenze si trovano 10 patologie con una sola occorrenza segnalata. Tra i gruppi, il 48% delle occorrenze è rappresentato dai seguenti gruppi più frequenti: difetti ereditari della coagulazione, anemie ereditarie, connettiviti indifferenziate, distrofie retiniche ereditarie, neurofibromatosi.

La distribuzione delle segnalazioni di patologia rara secondo la classificazione internazionale delle malattie (*International Classification of Diseases 9<sup>th</sup> revision, Clinical Modification, ICD-9 CM*), eseguita in base ai loro codici di esenzione definiti dal DM 279/2001, è riportata in Figura 1.

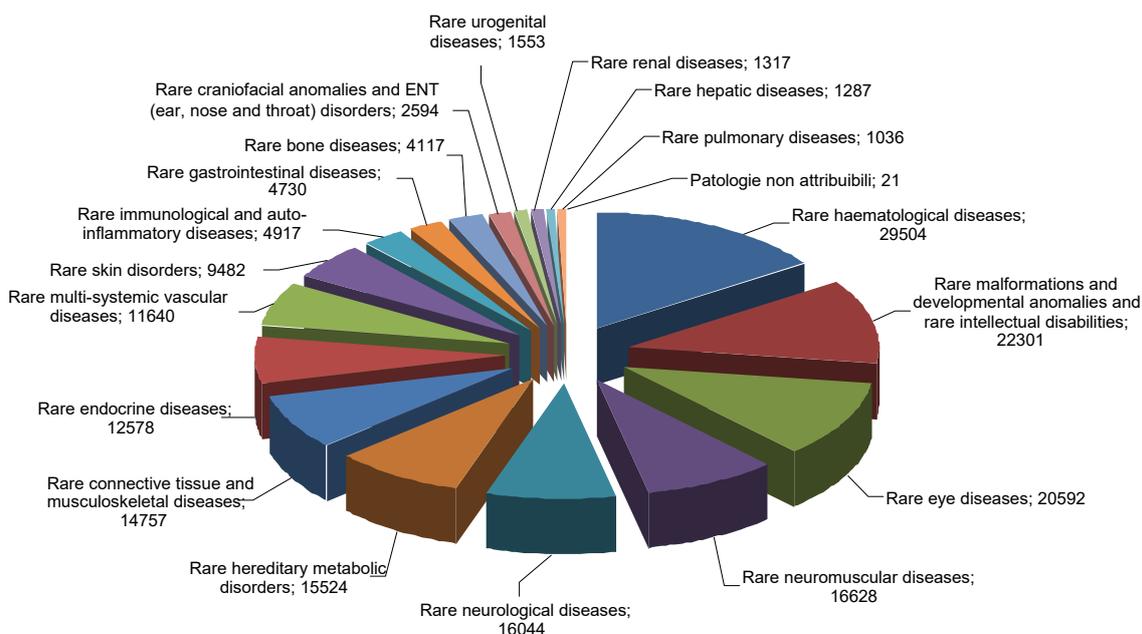


**Figura 1. MR segnalate all'RNMR per gruppi di malattie ICD-9 CM al 31/12/2014**

I gruppi di malattie ICD-9 CM più segnalati nell'RNMR sono, in ordine decrescente di frequenza, le malattie del sistema nervoso e degli organi di senso; le malformazioni congenite; le malattie delle ghiandole endocrine, della nutrizione, del metabolismo e disturbi immunitari; e

le malattie del sangue e degli organi ematopoietici. Questi gruppi di patologie rappresentano complessivamente il 79% delle occorrenze segnalate all’RNMR.

Data la rilevanza che le reti europee di riferimento (ERN) hanno assunto in Italia, viene riportata anche l’assegnazione delle patologie ai Gruppi ERN adottata dall’Organismo di coordinamento e monitoraggio degli ERN (Appendice C) e la distribuzione delle occorrenze di MR attribuite a questi gruppi (Figura 2).



**Figura 2. MR segnalate all’RNMR per Gruppi ERN al 31/12/2014**

Le tipologie di ERN in cui si contano il maggior numero di occorrenze sono quelle relative alle malattie ematologiche, alle malformazioni congenite, alle malattie dell’occhio e alle malattie neuromuscolari. Le occorrenze afferenti a questi 4 gruppi rappresentano complessivamente il 47% delle occorrenze totali del subset 1.

## Valori mancanti, inaccurati o incongruenti

I risultati dei controlli descritti nei capitoli precedenti sono riassunti nella Tabella 3. La completezza e accuratezza dei dati del database mostra una serie di carenze, alcune delle quali possono avere conseguenze importanti sulle elaborazioni dei dati, sia per l’importanza delle variabili che per la dimensione delle carenze. In particolare si può osservare l’elevato numero di record per i quali manca o è inaccurata la data di esordio. Tutte le altre osservazioni si riferiscono, ciascuna, a meno del 2% dei record.

Tabella 3. Risultati del controllo di qualità dei dati inviati dalle Regioni/PA al Registro Nazionale Malattie Rare (Dataset nazionale)

| Controlli effettuati                         | AB   | BA  | CA   | CP    | ER    | FVG  | LA    | LI   | LO    | MA   | MO  | PAB  | PAT  | P&VA  | PU   | SA   | SI   | TO    | UM   | VE    | Tot.          |       |
|--|------|-----|------|-------|-------|------|-------|------|-------|------|-----|------|------|-------|------|------|------|-------|------|-------|---------------|-------|
| <b>Record totali</b>                         | 1305 | 614 | 2830 | 10382 | 17761 | 2283 | 26663 | 4909 | 26282 | 5212 | 531 | 2596 | 670  | 18180 | 7539 | 4252 | 7797 | 25695 | 1708 | 28283 | <b>195492</b> |       |
| <b>Data di nascita</b>                       |      |     |      |       |       |      |       |      |       |      |     |      |      |       |      |      |      |       |      |       |               |       |
| anteriore al 1915                            | 0    | 1   | 0    | 0     | 8     | 0    | 3     | 0    | 6     | 0    | 0   | 0    | 0    | 6     | 0    | 0    | 0    | 0     | 0    | 0     | 0             | 1     |
| inaccurata                                   | 0    | 0   | 0    | 0     | 0     | 0    | 0     | 0    | 146   | 0    | 0   | 0    | 0    | 0     | 11   | 0    | 1    | 2     | 0    | 0     | 1             | 176   |
| mancante                                     | 0    | 0   | 0    | 0     | 4     | 0    | 6     | 0    | 0     | 0    | 0   | 0    | 0    | 2     | 0    | 0    | 0    | 0     | 0    | 0     | 0             | 161   |
| <b>Data di esordio</b>                       |      |     |      |       |       |      |       |      |       |      |     |      |      |       |      |      |      |       |      |       |               |       |
| fuori periodo (1915-2014)                    | 0    | 0   | 0    | 0     | 0     | 0    | 0     | 0    | 0     | 0    | 0   | 0    | 0    | 1     | 0    | 0    | 0    | 0     | 0    | 0     | 0             | 1     |
| inaccurata                                   | 0    | 0   | 0    | 148   | 0     | 0    | 4805  | 0    | 0     | 319  | 0   | 0    | 0    | 280   | 0    | 0    | 0    | 0     | 0    | 0     | 0             | 9157  |
| sconosciuta                                  | 220  | 285 | 453  | 0     | 0     | 0    | 3055  | 0    | 1027  | 30   | 0   | 0    | 0    | 0     | 0    | 1900 | 829  | 0     | 0    | 0     | 0             | 4744  |
| casi asintomatici                            | 42   | 67  | 161  | 0     | 0     | 0    | 550   | 0    | 330   | 17   | 0   | 0    | 0    | 0     | 0    | 62   | 303  | 2843  | 0    | 0     | 0             | 3825  |
| mancante                                     | 0    | 0   | 36   | 2959  | 4880  | 2283 | 0     | 783  | 0     | 0    | 0   | 933  | 119  | 0     | 4221 | 477  | 0    | 3693  | 1049 | 20130 | 41563         |       |
| <b>Data di 1ª diagnosi /certificazione</b>   |      |     |      |       |       |      |       |      |       |      |     |      |      |       |      |      |      |       |      |       |               |       |
| anteriore 1915                               | 0    | 0   | 0    | 0     | 0     | 0    | 1     | 0    | 0     | 0    | 0   | 0    | 0    | 0     | 0    | 0    | 0    | 0     | 0    | 0     | 0             | 1     |
| inaccurata                                   | 0    | 0   | 0    | 0     | 0     | 0    | 1     | 0    | 252   | 0    | 0   | 0    | 0    | 98    | 0    | 0    | 0    | 6     | 0    | 0     | 0             | 357   |
| mancante                                     | 0    | 0   | 39   | 0     | 0     | 0    | 0     | 0    | 0     | 0    | 0   | 0    | 0    | 144   | 0    | 9    | 0    | 168   | 0    | 0     | 0             | 360   |
| <b>Data di decesso</b>                       |      |     |      |       |       |      |       |      |       |      |     |      |      |       |      |      |      |       |      |       |               |       |
| posteriore al 2014                           | 0    | 0   | 0    | 0     | 0     | 25   | 0     | 0    | 0     | 0    | 0   | 0    | 0    | 102   | 0    | 6    | 1    | 12    | 0    | 0     | 0             | 146   |
| inaccurata                                   | 0    | 0   | 0    | 0     | 0     | 0    | 0     | 0    | 0     | 0    | 0   | 0    | 0    | 0     | 0    | 0    | 0    | 0     | 0    | 0     | 0             | 0     |
| mancante                                     | 0    | 0   | 0    | 0     | 0     | 0    | 25    | 0    | 0     | 0    | 0   | 0    | 0    | 0     | 0    | 0    | 0    | 0     | 0    | 0     | 0             | 25    |
| <b>Dati anagrafici</b>                       |      |     |      |       |       |      |       |      |       |      |     |      |      |       |      |      |      |       |      |       |               |       |
| CF mancante                                  | 0    | 0   | 0    | 81    | 270   | 2283 | 5     | 0    | 0     | 0    | 0   | 0    | 0    | 0     | 0    | 0    | 0    | 0     | 0    | 0     | 0             | 2639  |
| CF non conforme                              | 0    | 0   | 0    | 4     | 0     | 0    | 36    | 1    | 0     | 0    | 0   | 0    | 0    | 14    | 10   | 5    | 2    | 24    | 2    | 0     | 0             | 98    |
| dati residenza insufficienti                 | 0    | 0   | 0    | 8     | 16    | 23   | 130   | 0    | 0     | 0    | 0   | 1    | 0    | 205   | 0    | 0    | 0    | 1312  | 0    | 0     | 0             | 1695  |
| <b>Patologie</b>                             |      |     |      |       |       |      |       |      |       |      |     |      |      |       |      |      |      |       |      |       |               |       |
| codice esenzione mancante                    | 0    | 0   | 0    | 0     | 0     | 0    | 0     | 0    | 0     | 0    | 0   | 0    | 0    | 0     | 0    | 0    | 0    | 0     | 0    | 0     | 0             | 0     |
| denominazione patologia mancante             | 0    | 0   | 0    | 0     | 0     | 0    | 0     | 0    | 0     | 0    | 0   | 0    | 0    | 0     | 0    | 0    | 0    | 0     | 0    | 0     | 0             | 0     |
| <b>Strutture di diagnosi/ certificazione</b> |      |     |      |       |       |      |       |      |       |      |     |      |      |       |      |      |      |       |      |       |               |       |
| ente 1ª diagnosi non conosciuto              | 10   | 67  | 28   | n.a.  | n.a.  | n.a. | 2527  | n.a. | 5577  | 34   | 18  | n.a. | n.a. | 690   | n.a. | 484  | 14   | 960   | n.a. | n.a.  | n.a.          | 10409 |

**AB** Abruzzo; **BA** Basilicata; **CA** Calabria; **CP** Campania; **ER** Emilia Romagna; **FVG** Friuli-Venezia Giulia; **LA** Lazio; **LI** Liguria; **LO** Lombardia; **MA** Marche; **MO** Molise; **PAB** PA Bolzano; **PAT** Trento; **P&VA** Piemonte e Valle d'Aosta; **PU** Puglia; **SA** Sardegna; **SI** Sicilia; **TO** Toscana; **UM** Umbria; **VE** Veneto

**Data di nascita**: il dato inaccurato comprende date costruite con anno di nascita inaccurato o mancante e date non riconducibili ad uno dei seguenti formati data standard (date in formato data di Excel; date in formato testo di tipo g/m/aa, g/m/aaaa, m/g/aa, m/g/aaaa).

**Data di 1ª diagnosi/certificazione**: per Piemonte, Valle d'Aosta, Lombardia e Sardegna, che appartengono al gruppo delle Regioni DD ma comunicano entrambe le date, viene riportato il risultato del controllo solo sulla data di prima diagnosi

**Data di decesso**: il dato viene considerato mancante se, in corrispondenza dello stato "morto", il campo è vuoto

**Dati anagrafici**: il dato di residenza è considerato insufficiente se sono mancanti contemporaneamente i valori per il comune, la provincia e la regione di residenza.

**Ente di 1ª diagnosi**: il dato viene considerato mancante se il campo è vuoto. N.a.: indica che il controllo non è applicato in quanto il dato non è previsto nel tracciato record utilizzato

Data l'importanza che le date di esordio, di diagnosi e di certificazione possono avere in diverse elaborazioni che richiedono riferimenti temporali, come, ad esempio, la stima dell'incidenza delle patologie, del ritardo diagnostico e dell'attività dei Presidi della Rete Nazionale delle MR, è stato eseguito uno studio più approfondito mirante a valutare la possibilità di eseguire elaborazioni basate su queste variabili.

La Tabella 4 riporta, per tutto il periodo di raccolta dei dati, il numero di occorrenze di MR per Regione di residenza dei pazienti, specificando anche la frazione di occorrenze che in ciascuna Regione sono corredate di una valida data di prima diagnosi o di certificazione. Infatti, il numero di occorrenze totali per ogni Regione è dato dalla somma delle segnalazioni fatte dalla Regione stessa e dalle segnalazioni fatte dalle altre Regioni per i casi residenti nella Regione presa in considerazione. Quindi la disponibilità del dato relativo alla data di prima diagnosi o di certificazione dipende dal tracciato record utilizzato dalla Regione di invio della notifica. Nella Tabella 4 si considerano anche i dati relativi alla data di certificazione che alcune Regioni DD comunicano in aggiunta alla data di prima diagnosi. Per questo motivo la somma delle percentuali delle ultime due colonne può essere superiore a 100. Questi dati sono comunicati da Piemonte e Valle d'Aosta, Lombardia e Sardegna. I risultati ottenuti mostrano che le Regioni con almeno il 90% (valore di riferimento scelto arbitrariamente) di occorrenze corredate da una valida data di prima diagnosi sono: Lazio, Lombardia, Piemonte, Sardegna, Toscana e Valle d'Aosta. Le Regioni in cui la stessa soglia è soddisfatta per la data di certificazione sono: Emilia-Romagna, Friuli Venezia Giulia, PA Bolzano, PA Trento e Veneto.

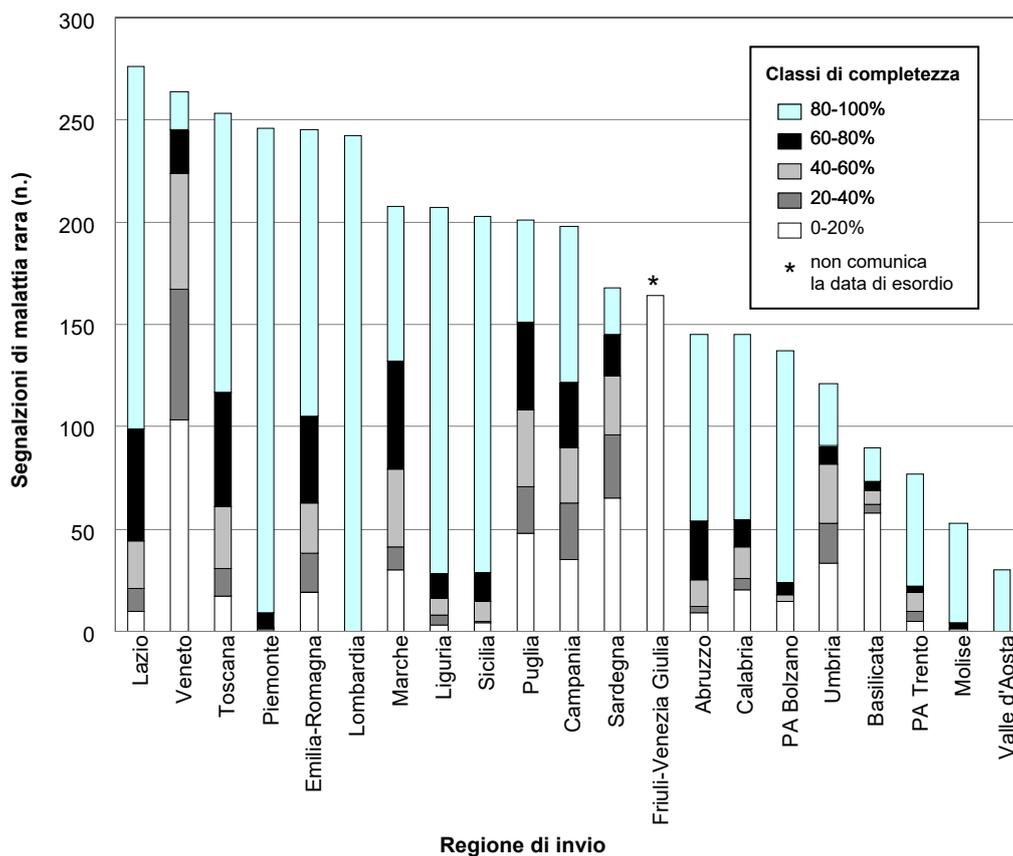
**Tabella 4. Record per Regione di residenza del paziente e validità delle date di prima diagnosi e di certificazione**

| Regione di residenza            | Record totali (n.) | Record con date di prima diagnosi M-I-FP** (n.) | Record con date di certificazione M-I-FP** | Record con data valida (%) |                |
|---------------------------------|--------------------|---|--|----------------------------|----------------|
|                                 |                    |   |  | prima diagnosi             | certificazione |
| Abruzzo                         | 2629               | 4   | 1  | 88,3                       | 14,8           |
| Basilicata                      | 1317               | 3   | 0  | 72,2                       | 31,1           |
| Calabria                        | 5071               | 39  | 2  | 86,9                       | 16,6           |
| Campania                        | 13174              | 10  | 9  | 26,9                       | 74,8           |
| Emilia-Romagna                  | 16441              | 11  | 7  | 8,2                        | 95,2           |
| Friuli Venezia Giulia           | 2876               | 0   | 1  | 9,2                        | 94,3           |
| Lazio                           | 20684              | 4   | 9  | 96,6                       | 4,4            |
| Liguria                         | 4140               | 1   | 2  | 18,7                       | 88,1           |
| Lombardia                       | 23837              | 2   | 5  | 93,8                       | 96,4           |
| Marche                          | 5934               | 242   | 2  | 89,4                       | 8,4            |
| Molise                          | 761                | 0   | 0  | 81,5                       | 20,8           |
| PA Bolzano                      | 2672               | 0   | 0  | 2,6                        | 98,4           |
| PA Trento                       | 1667               | 0   | 0  | 9,7                        | 95,9           |
| Piemonte                        | 18422              | 224   | 1  | 97,2                       | 97,6           |
| Puglia                          | 9629               | 4   | 0  | 19,4                       | 84,2           |
| Sardegna                        | 4847               | 9   | 3709                                       | 96,1                       | 15,6           |
| Sicilia                         | 10057              | 4   | 0  | 89,6                       | 14,6           |
| Toscana                         | 16920              | 130   | 5  | 96,0                       | 4,7            |
| Umbria                          | 2935               | 2   | 1  | 38,9                       | 62,9           |
| Valle d'Aosta                   | 259                | 3   | 0  | 91,1                       | 95,4           |
| Veneto                          | 24760              | 1   | 2  | 3,7                        | 98,2           |
| Estero                          | 61                 | 0   | 0  | 23,0                       | 98,4           |
| Dati di residenza insufficienti | 1529               | 13  | 0  | 96,3                       | 16,3           |

\*\* M-I-FP: mancante, inaccurata e fuori del periodo 1915-2014

(fonte: subset 1; Regioni di origine delle segnalazioni: Tutte; Selezione dei record: Tutti i record; Record totali: 190622.)

La possibilità di definire con qualche attendibilità la data di esordio dipende dalla fonte informativa (supportata da documentazione clinica) e dalle caratteristiche della malattia. Pertanto, lo studio della completezza della data di esordio ha preso in considerazione, oltre che la Regione di invio delle segnalazioni, anche la patologia (Figura 3). La figura indica, distinte per Regione di invio, il numero di patologie che, in base alla completezza della data di esordio, rientrano nelle classi di completezza indicate. Si può così osservare che, anche per Regioni che segnalano un notevole e comparabile numero di codici di esenzione, la completezza di questo dato può essere molto diversa.



**Figura 3. Segnalazioni di malattie rare per completezza della data di esordio per Regione di invio**

(fonte: Database Nazionale; Regioni di origine delle segnalazioni: tutte;  
Selezione dei record: tutti; Record totali: 195492)

Si possono comunque osservare Regioni in cui tutte o quasi tutte le patologie mostrano una completezza della data di esordio superiore all'80%. Considerando le difficoltà insite nella determinazione certa della data di esordio di molte patologie rare, queste osservazioni suggeriscono che i criteri di raccolta o comunicazione della data di esordio non sono ben definiti e omogenei in tutto il sistema.

## Validità interna del database

### Andamenti temporali delle segnalazioni per Regione di residenza del paziente

Lo studio degli andamenti temporali delle segnalazioni è stato svolto al fine di conoscere meglio le caratteristiche della base di dati dell'RNMR, e in particolare per verificare la possibilità di condurre elaborazioni epidemiologiche attendibili e definire i periodi temporali da utilizzare per queste elaborazioni. A questo scopo i dati sono stati analizzati con riferimento alla Regione di residenza dei casi segnalati e tenendo distinte le segnalazioni in base al tracciato record utilizzato, per i motivi spiegati nella sezione metodologica. Per una visione di insieme dei dati, la Tabella 5 riporta la distribuzione delle segnalazioni nel periodo 1915-2014, per Regione di residenza dei casi segnalati e distinte in base al tracciato record utilizzato.

**Tabella 5. Segnalazioni di malattia rara in vari periodi di interesse, distinte per tracciato record utilizzato e per Regione di residenza dei casi segnalati**

| Regione di residenza  | Data di prima diagnosi |              |              | Data di certificazione |              |              |
|-----------------------|------------------------|--------------|--------------|------------------------|--------------|--------------|
|                       | 1915-2000              | 2001-2011    | 2012-2014    | 1915-2000              | 2001-2011    | 2012-2014    |
| Abruzzo               | 327                    | 1150         | 844          | 0                      | 224          | 164          |
| Basilicata            | 104                    | 544          | 303          | 0                      | 139          | 271          |
| Calabria              | 1234                   | 2513         | 662          | 0                      | 412          | 432          |
| Campania              | 551                    | 2099         | 891          | 0                      | 1458         | 8392         |
| Emilia-Romagna        | 203                    | 837          | 308          | 0                      | 9045         | 6605         |
| Friuli Venezia Giulia | 37                     | 156          | 71           | 0                      | 1031         | 1680         |
| Lazio                 | 3739                   | 10862        | 5376         | 1                      | 450          | 463          |
| Liguria               | 124                    | 465          | 185          | 0                      | 1234         | 2415         |
| Lombardia             | 4475                   | 13007        | 4888         | 0                      | 14085        | 8892         |
| Marche                | 908                    | 3206         | 1192         | 0                      | 305          | 196          |
| Molise                | 101                    | 348          | 171          | 0                      | 49           | 109          |
| PA Bolzano            | 10                     | 42           | 18           | 0                      | 1636         | 994          |
| PA Trento             | 16                     | 104          | 42           | 0                      | 876          | 722          |
| Piemonte              | 3288                   | 10309        | 4312         | 0                      | 11525        | 6456         |
| Puglia                | 275                    | 1130         | 465          | 0                      | 1111         | 6996         |
| Sardegna              | 1648                   | 2504         | 505          | 30                     | 170          | 557          |
| Sicilia               | 1965                   | 4266         | 2783         | 0                      | 818          | 648          |
| Toscana               | 2700                   | 10242        | 3300         | 0                      | 426          | 373          |
| Umbria                | 209                    | 653          | 279          | 0                      | 124          | 1723         |
| Valle d'Aosta         | 43                     | 153          | 40           | 0                      | 115          | 132          |
| Veneto                | 108                    | 564          | 235          | 0                      | 17000        | 7305         |
| <b>Totali</b>         | <b>22451</b>           | <b>66254</b> | <b>26870</b> | <b>31</b>              | <b>62542</b> | <b>55525</b> |

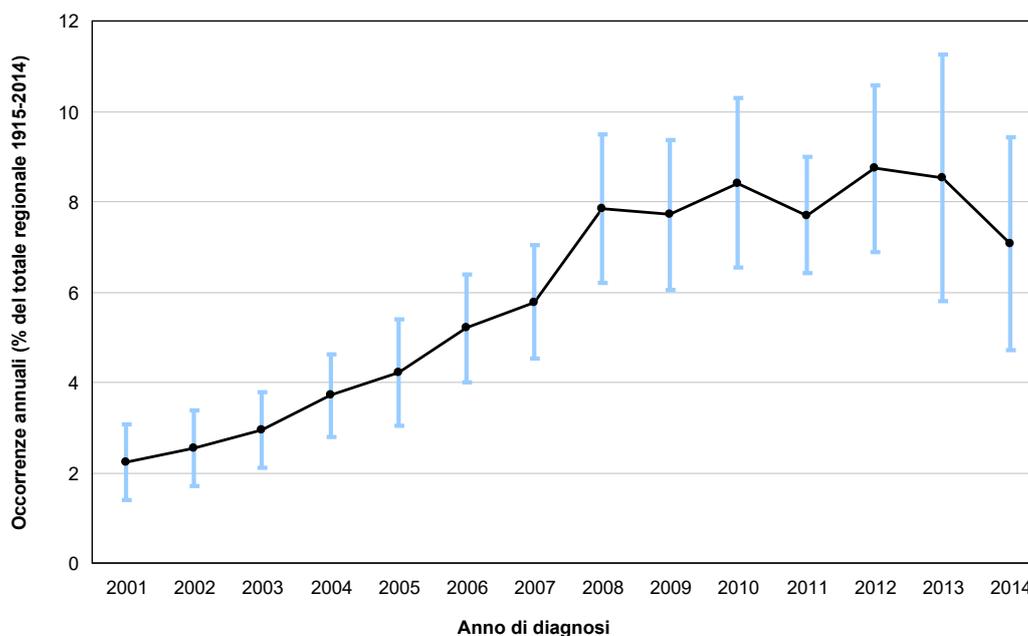
(fonte: subset 1; Regioni di origine delle segnalazioni: Regioni DD (per le segnalazioni relative alla data di prima diagnosi); Regioni DC + Piemonte, Valle d'Aosta, Lombardia e Sardegna (per le segnalazioni relative alla data di certificazione); Record totali: per la data di prima diagnosi: 115.575; per la data di certificazione: 118098.)

Considerando il limitato numero di segnalazioni con date di prima diagnosi o di certificazione anteriori al 2001, un esame più dettagliato è stato svolto solo sugli andamenti temporali delle segnalazioni con data di prima diagnosi o certificazione nel periodo dal 2001 al 2014 (come mostrato nelle Figure 4-7 dei paragrafi successivi). Al fine di confrontare solo gli andamenti nel tempo delle segnalazioni relative ai pazienti in ciascuna Regione, le segnalazioni annuali sono riportate in percentuale rispetto al totale delle segnalazioni relative ai residenti in

ciascuna Regione del periodo 1915-2014. In questo modo, il confronto interregionale degli andamenti nel tempo prescinde dalla dimensione della popolazione regionale e dalle sue variazioni nel periodo di tempo considerato. Dal momento che nelle Figure 4 e 6 le malattie più frequenti esercitano un effetto di mascheramento sulle patologie meno frequenti, le Figure 5 e 7 riportano i dati per le sole patologie con segnalazioni totali nazionali inferiori a 600. La distribuzione delle segnalazioni rispetto ai Presidi e Regioni di invio, come anche la frequenza delle patologie in rapporto alla popolazione regionale non sono oggetto di questo studio e saranno trattate nelle sezioni successive.

## Segnalazioni corredate di data di diagnosi

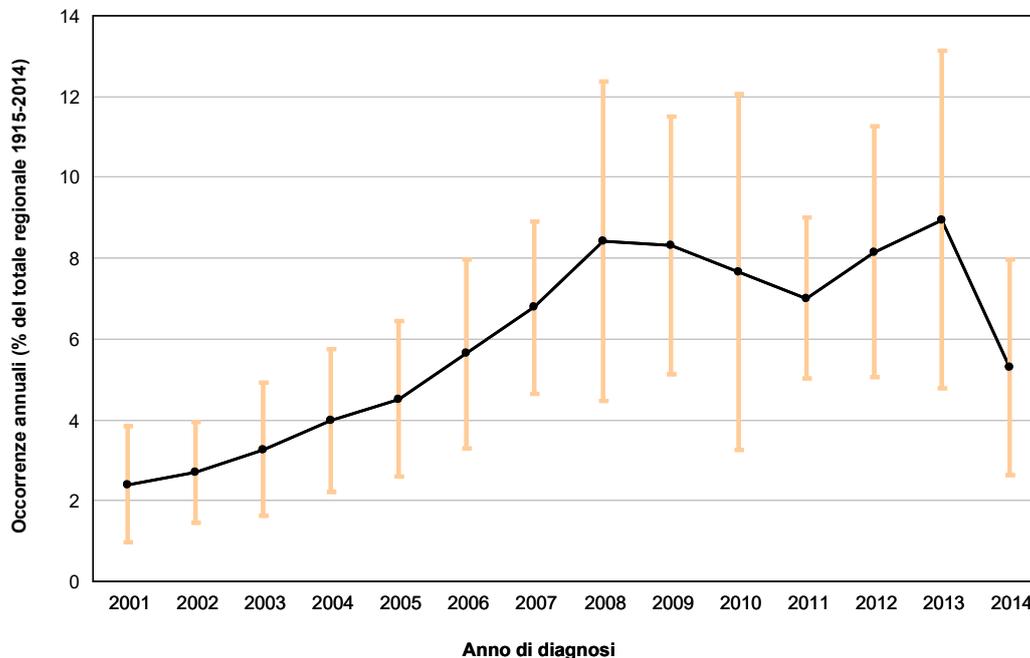
La Figura 4 mostra che le segnalazioni annuali hanno un andamento crescente nel periodo 2001-2008, per poi attestarsi su un livello approssimativamente costante dal 2008 al 2014. Di fatto, la media ( $7,9 \pm 20\%$ ) delle segnalazioni annuali nel periodo 2008-2011 non differisce significativamente dalla media delle segnalazioni annuali nel periodo 2012-2014 ( $8,1 \pm 29\%$ ). Pertanto si può assumere che i dati dell'intero periodo 2008-2014 siano utili per le valutazioni epidemiologiche. Le differenze interregionali mostrano una Deviazione Standard (DS) relativa attorno al 25%, che tende ad aumentare nel periodo successivo al 2012, raggiungendo qui il 33%.



**Figura 4. Segnalazioni di malattia rara (media e DS) per anno di prima diagnosi: tutte le patologie**  
 (Fonte: subset 1; Regioni di origine delle segnalazioni: Regioni DD; Selezione dei record:  
 Record con data di diagnosi valida e nel periodo 1915-2014; Record totali: 115.575)

Gli stessi andamenti, ma con variabilità più accentuate, sono mostrati dalle patologie meno frequenti (Figura 5) che, nel periodo successivo al 2008 si attestano su un valore percentuale (relativo al totale delle stesse patologie) di segnalazioni annuali comparabile con quello osservato sull'insieme di tutte le patologie. Le maggiori deviazioni dalla media sono relative

alle popolazioni con minor numero di casi (Valle d'Aosta e PA), cui si aggiungono, successivamente al 2011, le variazioni in calo delle segnalazioni relative ai residenti di Calabria e Sardegna, e i picchi delle segnalazioni relative ai residenti di Abruzzo e Basilicata (dati non mostrati).



**Figura 5. Segnalazioni di malattia rara (media e DS) per anno di prima diagnosi: patologie con meno di 600 segnalazioni nazionali**

(Fonte: subset 1; Regioni di origine delle segnalazioni: Regioni DD; Selezione dei record: Record con data di diagnosi valida e nel periodo 1915-2014; Record totali: 17020)

In Tabella 6 sono riportate le medie e DS delle occorrenze in ciascuna Regione nei periodi 2008-2014 e 2012-2014. Si può osservare che i valori di 12% e 13% rappresentano il primo quartile\* della distribuzione della DS relativa, rispettivamente per il periodo 2008-2014 (Campania, Emilia-Romagna, Lazio, Marche, Piemonte, Puglia, Toscana, Umbria) e per il periodo 2012-2014 (Calabria, Campania, Lazio, Marche, Molise, Umbria)\*\*.

\* Data una distribuzione di un carattere quantitativo oppure qualitativo ordinabile, i quartili sono quei valori che ripartiscono la popolazione in quattro parti di uguale numerosità. Per ragioni di calcolo, nel caso in oggetto, le quattro parti in cui si suddividono le 21 Regioni e province autonome oggetto del rapporto è costituita da 6 Regioni.

\*\* Il primo quartile è costituito dalle sei Regioni o PA con le minori variazioni del numero di segnalazioni annuali totali, che mostrano una deviazione standard relativa inferiore o uguale al 12 e 13% nei periodi considerati.

**Tabella 6. Segnalazioni annuali di malattia rara corredate di data di prima diagnosi, per periodo di prima diagnosi e per Regione di residenza del paziente (% del totale regionale nel periodo 1915-2014)**

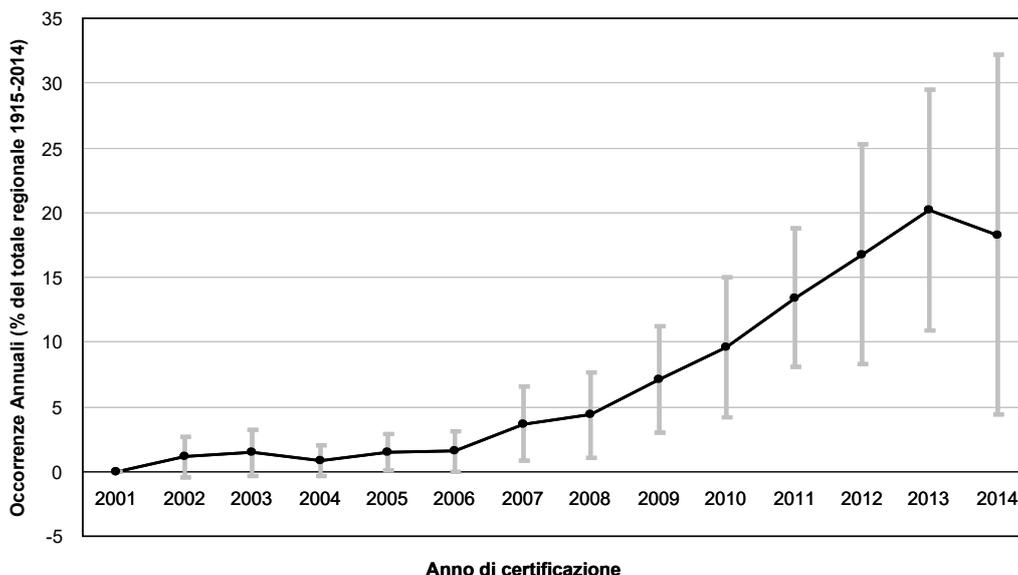
| Regione di residenza  | Media $\pm$ DS (DS%) |                     |
|-----------------------|----------------------|---------------------|
|                       | Periodo 2008-2014    | Periodo 2012-2014   |
| Abruzzo               | 9,2 $\pm$ 2,8 (31)   | 12,1 $\pm$ 1,7 (14) |
| Basilicata            | 9,6 $\pm$ 2,4 (25)   | 10,6 $\pm$ 2,9 (27) |
| Calabria              | 6,2 $\pm$ 1,2 (19)   | 5,0 $\pm$ 0,2 (5)   |
| Campania              | 8,0 $\pm$ 1,0 (12)   | 8,4 $\pm$ 0,7 (9)   |
| Emilia-Romagna        | 7,8 $\pm$ 0,9 (12)   | 7,6 $\pm$ 1,2 (16)  |
| Friuli Venezia Giulia | 8,3 $\pm$ 1,3 (16)   | 9,0 $\pm$ 1,8 (20)  |
| Lazio                 | 8,3 $\pm$ 0,8 (10)   | 9,0 $\pm$ 0,5 (6)   |
| Liguria               | 7,8 $\pm$ 1,3 (17)   | 8,0 $\pm$ 1,3 (16)  |
| Lombardia             | 8,1 $\pm$ 1,8 (22)   | 7,3 $\pm$ 2,0 (28)  |
| Marche                | 7,1 $\pm$ 0,8 (11)   | 7,5 $\pm$ 0,8 (11)  |
| Molise                | 8,1 $\pm$ 1,5 (18)   | 9,2 $\pm$ 1,2 (13)  |
| PA Bolzano            | 9,2 $\pm$ 3,3 (36)   | 8,6 $\pm$ 3,1 (36)  |
| PA Trento             | 9,6 $\pm$ 2,5 (26)   | 8,6 $\pm$ 2,7 (31)  |
| Piemonte              | 8,3 $\pm$ 0,9 (11)   | 8,0 $\pm$ 1,1 (14)  |
| Puglia                | 8,0 $\pm$ 0,8 (11)   | 8,3 $\pm$ 1,2 (14)  |
| Sardegna              | 5,6 $\pm$ 1,9 (34)   | 3,6 $\pm$ 1,1 (30)  |
| Sicilia               | 8,2 $\pm$ 2,5 (31)   | 10,3 $\pm$ 1,9 (18) |
| Toscana               | 6,4 $\pm$ 0,8 (12)   | 6,8 $\pm$ 1,1 (16)  |
| Umbria                | 7,7 $\pm$ 0,9 (12)   | 8,2 $\pm$ 0,6 (7)   |
| Valle d'Aosta         | 7,6 $\pm$ 2,6 (34)   | 5,6 $\pm$ 1,9 (34)  |
| Veneto                | 8,8 $\pm$ 1,5 (17)   | 8,6 $\pm$ 1,9 (22)  |

Fonte: subset 1; Regioni di origine delle segnalazioni: Regioni DD; Selezione dei record: Record con data di diagnosi valida e nel periodo 1915-2014; Record totali: 115.575.

## Segnalazioni corredate di data di certificazione

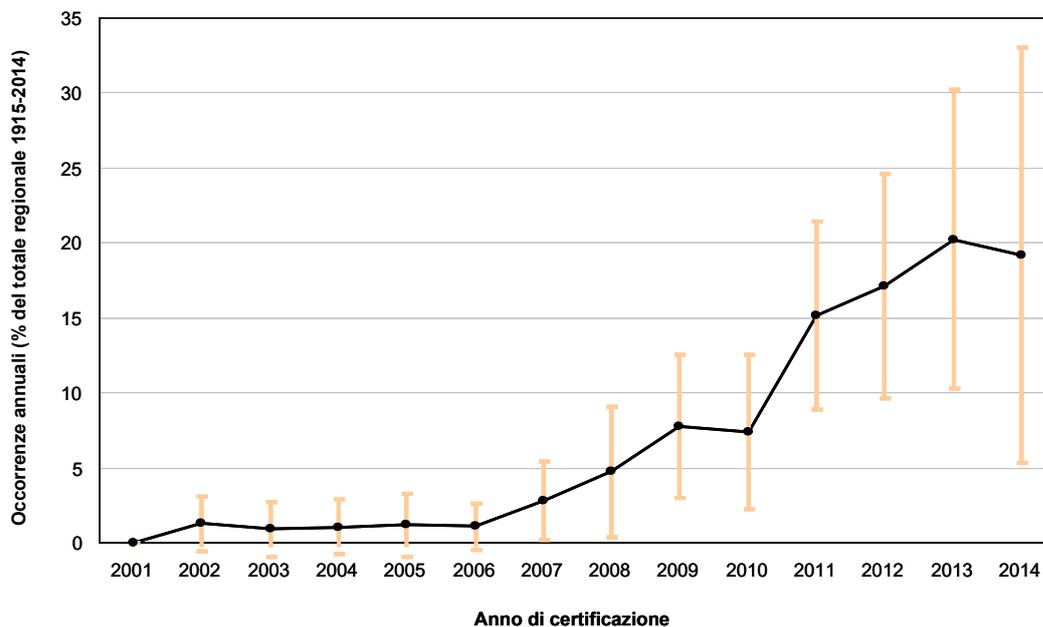
Per quanto riguarda le segnalazioni corredate di data di certificazione, la Figura 6 mostra un andamento crescente delle segnalazioni annuali dal 2006 per raggiungere un massimo del 20% circa nel 2013.

Nel triennio 2012-2014 le segnalazioni annuali mostrano una media ( $\pm$ DS relativa percentuale) pari a 18,4 $\pm$ 57%, significativamente superiore a quella del periodo 2008-2011 (8,6 $\pm$ 58%). Questa differenza non permette di produrre elaborazioni epidemiologiche utilizzando l'intero periodo; pertanto queste saranno limitate al triennio 2012-2014. Le differenze regionali sono caratterizzate in genere da una DS relativa compresa tra il 40% e il 100%. Queste osservazioni sono confermate dagli andamenti osservati per le patologie meno frequenti (Figura 7). L'esame delle segnalazioni relative ai pazienti residenti nelle singole Regioni mostra che, nella fase precedente il 2006, le segnalazioni con data di certificazione riguardano principalmente i residenti del Veneto, quindi nel 2006-2007 la raccolta della data di certificazione interessa in modo significativo anche i residenti di Piemonte e Valle d'Aosta (che, pur utilizzando il tracciato record A raccolgono anche questo dato) e gradualmente nel tempo altre Regioni fino ai residenti dell'Umbria, per i quali la raccolta della data di certificazione riceve un impulso significativo nel 2013; a volte, l'attivazione dei registri è seguita da picchi nelle segnalazioni annuali (dati non mostrati).



**Figura 6. Segnalazioni annuali di malattia rara (media e DS) per anno di certificazione: tutte le patologie**

Fonte: subset 1; Regioni di origine delle segnalazioni: Regioni DC più Piemonte, Valle d'Aosta, Lombardia e Sardegna; Selezione dei record: Record con data di certificazione valida e nel periodo 1915-2014; Record totali: 121.854.



**Figura 7. Segnalazioni annuali di malattia rara (media e DS) per anno di certificazione: patologie con meno di 600 segnalazioni nazionali**

Fonte: subset 1; Regioni di origine delle segnalazioni: Regioni DC più Piemonte, Valle d'Aosta, Lombardia e Sardegna; Selezione dei record: Record con data di certificazione valida e nel periodo 1915-2014; Record totali: 17.152

Queste caratteristiche sono riassunte in termini quantitativi nella Tabella 7. I valori di 27% e 12% rappresentano il primo quartile della distribuzione della DS delle segnalazioni annuali di ciascuna Regione per i periodi, rispettivamente 2008-2014 (Abruzzo, Emilia-Romagna, Marche, PA Bolzano, Piemonte, Veneto) e 2012-2014 (Emilia-Romagna, Liguria, PA Bolzano, PA Trento, Piemonte, Veneto). Anche in questo gruppo, quindi, molte Regioni e PA effettivamente mostrano una tendenza a raggiungere valori di segnalazioni annuali piuttosto costanti nel tempo.

**Tabella 7. Segnalazioni annuali di malattia rara corredate di data di certificazione, per periodo di certificazione e per Regione di residenza del paziente (% del totale regionale nel periodo 1915-2014)**

| Regione di residenza  | Media $\pm$ DS (DS%)  |                       |
|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
|                       | Periodo 2008-2014     | Periodo 2012-2014     |
| Abruzzo               | 12,3 $\pm$ 3,5 (29)   | 14,1 $\pm$ 3,6 (25)   |
| Basilicata            | 13,1 $\pm$ 9,0 (69)   | 22,0 $\pm$ 4,6 (21)   |
| Calabria              | 12,4 $\pm$ 5,3 (43)   | 17,1 $\pm$ 2,6 (16)   |
| Campania              | 14,0 $\pm$ 15,4 (110) | 28,4 $\pm$ 13,0 (46)  |
| Emilia-Romagna        | 13,1 $\pm$ 1,3 (10)   | 14,1 $\pm$ 0,3 (2)    |
| Friuli Venezia Giulia | 12,8 $\pm$ 10,7 (84)  | 20,7 $\pm$ 11,2 (54)  |
| Lazio                 | 12,8 $\pm$ 6,4 (50)   | 16,9 $\pm$ 5,2 (31)   |
| Liguria               | 14,2 $\pm$ 10,5 (74)  | 22,1 $\pm$ 2,5 (11)   |
| Lombardia             | 13,9 $\pm$ 4,6 (33)   | 12,9 $\pm$ 3,1 (24)   |
| Marche                | 11,7 $\pm$ 2,9 (25)   | 13,0 $\pm$ 2,0 (15)   |
| Molise                | 13,0 $\pm$ 9,2 (71)   | 23,0 $\pm$ 4,7 (20)   |
| PA Bolzano            | 14,1 $\pm$ 4,1 (29)   | 12,6 $\pm$ 1,5 (12)   |
| PA Trento             | 12,8 $\pm$ 4,3 (34)   | 15,1 $\pm$ 1,1 (7)    |
| Piemonte              | 12,1 $\pm$ 1,1 (9)    | 12,0 $\pm$ 1,0 (9)    |
| Puglia                | 13,9 $\pm$ 15,0 (108) | 28,8 $\pm$ 11,7 (41)  |
| Sardegna              | 12,9 $\pm$ 12,5 (97)  | 24,5 $\pm$ 11,0 (45)  |
| Sicilia               | 12,3 $\pm$ 5,5 (45)   | 14,7 $\pm$ 3,2 (22)   |
| Toscana               | 12,8 $\pm$ 4,8 (38)   | 15,6 $\pm$ 2,8 (18)   |
| Umbria                | 14,0 $\pm$ 25,3 (181) | 31,1 $\pm$ 31,3 (101) |
| Valle d'Aosta         | 12,3 $\pm$ 8,4 (68)   | 17,8 $\pm$ 10,0 (56)  |
| Veneto                | 8,7 $\pm$ 1,3 (15)    | 10,0 $\pm$ 0,2 (2)    |

Fonte: subset 1; Regioni di origine delle segnalazioni: Regioni DC + Piemonte, Valle d'Aosta, Lombardia e Sardegna; Selezione dei record: Record con data di certificazione valida e nel periodo 1915-2014; Record totali: 121.854.

## Pratiche di segnalazione delle patologie relative a codici di gruppo

Dal momento che il DM 279/2001 ha considerato alcune patologie indicando il gruppo nel suo insieme e fornendo alcuni esempi di patologie afferenti a quei gruppi, alcuni Presidi usano definire le segnalazioni solo con il nome del gruppo, mentre altri Presidi utilizzano i nomi specifici pur associandoli al codice del gruppo cui la patologia afferisce. Il primo modo di segnalazione è sistematicamente usato dai registri delle PA e delle Regioni Veneto, Emilia-Romagna, Umbria, Campania e Puglia. In alcuni casi sono state anche segnalate patologie con denominazioni e codici diversi da quelli presenti nel DM279/2001. In questi casi, in accordo con il registro di origine, le denominazioni che specificavano le patologie del DM 279/2001 sono state ricondotte a quelle riportate nel DM, mentre le denominazioni di patologie da considerare non incluse nel DM 279/2001 sono state escluse dall'analisi. La riconduzione delle denominazioni specifiche ai codici di gruppo e ai nomi di gruppo del DM 279/2001 è stata necessaria al fine di ottenere una base comune su cui svolgere delle elaborazioni su dati comparabili tra le Regioni. Tuttavia questo processo di riduzione dell'eterogeneità del dato

determina una perdita di specificità dell'informazione, che potrebbe essere evitata almeno nei casi in cui le patologie specifiche afferenti ai gruppi sono registrate con sistematicità alla fonte. Pertanto è stato condotto uno studio per caratterizzare meglio la frequenza di uso di denominazioni specifiche delle patologie afferenti ai gruppi ed evidenziare la possibilità di condurre in futuro elaborazioni specifiche sulle più rilevanti patologie afferenti.

Il numero di patologie afferenti ai gruppi, segnalate al Registro Nazionale con una denominazione specifica, è pari a 299, al netto dei sinonimi indicati nel DM 279/2001, delle ulteriori specificazioni delle patologie afferenti indicate nel DM 279/2001 e delle patologie non rientranti in quelle definite dal DM 279/2001. In tale lista, risultano ancora come entità distinte le denominazioni comunicate dalle Regioni, che sono sinonimi di altre patologie afferenti. La distribuzione di queste patologie nei gruppi di afferenza è mostrata in Tabella D1 in Appendice D. La tabella mostra quindi con fedeltà l'eterogeneità delle denominazioni utilizzate con la loro frequenza, anche nei casi in cui denominazioni diverse rappresentano la stessa entità nosocomiale. La tabella riporta anche il numero di segnalazioni totali per il codice di esenzione proprio del gruppo, quindi considerando tutte le segnalazioni, sia con le denominazioni specifiche delle patologie afferenti, che con il nome generale del gruppo.

Sebbene la frequenza delle patologie afferenti mostrata nella Tabella D1 sia sicuramente sottostimata a causa delle diverse pratiche di comunicazione esistenti (molti dei casi sono segnalati con il nome generico del gruppo di afferenza), alcune patologie afferenti sono riportate con una frequenza notevole o per numero assoluto di segnalazioni o per la rappresentatività percentuale nel gruppo. Esempi di questa situazione, con rappresentatività nel gruppo almeno del 20% e notevole numero di segnalazioni, sono la iperplasia adrenale congenita (gruppo RCG020), glicogenosi (RCG060), malattia di Fabry (RCG080), emocromatosi ereditaria (RCG100), istiocitosi X (RCG150), Talassemie (RDG010), Disordini ereditari trombofilici (RDG020), malattia di Charcot Marie Tooth (RFG060), malattia di Steinert (RFG090), retinite pigmentosa (RFG110), porpora trombotica trombocitopenica (RGG010), craniosinostosi primaria (RNG040), e osteogenesi imperfetta (RNG060).

## Conclusioni

La completezza e accuratezza del database mostra una serie di carenze, alcune delle quali possono avere conseguenze importanti sulle elaborazioni dei dati (*vedi* Tabella 3). Peraltro, come già evidenziato in una precedente pubblicazione, molte carenze originano dai primi anni di raccolta dei dati e sono state migliorate nel tempo (22). Pertanto la completezza di questi dati può essere considerata soddisfacente, benché migliorabile, considerando la complessità ed estensione del sistema. Va comunque ricordato che l'impossibilità di verificare in maniera esaustiva l'esistenza di segnalazioni duplicate sull'intero database nazionale, a causa della mancata comunicazione dei dati identificativi dei pazienti da parte del Friuli Venezia Giulia, introduce delle incertezze nella formazione del database nazionale e dei suoi subset che potrebbero essere non trascurabili soprattutto per le patologie più rare.

Questo rapporto evidenzia che le diverse modalità di raccolta del dato sull'ente di prima diagnosi o di certificazione e relativamente alle date di prima diagnosi e di certificazione adottate dalle diverse Regioni, determina un'eterogeneità dei dati presenti nel Registro Nazionale e una limitazione nell'analisi dei dati. I dati relativi alla prima diagnosi sono disponibili nelle segnalazioni provenienti solo dalle Regioni DD, mentre la data di certificazione è presente nelle segnalazioni DC. Questa eterogeneità di procedure determina di fatto l'esistenza di due raccolte di dati che, pur rispondendo agli stessi obiettivi e inviando i dati allo stesso database centralizzato, rimangono distinte e i loro dati devono essere trattati separatamente.

Inoltre, avendo luogo contemporaneamente e raccogliendo dati dallo stesso territorio (potendo entrambi i sistemi raccogliere dati relativi a pazienti provenienti dall'intero territorio nazionale), interferiscono tra di loro. Infatti, in nessuna Regione di residenza si può osservare una completezza di segnalazione delle occorrenze di malattia con un unico tracciato record, e addirittura in alcune Regioni la procedura minoritaria riguarda una frazione significativa dei residenti (*vedi* Tabella 4).

Quindi, oltre alle maggiori complessità del controllo e dell'analisi dei dati, questa eterogeneità riduce l'attendibilità delle stime di incidenza delle patologie e di operatività del sistema.

La scarsa completezza della data di esordio è associata ad una reale difficoltà di raccolta del dato, che dipende dalle caratteristiche della patologia e dalla fonte informativa, (dato riferito o documentato), in associazione ad una non definita precisazione dei criteri di raccolta dello stesso. Infatti, i dati mostrano complessivamente ampie differenze nella completezza del dato, sia tra le diverse patologie nella stessa Regione, che tra Regioni diverse (*vedi* Figura 3).

Le osservazioni sull'andamento temporale delle occorrenze complessive di MR mostrano caratteristiche differenziate associate al tracciato record utilizzato. In confronto alle segnalazioni inviate con il tracciato record "B" (segnalazioni DC), le segnalazioni basate sul tracciato record "A" (segnalazioni DD) sono caratterizzate da una maggiore uniformità, sia nella progressione delle occorrenze tra Regioni diverse, che nel raggiungimento di uno stato di regime caratterizzato da una costanza di occorrenze annuali che si estende per diversi degli ultimi anni (*vedi* Figure 4 e 5, Tabella 6). Le caratteristiche delle segnalazioni DD sono coerenti con uno sviluppo graduale, regolare e generalizzato della raccolta del dato. Per quanto riguarda le segnalazioni DC, il raggiungimento di una condizione di regime caratterizzata da una ragionevole costanza di occorrenze negli anni è osservabile solo per alcune di queste Regioni (*vedi* Figure 6 e 7, Tabella 7). Queste osservazioni sull'evoluzione nel tempo delle pratiche di registrazione dei pazienti non sono finalizzate alla valutazione della qualità dei servizi forniti dalle Regioni e dai loro Presidi, ma sono state svolte al fine di definire i periodi in cui i dati possono essere considerati sufficientemente attendibili per effettuare elaborazioni epidemiologiche. Infatti, in base a questi dati e per mantenere una omogeneità di elaborazioni, risulta appropriato utilizzare i dati del solo triennio 2012-2014, definito dalla data di diagnosi (per le Regioni DD) o dalla data di certificazione (per le Regioni DC).

Infine, nonostante l'eterogeneità delle pratiche adottate nella segnalazione delle patologie afferenti ai gruppi (Tabella D1, Appendice D), si può notare che alcune patologie sono già segnalate spesso in modo specifico. Questa situazione sembra indicare la possibilità che, almeno per alcune patologie afferenti, si possano adottare delle procedure uniformi di raccolta e di comunicazione dei dati almeno nelle Regioni dove le diagnosi specifiche sono ormai molto diffuse nella pratica clinica.

Sarebbe quindi opportuno che, pur rimanendo nel dettato del DM 279/2001 e dell'accordo tra Stato, Regioni e PA di Trento e Bolzano del 2007, si procedesse a definire più precisamente delle pratiche operative comuni di raccolta e comunicazione dei dati relativi alla diagnosi (data ed ente), le patologie afferenti da comunicare sistematicamente con una specifica denominazione da parte di almeno alcune Regioni, e dei criteri comuni per definire le patologie di cui raccogliere la data di esordio. In questo modo sarebbe possibile condurre delle elaborazioni con un significato più definito e più aderente alle attività rilevanti di diagnosi, presa in carico e cura dei pazienti da parte dei Presidi e delle altre strutture del servizio sanitario, più indicative dell'operatività del sistema e dell'efficacia delle misure organizzative per migliorare l'assistenza, come anche più corrette sull'incidenza delle MR.

## ANALISI DELLE SEGNALAZIONI PERVENUTE ALL'RNMR

### Presidi, segnalazioni e contributo complessivo delle Regioni

La Tabella 8 mostra il numero di Presidi di invio per Regione e la loro densità rispetto alla popolazione residente al termine del periodo di studio di questo rapporto (dati al 31/12/2014). La distribuzione della densità dei Presidi osservata nelle Regioni mostra una mediana pari a 4,5 Presidi per milione di residenti, con primo e terzo quartile pari, rispettivamente, a 2,4 e 5,7 Presidi per milione\*.

**Tabella 8. Presidi (n.) che forniscono segnalazioni all'RNMR, distinti per Regione**

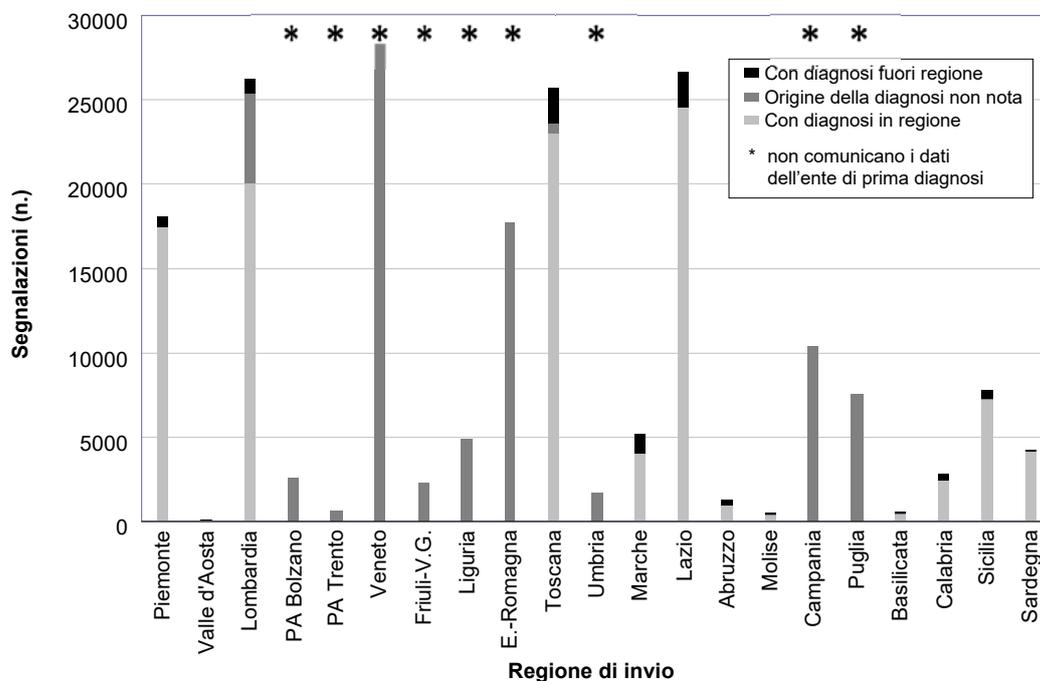
| Regione               | Presidi (n.)<br>che segnalano | Popolazione<br>al 31/12/2014 | Presidi<br>per milione di residenti |
|-----------------------|-------------------------------|------------------------------|-------------------------------------|
| Piemonte              | 21                            | 4424467                      | 4,75                                |
| Valle d'Aosta         | 1                             | 128298                       | 7,79                                |
| Lombardia             | 34                            | 10002615                     | 3,40                                |
| PA Bolzano            | 1                             | 518518                       | 1,93                                |
| PA Trento             | 1                             | 537416                       | 1,86                                |
| Veneto                | 12                            | 4927596                      | 2,44                                |
| Friuli Venezia Giulia | 7                             | 1227122                      | 5,70                                |
| Liguria               | 9                             | 1583263                      | 5,68                                |
| Emilia-Romagna        | 18                            | 4450508                      | 4,04                                |
| Toscana               | 19                            | 3752654                      | 5,06                                |
| Umbria                | 8                             | 894762                       | 8,94                                |
| Marche                | 1                             | 1550796                      | 0,64                                |
| Lazio                 | 18                            | 5892425                      | 3,05                                |
| Abruzzo               | 6                             | 1331574                      | 4,51                                |
| Molise                | 3                             | 313348                       | 9,57                                |
| Campania              | 13                            | 5861529                      | 2,22                                |
| Puglia                | 23                            | 4090105                      | 5,62                                |
| Basilicata            | 5                             | 576619                       | 8,67                                |
| Calabria              | 4                             | 1976631                      | 2,02                                |
| Sicilia               | 12                            | 5092080                      | 2,36                                |
| Sardegna              | 15                            | 1663286                      | 9,02                                |
| Italia                | 231                           | 60795612                     | 3,80                                |

(fonte: Database nazionale; Regioni di origine delle segnalazioni: tutte; Selezione dei record: tutti; Record totali: 195.492.)

La Figura 8 mostra le segnalazioni prodotte dalle Regioni in tutto il periodo di studio (1915-2014): Lombardia, Veneto, Toscana e Lazio hanno inviato il maggior numero di segnalazioni, attestandosi ad una quota superiore a 25.000, seguite da Piemonte e Emilia-Romagna con circa 18.000 segnalazioni, e infine dalle altre Regioni con un numero di segnalazioni pari o inferiore a circa 10.000. In base alle informazioni fornite dalle Regioni DD, solo una frazione marginale delle

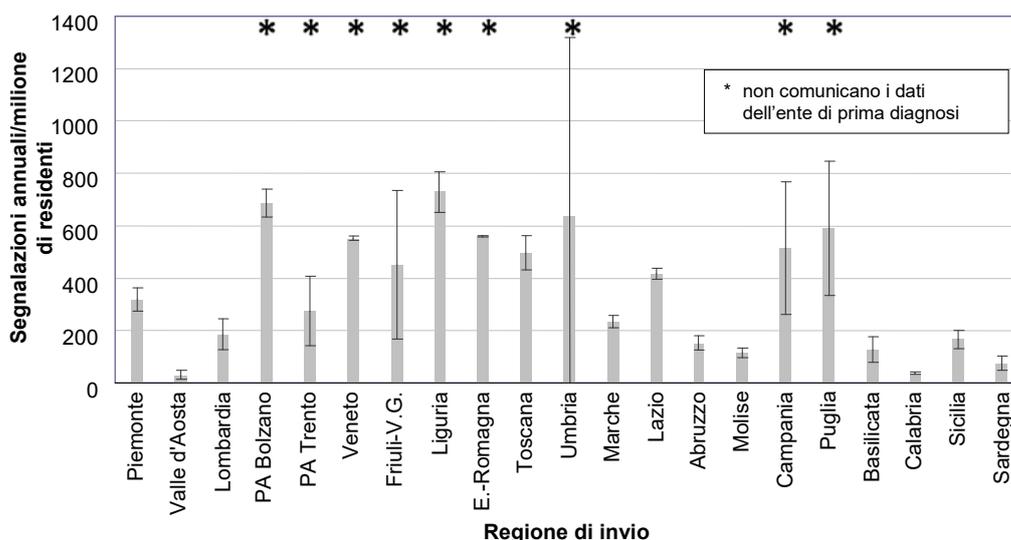
\* Questo significa che, delle 21 Regioni e PA studiate, un quarto mostra una densità al massimo pari a 2,4 Presidi per milione di residenti; la metà delle Regioni mostra una densità  $\leq 4,5$  (la mediana o secondo quartile); i tre quarti delle Regioni mostrano una densità  $\leq 5,7$ .

segnalazioni proviene da diagnosi effettuate in Regioni diverse da quella di invio della segnalazione. Dal momento che il numero delle segnalazioni riportate nella Figura 8 dipende in larga misura sia dalla popolazione regionale che dal periodo di esercizio del registro regionale, la Figura 9 mostra il numero di segnalazioni dell'ultimo triennio di raccolta dei dati (2012-2014) rapportato ai residenti nella Regione di invio.



**Figura 8. Segnalazioni di malattia rara (n.) distinte per origine della prima diagnosi per Regione di invio al 31/12/2014**

(fonte: Database Nazionale; Regioni di origine delle segnalazioni: tutte; Selezione dei record: tutti; Record totali: 195492)

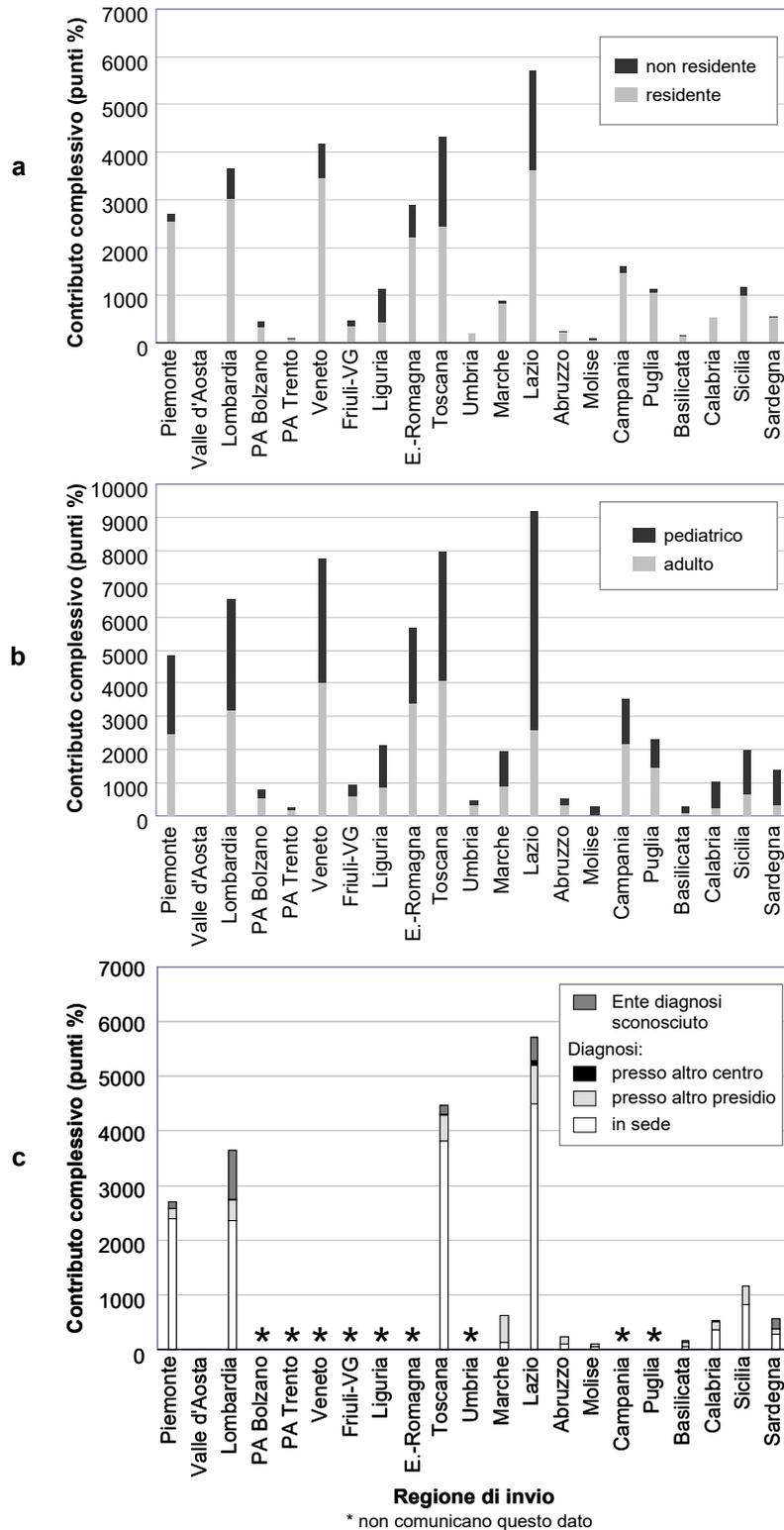


**Figura 9. Segnalazioni di malattia rara (media e DS) (totale 67.646) con data di diagnosi o certificazione nel triennio 2012-2014, per milione di residenti**

Come si evince dalla Figura 9 le differenze interregionali si riducono, benché permangano ancora differenze interregionali considerevoli sia in termini di segnalazioni medie che in termini di variabilità (rappresentata dalla DS) del numero di segnalazioni annuali nel triennio.

Per tener conto della diversa frequenza delle MR e ridurre l'effetto di occultamento operato dalle segnalazioni delle malattie più frequenti nei confronti delle malattie meno frequenti, in tutte le elaborazioni svolte qui di seguito, i dati delle segnalazioni sono rielaborati per dare una misura del "contributo" complessivo di ciascuna Regione (o Presidio) alle segnalazioni di ciascuna patologia, distinguendo, dove rilevante, il contributo relativo alle segnalazioni di casi pediatrici o adulti. Tale "contributo" complessivo è ottenuto calcolando, per ciascuna patologia segnalata (rappresentata dai codici del DM 279/2001, individuali e di gruppo), la percentuale delle segnalazioni della Regione (o del Presidio) rispetto al totale nazionale delle segnalazioni della stessa patologia e quindi sommando le percentuali ottenute per tutte le patologie segnalate dalla Regione (o Presidio). Per quanto riguarda il contributo alle segnalazioni di casi pediatrici o adulti, il calcolo è eseguito nello stesso modo ma considerando separatamente i casi con età (alla prima diagnosi o alla certificazione) rispettivamente inferiore o superiore a 18 anni. In questo modo, la misura ottenuta è indipendente dalla numerosità delle segnalazioni nazionali della patologia e il valore corrispondente alle 195.452 segnalazioni totali presenti nel database nazionale è pari a 32.200 punti percentuali, corrispondenti complessivamente a 322 codici di esenzione (275 codici individuali e 47 codici di gruppo). Per quanto riguarda il contributo alla segnalazione dei casi pediatrici e adulti, i totali di riferimento sono pari, rispettivamente, a 30.800 e 25.300 punti percentuali, corrispondenti a 308 e 253 codici di esenzione con almeno un caso diagnosticato/certificato prima o, rispettivamente, dopo il compimento del 18esimo anno di età.

La Figura 10 mostra i contributi complessivi delle Regioni alla notifica delle MR, distinti in base alla residenza del paziente, all'età pediatrica o adulta dei pazienti al momento della prima diagnosi o certificazione e, infine, al luogo di effettuazione della prima diagnosi (cioè se effettuata presso il Presidio di invio o presso altro centro appartenente o meno alla Rete Nazionale delle MR). Lazio e Toscana mostrano, relativamente ai pazienti non residenti nella Regione, i contributi di gran lunga maggiori in confronto alle altre Regioni (Figura 10a). Per la Liguria il contributo relativo ai non residenti è maggiore rispetto a quello relativo ai residenti ed è comparabile con il contributo corrispondente di Regioni, quali Lombardia, Veneto ed Emilia-Romagna, che apportano contributi complessivi elevati. Inoltre, i contributi delle Regioni meridionali, anche di grandi dimensioni, sono quasi esclusivamente relativi a pazienti residenti nella stessa Regione. Esaminando i contributi per le componenti relative all'età pediatrica o adulta al momento della prima diagnosi (per le Regioni DD) o della certificazione (per le Regioni DC), il Lazio mostra la componente pediatrica nettamente maggiore rispetto alla componente corrispondente delle altre Regioni (Figura 10b). Comunque tutte le Regioni mostrano una componente pediatrica significativa rispetto al contributo complessivo. Infine, per quanto riguarda il luogo di prima diagnosi, la Figura 10c mostra i risultati relativi solo alle Regioni DD, che forniscono questa informazione. Queste Regioni mostrano in genere una frazione limitata, ma non trascurabile, di contributi basati su diagnosi effettuate presso centri diversi dal Presidio di invio, ma comunque Presidi accreditati della Rete Nazionale delle MR. Fanno eccezione Marche, Abruzzo, Molise e Basilicata, in cui i contributi con prime diagnosi eseguite presso altri Presidi costituiscono la maggior parte del contributo complessivo. Si osserva infine che i contributi basati su diagnosi effettuate da centri non appartenenti alla Rete Nazionale delle MR, inclusi i centri esteri, sono assolutamente marginali. Queste segnalazioni, così come quelle di cui non è noto il centro di diagnosi, sono state più frequenti negli anni 2006-2009 e da allora stanno diminuendo costantemente (dati non mostrati).



**Figura 10. Caratteristiche dei contributi complessivi regionali (%) alle segnalazioni delle malattie rare per Regione di invio: residenti e non residenti (a); in età pediatrica e adulta (b); per origine di prima diagnosi (c)**  
 (Fonte: Database nazionale; Regioni di origine delle segnalazioni: tutte; Selezione dei record: tutti; Record totali: 195492)

## Codici segnalati e contributo dei Presidi di invio

Per poter comprendere meglio come le Regioni contribuiscano all'attività della Rete Nazionale delle MR, sono stati presi in esame per ciascun Presidio il numero di codici di esenzione segnalati e i contributi complessivo, medio e massimo alla segnalazione delle malattie rare. Il numero totale di codici segnalati rappresenta una misura della varietà delle specializzazioni presenti in un centro. Il contributo complessivo può essere considerato indicativo della rilevanza dell'attività, essendo dipendente sia dal numero di codici di esenzione segnalati che dal contributo alla segnalazione di ciascuno di essi; il contributo medio rappresenta il rapporto tra le due grandezze precedenti e quindi rappresenta il valore medio dei contributi rispetto ai codici di esenzione segnalati; infine, il contributo massimo indica il contributo più alto osservato anche in uno solo dei codici di esenzione segnalati. Con riferimento a quest'ultima grandezza, va evidenziato che in queste elaborazioni, per coerenza con gli altri risultati presentati, sono comprese anche le patologie per le quali risulta una sola o pochissime segnalazioni in tutto il database nazionale. Quindi il valore 100% è in genere osservato in corrispondenza di queste patologie. Più avanti nel rapporto vengono presentati alcuni risultati in cui le patologie più rare sono state escluse.

La Figura 11 mostra, in modo riassuntivo, sia nell'insieme nazionale che nel contesto regionale, alcune caratteristiche rilevanti dei Presidi della Rete.

Prima di descrivere la figura, bisogna premettere che, nelle rappresentazioni di questo genere (detto *boxplot* o "scatola a baffi"), particolare rilievo assumono i due segmenti centrali (che insieme costituiscono l'intervallo interquartile, rappresentato dalla scatola). In questo intervallo, infatti, sono compresi i valori (della grandezza dell'asse verticale) che sono mostrati dalla metà dei Presidi che possono essere considerati più rappresentativi dell'insieme nel suo complesso. Al contrario, i "baffi" sono determinati dai valori mostrati dai Presidi che si differenziano maggiormente dai precedenti, fino agli estremi di tutta la barra, che sono determinati dai due soli Presidi che mostrano il valore minimo e massimo tra tutti quelli dell'insieme, che possono essere anche molto diversi da quelli degli altri Presidi. Pertanto la descrizione della figura sarà centrata principalmente sui due segmenti centrali delle barre. Tuttavia, le peculiarità dei Presidi i cui valori sono rappresentati dai "baffi", possono giocare, sia qualitativamente che quantitativamente, un ruolo non trascurabile, che però richiede analisi più approfondite che non vengono affrontate in questo rapporto.

Si può osservare (Figura 11a) che la metà dei Presidi di tutta la rete (i Presidi rappresentati dalla scatola) segnalano fra 4 e 48 codici di esenzione individuali. Il Piemonte si differenzia nettamente dalle altre Regioni per il fatto che l'intervallo interquartile (la scatola, che mostra il numero di codici di esenzione segnalati dalla metà dei Presidi) è caratterizzato da valori complessivamente elevati, con un minimo di 36 e un massimo di 62 codici di esenzione segnalati per Presidio. Conseguentemente, la mediana\* del numero di codici di esenzione segnalati dai Presidi (44) è la più alta tra tutte le Regioni. Queste caratteristiche indicano una particolare frequenza di Presidi polispecialistici e sono verosimilmente associate alla particolare organizzazione del Piemonte, basata su una rete diffusa per la diagnosi e cura delle malattie rare. Inoltre si può osservare come altre Regioni mostrano intervalli interquartili ampi, ad esempio Veneto, Lazio e Abruzzo (da 3-7 fino a circa 60 codici), e sono quindi caratterizzate dalla presenza sia di Presidi polispecialistici che da altri specializzati su un più limitato numero di patologie.

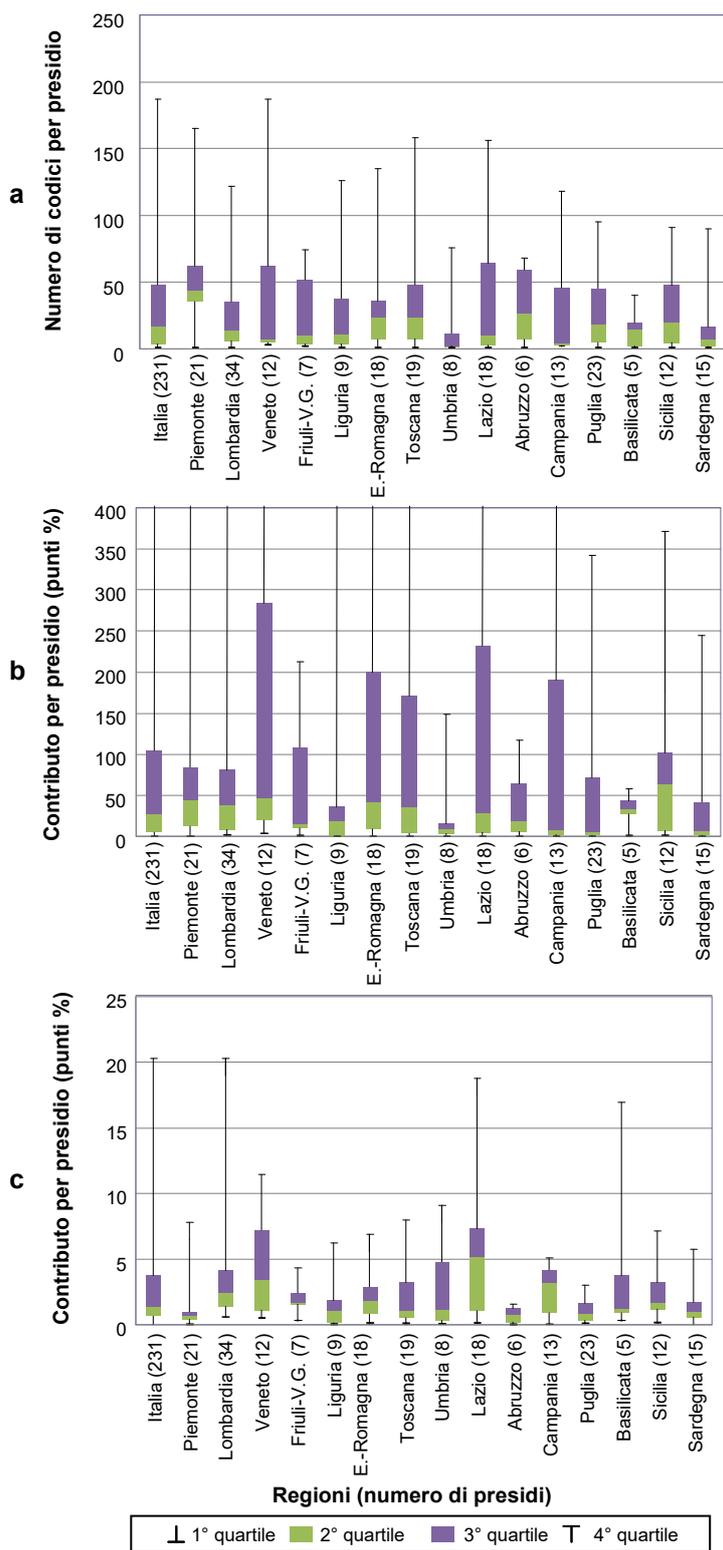
---

\* La mediana è rappresentata dal valore che separa il segmento grigio da quello giallo.

Per quanto riguarda i contributi complessivi per Presidio (Figura 11b), si osserva che gli intervalli interquartili relativi ai Presidi di Veneto, Emilia-Romagna, Toscana, Lazio e Campania, si estendono verso valori nettamente superiori a quanto mostrato dalla rete nel suo complesso, il cui intervallo interquartile è compreso tra circa 5 e 105 punti percentuali. Queste Regioni, quindi, mostrano una particolare frequenza di Presidi che contribuiscono significativamente alle segnalazioni di pazienti con MR. L'esame dei contributi medi per Presidio (Figura 11c), porta all'attenzione le distribuzioni di Veneto e Lazio, i cui intervalli interquartili si estendono verso valori nettamente superiori dell'intervallo corrispondente calcolato sull'insieme dei Presidi di tutta l'Italia. Può essere anche interessante notare che i valori presentati dall'Umbria sono ragionevolmente in linea con la distribuzione nazionale, a fronte di contributi complessivi molto contenuti da parte dei Presidi di questa Regione, che è tra le più piccole, in termini di popolazione, rappresentate in figura.

La Figura 11 quindi descrive sinteticamente, mediante la "rappresentazione a scatola e baffi", le caratteristiche dei Presidi presenti in ciascuno dei territori indicati, relativamente alla grandezza riportata sull'asse verticale. Immaginando di ordinare i Presidi in una serie che mostra valori crescenti della grandezza indicata sull'asse verticale, il grafico mostra i valori della serie divisi in quattro parti con lo stesso numero di Presidi: il primo gruppo di Presidi è rappresentato dal baffo inferiore), il secondo gruppo di Presidi è rappresentato dalla porzione grigia della scatola, il terzo gruppo di Presidi è rappresentato dalla (porzione gialla della scatola e il quarto gruppo di Presidi è rappresentato dal baffo superiore. L'ampiezza della scatola ha una speciale rilevanza poiché rappresenta la dispersione dei valori mostrati dal 50% dei Presidi, mentre i baffi rappresentano i valori più esterni e dispersi della distribuzione, fino al minimo e massimo, che in genere sono determinati, ciascuno, da un solo Presidio. Prendendo ad esempio la barra relativa all'Italia nella Figura 11A, i segmenti mostrano che, dei 231 Presidi della intera Rete Nazionale delle Malattie Rare, 58 Presidi (rappresentati dal baffo inferiore) segnalano, ciascuno, tra 1 e 4 codici di esenzione. I successivi 58 Presidi (segmento grigio della scatola) segnalano tra 4 e 17 codici. Il successivo gruppo di 58 Presidi (segmento giallo della scatola) segnala tra 17 e 48 codici ed, infine, l'ultimo quarto dei Presidi (baffo superiore) segnala da 48 a 187 codici ciascuno. Come indicato dall'estensione del baffo superiore del Veneto, il Presidio che segnala tale valore massimo (187) è localizzato in questa Regione.

Le segnalazioni complessive, il numero di codici di esenzione segnalati, il contributo complessivo per tutti i codici di esenzione (sia individuali che di gruppo), e i contributi medio e massimo per i soli codici di esenzione rappresentati da almeno quattro record nell'intero database nazionale, sono riportati per ciascun Presidio di invio in Tabella D2 in Appendice D. I risultati presentati sono basati su elaborazioni di dati puramente quantitativi e poco riconducibili ai criteri di valutazione di qualità dei centri definiti a livello europeo. Quindi le elaborazioni che seguono non rappresentano, né possono rappresentare, una valutazione della qualità dell'assistenza erogata dai Presidi, ma presentano semplicemente una descrizione di caratteristiche di interesse per l'organizzazione sanitaria tipica di ciascuna Regione. Dall'esame di questa tabella risulta che i Presidi con maggior numero di segnalazioni sono anche quelli usualmente con un'ampia varietà di codici segnalati e con significativi contributi alle segnalazioni di specifici codici.



**Figura 11. Presidi per Regione: (a) codici di esenzione individuale segnalati (n.); (b) contributi di invio (punti %) complessivo (b) e medio (c)**

(Fonte: Database nazionale; Regioni di origine delle segnalazioni: Regioni con almeno 5 presidi; Selezione dei record: tutti; Record totali: 195492)

Tra i Presidi con elevato numero di segnalazioni e di codici segnalati, spiccano i Presidi 050901 (Azienda Ospedaliera di Padova) e 120904 (IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù), che sono anche in grado di contribuire in maniera consistente (con un contributo complessivo superiore a 1800 punti percentuali\* e con un contributo medio di circa 10% calcolato su tutti i codici di esenzione che loro segnalano) alle segnalazioni nazionali complessive. Nondimeno, si possono osservare anche delle caratteristiche di notevole specializzazione. Tra i contributi specialistici spicca quello del Presidio 03095800 (Ospedale Maggiore di Crema) che, con 530 segnalazioni relative a due soli codici, partecipa alle segnalazioni con un contributo medio del 20%, il più alto osservato, e con un contributo massimo del 39% alle segnalazioni nazionali di uno dei due codici. Altri contributi specialistici significativi sono mostrati dal Presidio 120073 (Ospedale San Carlo di Nancy) (1 codice segnalato, con un contributo corrispondente al 19% circa delle segnalazioni nazionali relative); dal Presidio 12030 (Ospedale Oftalmico - ASL RM E), che segnala 698 occorrenze relative complessivamente a 3 codici, fornendo un contributo medio del 11% sulle tre patologie e un contributo massimo del 23% sulle segnalazioni nazionali di uno dei codici; e dal Presidio 17002401 (Ospedale S. Francesco, sede di Venosa) che, con 70 segnalazioni complessive di 3 codici, mostra un contributo medio dell'11% e un contributo massimo del 33% su uno di questi. Tuttavia, tra questi due estremi della specializzazione dei Presidi, si possono osservare molti altri Presidi che apportano significativi contributi alla segnalazione complessiva delle MR (Tabella D2).

In Tabella D3 (Appendice D) si riporta la selezione dei Presidi che contribuiscono almeno al 25% delle segnalazioni nazionali di patologie con almeno 30 segnalazioni totali nazionali. Nella tabella vengono anche riportate, per ciascuno dei Presidi di invio selezionati, le componenti del contributo complessivo relative ai pazienti residenti e non residenti nella Regione del Presidio, come anche il contributo specifico alle segnalazioni nazionali di pazienti in età pediatrica o adulta al momento della prima diagnosi o certificazione, in modo da fornire ulteriori caratteristiche sulle attività di questi Presidi.

## Migrazione sanitaria interregionale

I diversi contributi e specializzazioni dei Presidi implicano che la loro attività sia rivolta anche a pazienti non residenti nella Regione di ubicazione del centro. La dimensione complessiva del fenomeno si può desumere dai dati riportati nella Tabella 9, che indica i flussi dei pazienti dalle Regioni di residenza alle Regioni di invio delle segnalazioni, distinti in casi di migrazione sanitaria attiva (casi non residenti segnalati da una Regione) o passiva (casi diagnosticati fuori della Regione di residenza). La tabella riporta anche i dati relativi al totale delle segnalazioni originate dalle Regioni di invio dei dati così come il totale dei pazienti residenti in ciascuna Regione e PA. 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 ad essere segnalati dalle Regioni limitrofe a quella di residenza, anche se questo non esclude segnalazioni da Regioni più lontane.

---

\* I contributi di 2323,9 e 1878,7 calcolati rispettivamente per i due Presidi, possono essere considerati equivalenti, rispettivamente, alle segnalazioni totali nazionali di circa 23 e 19 codici di esenzione individuali, sul totale di 289 codici utilizzati nelle elaborazioni (codici di esenzione rappresentati da almeno 4 record).

Tabella 9. Migrazione interregionale complessiva (al 31 dicembre 2014)

| Regione di segnalazione | Regione di residenza |            |           |            |           |        |           |         |           |         |        |        |       |         |        |          |        | n.n. |            |          |         |          |        |    |
|-------------------------|----------------------|------------|-----------|------------|-----------|--------|-----------|---------|-----------|---------|--------|--------|-------|---------|--------|----------|--------|------|------------|----------|---------|----------|--------|----|
|                         | Piemonte             | V. d'Aosta | Lombardia | PA Bolzano | PA Trento | Veneto | Friuli VG | Liguria | E-Romagna | Toscana | Umbria | Marche | Lazio | Abruzzo | Molise | Campania | Puglia |      | Basilicata | Calabria | Sicilia | Sardegna | Estero |    |
| <b>C</b> →              | 19046                | 264        | 24474     | 2692       | 1692      | 24987  | 2893      | 4219    | 16650     | 17120   | 3006   | 6406   | 21652 | 2797    | 785    | 13456    | 9818   | 1383 | 5213       | 10386    | 4957    | -        | 1535   |    |
| <b>A</b>                | 1860                 | 171        | 2502      | 526        | 1137      | 1674   | 1029      | 894     | 2107      | 1236    | 1335   | 1300   | 1985  | 1535    | 517    | 4463     | 2957   | 830  | 2476       | 2990     | 742     | 61       | -      |    |
| <b>B</b> →              | 1860                 | 171        | 2502      | 526        | 1137      | 1674   | 1029      | 894     | 2107      | 1236    | 1335   | 1300   | 1985  | 1535    | 517    | 4463     | 2957   | 830  | 2476       | 2990     | 742     | 61       | -      |    |
| <b>NR</b>               | 18087                | 901        | 17186     | 120        | 93        | 1      | 12        | 23      | 5         | 75      | 26     | 31     | 6     | 15      | 18     | 12       | 2      | 35   | 64         | 12       | 55      | 67       | 24     | 0  |
| Piemonte                | 18087                | 901        | 17186     | 120        | 93        | 1      | 12        | 23      | 5         | 75      | 26     | 31     | 6     | 15      | 18     | 12       | 2      | 35   | 64         | 12       | 55      | 67       | 24     | 0  |
| V. d'Aosta              | 0                    | 93         | 0         | 0          | 0         | 0      | 0         | 0       | 0         | 0       | 0      | 0      | 0     | 0       | 0      | 0        | 0      | 0    | 0          | 0        | 0       | 0        | 0      | 0  |
| Lombardia               | 26282                | 4310       | 841       | 15         | 21972     | 27     | 85        | 441     | 99        | 217     | 551    | 266    | 52    | 158     | 215    | 94       | 16     | 214  | 297        | 36       | 174     | 397      | 102    | 13 |
| PA Bolzano              | 2596                 | 430        | 1         | 0          | 3         | 2166   | 398       | 10      | 1         | 0       | 3      | 1      | 0     | 1       | 0      | 1        | 0      | 1    | 0          | 0        | 4       | 4        | 0      | 0  |
| PA Trento               | 670                  | 115        | 0         | 0          | 104       | 555    | 4         | 1       | 0         | 0       | 1      | 0      | 0     | 1       | 0      | 0        | 0      | 0    | 0          | 0        | 1       | 0        | 0      | 1  |
| Veneto                  | 28283                | 4970       | 88        | 10         | 702       | 333    | 509       | 23313   | 672       | 41      | 576    | 145    | 60    | 186     | 189    | 93       | 23     | 327  | 377        | 50       | 155     | 354      | 57     | 23 |
| Friuli VG               | 2283                 | 419        | 6         | 0          | 35        | 2      | 3         | 243     | 1864      | 2       | 17     | 11     | 6     | 8       | 9      | 2        | 0      | 14   | 15         | 0        | 11      | 14       | 3      | 0  |
| Liguria                 | 4909                 | 1584       | 272       | 9          | 173       | 4      | 9         | 32      | 12        | 3325    | 85     | 147    | 18    | 38      | 54     | 21       | 4      | 107  | 147        | 15       | 88      | 265      | 76     | 8  |
| E-Romagna               | 17761                | 3218       | 119       | 4          | 539       | 10     | 41        | 434     | 55        | 56      | 14543  | 242    | 58    | 293     | 205    | 131      | 30     | 235  | 296        | 48       | 171     | 194      | 41     | 16 |
| Toscana                 | 25695                | 9811       | 404       | 10         | 659       | 38     | 51        | 332     | 131       | 440     | 628    | 15884  | 664   | 253     | 919    | 347      | 78     | 1543 | 672        | 128      | 430     | 723      | 205    | 1  |
| Umbria                  | 1708                 | 37         | 0         | 0          | 1         | 0      | 0         | 0       | 0         | 0       | 2      | 10     | 1671  | 2       | 12     | 2        | 1      | 1    | 2          | 0        | 2       | 0        | 0      | 0  |
| Marche                  | 5212                 | 106        | 2         | 0          | 1         | 0      | 1         | 0       | 0         | 0       | 13     | 0      | 10    | 5106    | 3      | 58       | 3      | 2    | 9          | 1        | 3       | 0        | 0      | 0  |
| Lazio                   | 26663                | 6996       | 72        | 2          | 189       | 5      | 16        | 116     | 35        | 49      | 137    | 305    | 432   | 281     | 19667  | 667      | 253    | 1608 | 775        | 255      | 803     | 658      | 208    | 0  |
| Abruzzo                 | 1305                 | 43         | 1         | 0          | 0         | 0      | 1         | 0       | 0         | 0       | 0      | 0      | 0     | 7       | 4      | 1262     | 15     | 0    | 13         | 0        | 1       | 1        | 0      | 0  |
| Molise                  | 531                  | 263        | 3         | 0          | 3         | 0      | 1         | 2       | 0         | 0       | 2      | 2      | 0     | 2       | 16     | 25       | 268    | 166  | 35         | 1        | 3       | 1        | 1      | 0  |
| Campania                | 10382                | 1389       | 37        | 0          | 62        | 1      | 9         | 22      | 10        | 9       | 45     | 52     | 24    | 34      | 260    | 48       | 47     | 8993 | 221        | 110      | 158     | 214      | 18     | 0  |
| Puglia                  | 7539                 | 678        | 7         | 1          | 19        | 0      | 2         | 5       | 6         | 2       | 6      | 5      | 3     | 22      | 53     | 31       | 45     | 169  | 6861       | 172      | 70      | 42       | 5      | 0  |
| Basilicata              | 614                  | 61         | 0         | 0          | 1         | 0      | 0         | 1       | 0         | 0       | 1      | 0      | 0     | 0       | 3      | 0        | 0      | 24   | 23         | 553      | 7       | 1        | 0      | 0  |
| Calabria                | 2830                 | 93         | 0         | 0          | 10        | 0      | 0         | 2       | 0         | 0       | 4      | 5      | 0     | 7       | 1      | 0        | 7      | 1    | 2          | 2737     | 54      | 0        | 0      | 0  |
| Sicilia                 | 7797                 | 401        | 4         | 0          | 9         | 0      | 0         | 4       | 1         | 1       | 4      | 8      | 1     | 0       | 12     | 1        | 0      | 6    | 9          | 0        | 339     | 7396     | 2      | 0  |
| Sardegna                | 4252                 | 37         | 3         | 0          | 3         | 1      | 0         | 2       | 1         | 2       | 7      | 5      | 1     | 0       | 6      | 0        | 0      | 4    | 0          | 0        | 2       | 0        | 4215   | 0  |

**A:** totali casi segnalati; **B** Segnalati altrove, **C** casi segnalati residenti **NR** non residenti n.n. per queste segnalazioni non è nota la Regione di residenza del paziente  
In grigio i casi residenti segnalati dalla singola regione

Fonte: Database Nazionale; Regioni di invio dei dati: tutte; Selezione dei record: tutti; Record totali: 195492.

A questo proposito va evidenziato che il flusso tra le due PA, e la forte selettività del flusso da queste verso il Veneto, sono la conseguenza di un accordo di cooperazione interregionale che utilizza le risorse disponibili per soddisfare nel modo migliore i bisogni assistenziali dei pazienti. Corrispondentemente, il movimento dei pazienti verso l'esterno dell'Area Vasta del Triveneto, costituita da Veneto, Friuli Venezia Giulia, PA Bolzano e PA Trento, è estremamente ridotto.

Un'altra interessante osservazione è che solo Emilia-Romagna, Liguria, Lombardia, Toscana e Veneto segnalano casi residenti all'estero. La Tabella 10 presenta alcuni esempi di migrazione sanitaria relativi alle quattro patologie individuali che contribuiscono maggiormente a questo fenomeno. Tali esempi mostrano sia la selettività delle migrazioni in funzione della specifica patologia, sia che le destinazioni preferite variano con la Regione di residenza. Nel caso del cheratocono il Veneto è la Regione di destinazione che attrae pazienti da tutto il territorio nazionale, tuttavia il Lazio attrae una quota di pazienti da tutte le Regioni meridionali e insulari, il Molise riceve pazienti dalle Regioni limitrofe e particolarmente dalla Campania, e anche la Puglia è presente come destinazione delle Regioni meridionali. A questo proposito è interessante notare che circa i tre quarti dei pazienti non residenti segnalati dal Molise (*vedi* Tabella 9) sono associati a circa il 10% della migrazione totale per questa singola patologia. Per quanto riguarda la SLA, i pazienti piemontesi migranti vengono segnalati quasi esclusivamente da Lombardia e Liguria; Piemonte e Lombardia segnalano una quota significativa di pazienti residenti in quasi tutte le altre Regioni; il Lazio riceve pazienti da diverse Regioni limitrofe e meridionali; e il resto della migrazione sembra derivare da attrattività locali. Nel caso dell'acalasia, la migrazione è polarizzata essenzialmente verso il Veneto, con il Lazio che ha qualche importanza per le Regioni meridionali e la Puglia che riceve quote importanti dei pazienti migranti residenti in Campania e Basilicata. Infine, i pazienti migranti affetti da teleangectasia emorragica ereditaria si rivolgono a Lombardia e Puglia con preferenze dipendenti dalla vicinanza geografica. Dall'analisi dei Presidi risulta effettivamente che questa patologia è segnalata per il 78% da tre centri: due presenti in Lombardia e uno in Puglia. Questi esempi suggeriscono che un'analisi approfondita della migrazione sanitaria e dei suoi andamenti nel tempo potrebbe fornire preziose informazioni per la programmazione sanitaria e l'organizzazione della rete delle MR.

## Conclusioni

I dati presentati, in particolare quelli relativi alla densità dei Presidi (*vedi* Tabella D2), e alle caratteristiche delle loro attività (*vedi* Figura 11), mostrano differenze interregionali riguardanti l'organizzazione della rete e il contributo complessivo alle segnalazioni. Tuttavia, nel suo complesso, la Rete Nazionale delle MR sembra in grado, sulla base dei dati presentati in Figura 10C, di coprire le esigenze diagnostiche connesse alle patologie del DM 279/2001, risultando assolutamente ridotti i contributi relativi a segnalazioni basate su diagnosi eseguite da centri non appartenenti alla Rete, compresi i centri esteri.

Inoltre, le segnalazioni relative a casi non residenti (*vedi* Figura 10A) sono particolarmente significative in Liguria, Toscana e Lazio, benché siano anche evidenti in Lombardia, Veneto ed Emilia-Romagna. Nelle zone estreme del grafico, corrispondenti alle zone estreme della penisola e alle isole maggiori, le segnalazioni relative a casi non residenti sono occasionali. Questo suggerisce che il fattore geografico, oltre alla competenza clinica, possa assumere un ruolo importante nel determinare l'attrattività dei Presidi e, conseguentemente, anche il carico assistenziale di alcune Regioni.

**Tabella 10. Principali patologie coinvolte nella migrazione interregionale dei pazienti (al 31 dicembre 2014): cheratocono, sclerosi laterale amiotrofica, acalasia, teleangiectasia emorragica ereditaria**  
 (fonte: Database Nazionale; Regioni di origine dei dati: tutte; Selezione dei record: Record della patologia di interesse con Regione di invio diversa da Regione di residenza)

| Regione di segnalazione      | Regione di residenza |            |           |            |           |        |           |         |           |         |        |        |       |         |        |          |        |            |          |         |          |        |      |   |
|------------------------------|----------------------|------------|-----------|------------|-----------|--------|-----------|---------|-----------|---------|--------|--------|-------|---------|--------|----------|--------|------------|----------|---------|----------|--------|------|---|
|                              | Piemonte             | V. d'Aosta | Lombardia | PA Bolzano | PA Trento | Veneto | Friuli VG | Liguria | E-Romagna | Toscana | Umbria | Marche | Lazio | Abruzzo | Molise | Campania | Puglia | Basilicata | Calabria | Sicilia | Sardegna | Estero | D.I. |   |
| <b>CHERATOCONO (n. 2007)</b> | 0                    | 4          | 4         | 0          | 0         | 0      | 0         | 1       | 0         | 0       | 1      | 0      | 0     | 0       | 0      | 4        | 2      | 0          | 1        | 1       | 1        | 1      | 1    | 0 |
| Piemonte                     | 0                    | 0          | 0         | 0          | 0         | 0      | 0         | 0       | 0         | 0       | 0      | 0      | 0     | 0       | 0      | 0        | 0      | 0          | 0        | 0       | 0        | 0      | 0    | 0 |
| V. d'Aosta                   | 3                    | 0          | 0         | 1          | 0         | 0      | 0         | 0       | 0         | 0       | 0      | 0      | 0     | 0       | 0      | 0        | 0      | 0          | 0        | 0       | 0        | 0      | 0    | 0 |
| Lombardia                    | 1                    | 0          | 1         | 0          | 0         | 0      | 0         | 0       | 0         | 0       | 0      | 0      | 0     | 0       | 0      | 1        | 1      | 1          | 2        | 0       | 0        | 0      | 0    | 0 |
| PA Bolzano                   | 0                    | 0          | 0         | 0          | 0         | 0      | 0         | 0       | 0         | 0       | 0      | 0      | 0     | 0       | 0      | 0        | 0      | 0          | 0        | 0       | 0        | 0      | 0    | 0 |
| PA Trento                    | 0                    | 0          | 0         | 0          | 0         | 0      | 0         | 0       | 0         | 0       | 0      | 0      | 0     | 0       | 0      | 0        | 0      | 0          | 0        | 0       | 0        | 0      | 0    | 0 |
| Veneto                       | 19                   | 3          | 76        | 5          | 29        | 0      | 106       | 4       | 65        | 26      | 32     | 30     | 70    | 23      | 3      | 163      | 99     | 26         | 52       | 106     | 10       | 0      | 0    | 2 |
| Friuli VG                    | 0                    | 0          | 0         | 0          | 0         | 0      | 0         | 0       | 0         | 0       | 0      | 0      | 0     | 0       | 0      | 0        | 0      | 0          | 0        | 0       | 0        | 0      | 0    | 0 |
| Liguria                      | 0                    | 0          | 0         | 0          | 0         | 0      | 0         | 0       | 0         | 0       | 0      | 0      | 1     | 0       | 0      | 0        | 0      | 0          | 0        | 0       | 0        | 0      | 0    | 0 |
| E-Romagna                    | 3                    | 0          | 14        | 0          | 0         | 7      | 1         | 1       | 0         | 4       | 2      | 5      | 3     | 3       | 0      | 4        | 4      | 1          | 5        | 8       | 0        | 1      | 0    | 0 |
| Toscana                      | 3                    | 0          | 6         | 0          | 0         | 2      | 1         | 7       | 12        | 0       | 10     | 3      | 7     | 2       | 1      | 26       | 9      | 3          | 12       | 3       | 8        | 157    | 0    | 0 |
| Umbria                       | 0                    | 0          | 0         | 0          | 0         | 0      | 0         | 0       | 2         | 1       | 0      | 0      | 1     | 0       | 0      | 0        | 0      | 0          | 0        | 0       | 0        | 0      | 0    | 0 |
| Marche                       | 0                    | 0          | 0         | 0          | 0         | 0      | 0         | 0       | 0         | 0       | 0      | 0      | 0     | 0       | 0      | 0        | 0      | 1          | 0        | 0       | 0        | 0      | 0    | 0 |
| Lazio                        | 3                    | 0          | 1         | 0          | 1         | 0      | 1         | 0       | 0         | 2       | 4      | 5      | 0     | 17      | 8      | 81       | 8      | 15         | 43       | 26      | 8        | 5      | 0    | 0 |
| Abruzzo                      | 0                    | 0          | 0         | 0          | 0         | 0      | 0         | 0       | 0         | 0       | 0      | 0      | 0     | 0       | 0      | 0        | 0      | 0          | 0        | 0       | 0        | 0      | 0    | 0 |
| Molise                       | 0                    | 0          | 1         | 0          | 0         | 0      | 0         | 0       | 1         | 1       | 0      | 0      | 6     | 17      | 0      | 145      | 24     | 0          | 2        | 0       | 1        | 0      | 0    | 0 |
| Campania                     | 0                    | 0          | 0         | 0          | 0         | 0      | 0         | 0       | 0         | 0       | 0      | 0      | 0     | 0       | 0      | 0        | 0      | 0          | 1        | 0       | 0        | 0      | 0    | 0 |
| Puglia                       | 0                    | 0          | 1         | 0          | 0         | 1      | 0         | 0       | 0         | 0       | 0      | 1      | 7     | 7       | 3      | 40       | 0      | 35         | 11       | 5       | 0        | 0      | 0    | 0 |
| Basilicata                   | 0                    | 0          | 0         | 0          | 0         | 0      | 0         | 0       | 0         | 0       | 0      | 0      | 1     | 0       | 0      | 3        | 2      | 0          | 0        | 0       | 0        | 0      | 0    | 0 |
| Calabria                     | 0                    | 0          | 0         | 0          | 0         | 0      | 0         | 0       | 0         | 0       | 0      | 0      | 1     | 0       | 0      | 1        | 0      | 1          | 0        | 6       | 0        | 0      | 0    | 0 |
| Sicilia                      | 0                    | 0          | 0         | 0          | 0         | 0      | 0         | 0       | 0         | 0       | 0      | 0      | 0     | 0       | 0      | 0        | 0      | 0          | 0        | 0       | 0        | 0      | 0    | 0 |
| Sardegna                     | 0                    | 0          | 0         | 0          | 0         | 0      | 0         | 0       | 0         | 0       | 0      | 0      | 0     | 0       | 0      | 0        | 0      | 0          | 0        | 0       | 0        | 0      | 0    | 0 |

segue

continua

| Regione di segnalazione                       | Regione di residenza |            |           |            |           |        |           |         |           |         |        |        |       |         |        |          |        |            |          |         | D.I. |          |        |
|---|----------------------|------------|-----------|------------|-----------|--------|-----------|---------|-----------|---------|--------|--------|-------|---------|--------|----------|--------|------------|----------|---------|------|----------|--------|
|   | Piemonte             | V. d'Aosta | Lombardia | PA Bolzano | PA Trento | Veneto | Friuli VG | Liguria | E-Romagna | Toscana | Umbria | Marche | Lazio | Abruzzo | Molise | Campania | Puglia | Basilicata | Calabria | Sicilia |      | Sardegna | Estero |
| <b>Sclerosi laterale amiotrofica (n. 784)</b> |                      |            |           |            |           |        |           |         |           |         |        |        |       |         |        |          |        |            |          |         |      |          |        |
| Piemonte                                      | 0                    | 11         | 6         | 1          | 7         | 8      | 1         | 12      | 12        | 11      | 3      | 11     | 1     | 4       | 0      | 5        | 15     | 2          | 9        | 8       | 6    | 1        | 0      |
| V. d'Aosta                                    | 0                    | 0          | 0         | 0          | 0         | 0      | 0         | 0       | 0         | 0       | 0      | 0      | 0     | 0       | 0      | 0        | 0      | 0          | 0        | 0       | 0    | 0        | 0      |
| Lombardia                                     | 21                   | 0          | 0         | 1          | 2         | 17     | 1         | 3       | 14        | 6       | 1      | 12     | 4     | 5       | 2      | 7        | 11     | 3          | 3        | 18      | 1    | 0        | 0      |
| PA Bolzano                                    | 0                    | 0          | 0         | 0          | 82        | 0      | 0         | 0       | 0         | 0       | 0      | 0      | 0     | 0       | 0      | 0        | 0      | 0          | 0        | 0       | 0    | 0        | 0      |
| PA Trento                                     | 0                    | 0          | 0         | 0          | 0         | 0      | 0         | 0       | 0         | 0       | 0      | 0      | 0     | 0       | 0      | 0        | 0      | 0          | 0        | 0       | 0    | 0        | 0      |
| Veneto  | 0                    | 0          | 6         | 1          | 12        | 0      | 26        | 1       | 10        | 3       | 0      | 3      | 1     | 2       | 0      | 0        | 3      | 0          | 0        | 4       | 0    | 0        | 1      |
| Friuli VG                                     | 0                    | 0          | 0         | 0          | 4         | 0      | 0         | 0       | 0         | 0       | 0      | 0      | 0     | 1       | 0      | 0        | 0      | 0          | 0        | 0       | 0    | 2        | 0      |
| Liguria                                       | 5                    | 0          | 1         | 0          | 0         | 0      | 0         | 0       | 0         | 0       | 0      | 0      | 0     | 0       | 0      | 0        | 1      | 0          | 1        | 0       | 1    | 0        | 0      |
| E-Romagna                                     | 0                    | 0          | 15        | 0          | 0         | 10     | 2         | 1       | 0         | 2       | 0      | 3      | 1     | 0       | 0      | 3        | 3      | 1          | 5        | 3       | 0    | 0        | 2      |
| Toscana                                       | 2                    | 0          | 5         | 0          | 0         | 0      | 0         | 25      | 4         | 0       | 25     | 0      | 16    | 1       | 2      | 16       | 6      | 4          | 6        | 3       | 2    | 37       | 0      |
| Umbria  | 0                    | 0          | 0         | 0          | 0         | 0      | 0         | 0       | 0         | 2       | 0      | 0      | 0     | 0       | 0      | 0        | 0      | 0          | 0        | 0       | 0    | 0        | 0      |
| Marche  | 0                    | 0          | 0         | 0          | 0         | 0      | 0         | 0       | 2         | 0       | 0      | 0      | 0     | 5       | 0      | 0        | 2      | 0          | 0        | 0       | 0    | 0        | 0      |
| Lazio   | 0                    | 0          | 1         | 0          | 1         | 0      | 0         | 0       | 1         | 2       | 11     | 4      | 0     | 15      | 6      | 19       | 15     | 3          | 8        | 3       | 4    | 1        | 0      |
| Abruzzo                                       | 0                    | 0          | 0         | 0          | 0         | 0      | 0         | 0       | 0         | 0       | 0      | 1      | 0     | 0       | 0      | 0        | 0      | 0          | 0        | 0       | 0    | 0        | 0      |
| Molise  | 0                    | 0          | 0         | 0          | 0         | 0      | 0         | 0       | 0         | 0       | 0      | 0      | 0     | 0       | 0      | 0        | 0      | 0          | 0        | 0       | 0    | 0        | 0      |
| Campania                                      | 0                    | 0          | 0         | 0          | 0         | 0      | 0         | 0       | 1         | 0       | 0      | 0      | 2     | 0       | 1      | 0        | 1      | 5          | 3        | 0       | 0    | 0        | 0      |
| Puglia  | 1                    | 0          | 1         | 0          | 0         | 0      | 0         | 0       | 0         | 0       | 0      | 0      | 0     | 3       | 1      | 4        | 0      | 1          | 2        | 0       | 0    | 0        | 0      |
| Basilicata                                    | 0                    | 0          | 0         | 0          | 0         | 0      | 0         | 0       | 0         | 0       | 0      | 1      | 0     | 0       | 0      | 1        | 0      | 0          | 0        | 0       | 0    | 0        | 0      |
| Calabria                                      | 0                    | 0          | 0         | 0          | 0         | 0      | 0         | 0       | 0         | 1       | 0      | 0      | 0     | 0       | 0      | 0        | 0      | 0          | 0        | 0       | 0    | 0        | 0      |
| Sicilia                                       | 0                    | 0          | 0         | 0          | 0         | 0      | 0         | 0       | 0         | 1       | 0      | 0      | 0     | 0       | 0      | 0        | 0      | 0          | 6        | 0       | 0    | 0        | 0      |
| Sardegna                                      | 0                    | 0          | 0         | 0          | 0         | 0      | 0         | 0       | 0         | 0       | 0      | 0      | 0     | 0       | 0      | 0        | 0      | 0          | 0        | 0       | 0    | 0        | 0      |

segue

continua

| Regione di segnalazione  | Regione di residenza |            |           |            |           |        |           |         |           |         |        |        |       |         |        |          |        | D.I. |            |          |         |          |        |
|--------------------------|----------------------|------------|-----------|------------|-----------|--------|-----------|---------|-----------|---------|--------|--------|-------|---------|--------|----------|--------|------|------------|----------|---------|----------|--------|
|                          | Piemonte             | V. d'Aosta | Lombardia | PA Bolzano | PA Trento | Veneto | Friuli VG | Liguria | E-Romagna | Toscana | Umbria | Marche | Lazio | Abruzzo | Molise | Campania | Puglia |      | Basilicata | Calabria | Sicilia | Sardegna | Estero |
| <b>Acalasia (n. 680)</b> | 0                    | 0          | 0         | 0          | 0         | 0      | 0         | 0       | 0         | 0       | 0      | 0      | 0     | 0       | 0      | 0        | 0      | 0    | 0          | 0        | 0       | 0        | 0      |
| Piemonte                 | 0                    | 0          | 0         | 0          | 0         | 0      | 0         | 0       | 0         | 0       | 0      | 0      | 0     | 0       | 0      | 0        | 0      | 0    | 0          | 0        | 0       | 0        | 0      |
| V. d'Aosta               | 0                    | 0          | 0         | 0          | 0         | 0      | 0         | 0       | 0         | 0       | 0      | 0      | 0     | 0       | 0      | 0        | 0      | 0    | 0          | 0        | 0       | 0        | 0      |
| Lombardia                | 1                    | 0          | 0         | 0          | 0         | 0      | 0         | 0       | 0         | 0       | 0      | 0      | 1     | 0       | 0      | 0        | 0      | 0    | 0          | 0        | 0       | 0        | 0      |
| PA Bolzano               | 0                    | 0          | 0         | 1          | 0         | 0      | 0         | 0       | 0         | 0       | 0      | 0      | 0     | 0       | 0      | 0        | 0      | 0    | 0          | 0        | 0       | 0        | 0      |
| PA Trento                | 0                    | 0          | 0         | 0          | 0         | 0      | 0         | 0       | 0         | 0       | 0      | 0      | 0     | 0       | 0      | 0        | 0      | 0    | 0          | 0        | 0       | 0        | 0      |
| Veneto                   | 7                    | 2          | 73        | 7          | 8         | 0      | 32        | 7       | 59        | 20      | 2      | 43     | 38    | 12      | 6      | 22       | 53     | 2    | 22         | 39       | 10      | 0        | 0      |
| Friuli VG                | 0                    | 0          | 0         | 0          | 0         | 0      | 0         | 0       | 0         | 0       | 0      | 0      | 0     | 0       | 0      | 0        | 0      | 0    | 0          | 0        | 0       | 0        | 0      |
| Liguria                  | 0                    | 0          | 0         | 0          | 0         | 0      | 0         | 0       | 0         | 0       | 0      | 0      | 0     | 0       | 0      | 0        | 0      | 0    | 0          | 0        | 0       | 0        | 0      |
| E-Romagna                | 0                    | 0          | 1         | 0          | 0         | 0      | 1         | 0       | 0         | 1       | 2      | 0      | 1     | 1       | 1      | 2        | 3      | 2    | 4          | 7        | 0       | 0        | 0      |
| Toscana                  | 0                    | 0          | 0         | 0          | 0         | 0      | 5         | 0       | 0         | 1       | 0      | 0      | 0     | 0       | 0      | 0        | 0      | 0    | 0          | 1        | 1       | 0        | 0      |
| Umbria                   | 0                    | 0          | 0         | 0          | 0         | 0      | 0         | 0       | 0         | 0       | 0      | 0      | 0     | 0       | 0      | 0        | 0      | 0    | 0          | 0        | 0       | 0        | 0      |
| Marche                   | 0                    | 0          | 0         | 0          | 0         | 0      | 0         | 0       | 0         | 0       | 0      | 0      | 0     | 0       | 0      | 0        | 0      | 0    | 0          | 0        | 0       | 0        | 0      |
| Lazio                    | 2                    | 0          | 9         | 1          | 0         | 1      | 0         | 3       | 5         | 2       | 5      | 6      | 0     | 13      | 5      | 20       | 12     | 7    | 8          | 20       | 6       | 0        | 0      |
| Abruzzo                  | 0                    | 0          | 0         | 0          | 0         | 0      | 0         | 0       | 0         | 0       | 0      | 0      | 0     | 0       | 0      | 0        | 0      | 0    | 0          | 0        | 0       | 0        | 0      |
| Molise                   | 0                    | 0          | 0         | 0          | 0         | 0      | 0         | 0       | 0         | 0       | 0      | 0      | 0     | 0       | 0      | 0        | 0      | 0    | 0          | 0        | 0       | 0        | 0      |
| Campania                 | 0                    | 0          | 0         | 0          | 0         | 0      | 0         | 0       | 0         | 0       | 0      | 0      | 0     | 0       | 0      | 0        | 0      | 0    | 0          | 0        | 0       | 0        | 0      |
| Puglia                   | 0                    | 0          | 0         | 0          | 0         | 0      | 0         | 0       | 0         | 0       | 0      | 0      | 0     | 4       | 3      | 25       | 0      | 11   | 2          | 1        | 0       | 2        | 0      |
| Basilicata               | 0                    | 0          | 0         | 0          | 0         | 0      | 0         | 0       | 0         | 0       | 0      | 0      | 0     | 0       | 0      | 0        | 0      | 0    | 0          | 0        | 0       | 0        | 0      |
| Calabria                 | 0                    | 0          | 0         | 0          | 0         | 0      | 0         | 1       | 0         | 0       | 0      | 0      | 0     | 0       | 0      | 0        | 0      | 0    | 0          | 0        | 0       | 0        | 0      |
| Sicilia                  | 0                    | 0          | 0         | 0          | 0         | 0      | 0         | 0       | 0         | 0       | 0      | 0      | 0     | 0       | 0      | 0        | 0      | 0    | 0          | 0        | 0       | 0        | 0      |
| Sardegna                 | 0                    | 0          | 0         | 0          | 0         | 0      | 0         | 0       | 0         | 0       | 0      | 0      | 0     | 0       | 0      | 2        | 0      | 0    | 0          | 0        | 0       | 0        | 0      |

segue

continua

| Regione di segnalazione                              |    | Regione di residenza |            |           |            |           |        |           |         |           |         |        |        |       |         |        |          |        |            |          |         |          |        |      |
|--|----|----------------------|------------|-----------|------------|-----------|--------|-----------|---------|-----------|---------|--------|--------|-------|---------|--------|----------|--------|------------|----------|---------|----------|--------|------|
|  |    | Piemonte             | V. d'Aosta | Lombardia | PA Bolzano | PA Trento | Veneto | Friuli VG | Liguria | E-Romagna | Toscana | Umbria | Marche | Lazio | Abruzzo | Molise | Campania | Puglia | Basilicata | Calabria | Sicilia | Sardegna | Estero | D.I. |
| <b>Teleangectasia emorragica ereditaria (n. 680)</b> |    | 0                    | 0          | 0         | 0          | 0         | 0      | 0         | 0       | 0         | 0       | 0      | 0      | 0     | 0       | 0      | 0        | 0      | 0          | 0        | 0       | 0        | 0      | 0    |
| Piemonte   |    | 0                    | 0          | 0         | 0          | 0         | 0      | 0         | 0       | 0         | 0       | 0      | 0      | 0     | 0       | 0      | 0        | 0      | 0          | 0        | 0       | 0        | 0      | 0    |
| V. d'Aosta   |    | 0                    | 0          | 0         | 0          | 0         | 0      | 0         | 0       | 0         | 0       | 0      | 0      | 0     | 0       | 0      | 0        | 0      | 0          | 0        | 0       | 0        | 0      | 0    |
| Lombardia  | 48 | 0                    | 0          | 0         | 10         | 61        | 17     | 27        | 89      | 36        | 6       | 20     | 60     | 10    | 4       | 36     | 12       | 2      | 5          | 33       | 25      | 0        | 0      |      |
| PA Bolzano   |    | 0                    | 0          | 0         | 0          | 0         | 0      | 0         | 0       | 0         | 0       | 0      | 0      | 0     | 0       | 0      | 0        | 0      | 0          | 0        | 0       | 0        | 0      |      |
| PA Trento  |    | 0                    | 0          | 0         | 0          | 0         | 0      | 0         | 0       | 0         | 0       | 0      | 0      | 0     | 0       | 0      | 0        | 0      | 0          | 0        | 0       | 0        | 0      |      |
| Veneto   |    | 0                    | 0          | 1         | 0          | 2         | 0      | 0         | 0       | 0         | 0       | 0      | 0      | 0     | 0       | 0      | 0        | 0      | 0          | 0        | 0       | 0        | 0      |      |
| Friuli VG  |    | 0                    | 0          | 0         | 0          | 0         | 0      | 0         | 0       | 0         | 0       | 0      | 0      | 0     | 0       | 0      | 0        | 0      | 0          | 0        | 0       | 0        | 0      |      |
| Liguria  |    | 0                    | 0          | 0         | 0          | 0         | 0      | 0         | 1       | 0         | 0       | 0      | 0      | 0     | 0       | 0      | 0        | 0      | 0          | 0        | 0       | 0        | 0      |      |
| E-Romagna  |    | 0                    | 0          | 0         | 0          | 2         | 0      | 0         | 0       | 0         | 0       | 1      | 0      | 0     | 0       | 0      | 0        | 0      | 0          | 0        | 0       | 0        | 0      |      |
| Toscana  |    | 0                    | 0          | 0         | 0          | 0         | 0      | 0         | 0       | 0         | 0       | 0      | 0      | 0     | 0       | 0      | 0        | 0      | 0          | 0        | 0       | 0        | 0      |      |
| Umbria   |    | 0                    | 0          | 0         | 0          | 0         | 0      | 0         | 0       | 0         | 0       | 0      | 0      | 0     | 0       | 0      | 0        | 0      | 0          | 0        | 0       | 0        | 0      |      |
| Marche   |    | 0                    | 0          | 0         | 0          | 0         | 0      | 0         | 1       | 0         | 0       | 0      | 0      | 0     | 0       | 0      | 0        | 0      | 0          | 0        | 0       | 0        | 0      |      |
| Lazio  |    | 0                    | 0          | 0         | 0          | 0         | 0      | 0         | 0       | 0         | 0       | 0      | 0      | 0     | 2       | 0      | 0        | 0      | 0          | 0        | 0       | 0        | 0      |      |
| Abruzzo  |    | 0                    | 0          | 0         | 0          | 0         | 0      | 0         | 0       | 0         | 0       | 0      | 0      | 0     | 0       | 1      | 0        | 0      | 0          | 0        | 0       | 0        | 0      |      |
| Molise   |    | 0                    | 0          | 0         | 0          | 0         | 0      | 0         | 0       | 0         | 0       | 0      | 0      | 0     | 0       | 0      | 0        | 0      | 0          | 0        | 0       | 0        | 0      |      |
| Campania   |    | 0                    | 0          | 0         | 0          | 0         | 0      | 0         | 0       | 0         | 0       | 0      | 0      | 0     | 0       | 0      | 0        | 0      | 0          | 0        | 0       | 0        | 0      |      |
| Puglia   | 3  | 0                    | 10         | 0         | 1          | 0         | 5      | 2         | 3       | 3         | 2       | 15     | 34     | 1     | 10      | 42     | 0        | 4      | 14         | 13       | 5       | 0        | 0      |      |
| Basilicata   |    | 0                    | 0          | 0         | 0          | 0         | 0      | 0         | 0       | 0         | 0       | 0      | 0      | 0     | 0       | 0      | 0        | 0      | 0          | 0        | 0       | 0        | 0      |      |
| Calabria   |    | 0                    | 0          | 0         | 0          | 0         | 0      | 0         | 0       | 0         | 0       | 0      | 0      | 0     | 0       | 0      | 0        | 0      | 0          | 0        | 0       | 0        | 0      |      |
| Sicilia  |    | 0                    | 0          | 0         | 0          | 0         | 0      | 0         | 0       | 0         | 0       | 0      | 0      | 0     | 0       | 0      | 0        | 0      | 0          | 0        | 0       | 0        | 0      |      |
| Sardegna   |    | 0                    | 0          | 0         | 0          | 0         | 0      | 0         | 0       | 0         | 0       | 0      | 0      | 0     | 0       | 0      | 0        | 0      | 0          | 0        | 0       | 0        | 0      |      |

L'analisi della migrazione sanitaria, appena accennata in questo Rapporto con esempi relativi ad alcune patologie (*vedi* Tabella 10), mostra il complesso ruolo che i fattori geografici giocano insieme alle competenze cliniche. L'analisi sistematica della migrazione sanitaria può fornire importanti elementi per meglio adattare la Rete Nazionale delle MR alle esigenze dei pazienti e per identificare, tenendo conto anche delle altre caratteristiche di operatività, i punti di forza dell'offerta di servizi e competenze da parte dei Presidi.

## **EPIDEMIOLOGIA DELLE MALATTIE RARE MONITORATE DALL'RNMR IN ITALIA**

I dati comunicati dai registri regionali sono stati anche utilizzati per condurre alcune elaborazioni di carattere epidemiologico. A questo proposito vanno evidenziati alcuni aspetti. I dati comunicati all'RNMR vengono raccolti dai Presidi all'atto della certificazione della malattia rara, quindi rappresentano un'informazione puntuale sul paziente. Pertanto, le elaborazioni possono riferirsi solo al momento della raccolta del dato. Coerentemente, sono state svolte delle elaborazioni per stimare, in dipendenza di alcune caratteristiche delle patologie, la prevalenza alla nascita (intesa come casi di malattia rara presenti nella popolazione dei nati vivi in un dato periodo di tempo) e l'incidenza nella popolazione generale, intesa come nuovi casi di malattia rara attribuiti ad un periodo di tempo in base alla data di prima diagnosi o di certificazione. Va anche evidenziato che i dati disponibili, benché raccolti e comunicati a seguito di una precisa disposizione normativa dai Presidi della rete istituita per la diagnosi e la cura delle malattie rare, potrebbero essere relativi solo ad una parte dei pazienti presenti sul territorio nazionale. Infatti, i dati si riferiscono solo ai pazienti diagnosticati presso i Presidi della rete o che si presentano a questi Presidi per ottenere la certificazione ai fini delle specifiche esenzioni previste. Tuttavia è noto che i pazienti che godono già di altre forme di assistenza non sempre sono interessati a richiedere questa certificazione e quindi possono sfuggire alla registrazione. Infine, per quanto riguarda le valutazioni sull'età di esordio e sulla distribuzione fra sessi delle patologie è importante evidenziare che per quanto riguarda le patologie afferenti ai gruppi codificati dal DM 279/2001, le elaborazioni svolte si riferiscono solo ad una parte dei pazienti, dal momento che la diagnosi specifica viene comunicata solo da una parte dei Presidi.

### **Età all'esordio**

Prendendo in esame l'età massima di esordio delle patologie specifiche che riportano almeno 4 segnalazioni, risulta che 13 patologie hanno mostrato un esordio sempre entro un mese dalla nascita; altre 16 hanno esordito sempre entro 1 anno; ulteriori 32 entro i 5 anni di età; e infine altre 45 sempre entro i 18 anni. Per quanto riguarda l'età minima, 12 patologie hanno mostrato tutte le occorrenze con età di esordio oltre i 18 anni. La Tabella D4 in Appendice D riporta l'età di esordio delle patologie monitorate dall'RNMR, limitatamente a quelle con età mediana di esordio superiore ad un mese, in ordine crescente rispetto all'età mediana di esordio.

### **Distribuzione fra i sessi**

La Tabella D5 (Appendice D) riporta la distribuzione delle patologie rare notificate all'RNMR per sesso dei pazienti, in ordine crescente di frequenze percentuali per i maschi, limitatamente alle patologie specifiche per le quali sono state notificate almeno 4 occorrenze. Si può osservare che 2 patologie sono presenti solo nelle femmine, mentre altre 9 sono presenti nelle femmine per almeno il 90% del totale delle segnalazioni relative. Inoltre, 8 patologie sono presenti solo nei maschi, mentre altre 5 sono registrate nei maschi per più del 90% relativo.

## Prevalenza alla nascita e incidenza nella popolazione generale

I codici di esenzione che risultano notificati nel triennio 2012-2014 sono 318, di cui 47 sono codici di gruppo. Applicando i criteri descritti nella sezione metodologica, le patologie selezionate per il calcolo della prevalenza alla nascita sono 72 definite da codici individuali, cui si aggiungono 11 gruppi. La Tabella D6 (in Appendice D) mostra le prevalenze annuali medie alla nascita di queste patologie e gruppi, calcolate, come descritto nella sezione metodologica, per varie Regioni o raggruppamenti di Regioni nel biennio 2012-2013. Si può notare che, nel confronto dei risultati ottenuti con i dati delle Regioni DC e/o DD, solo pochissime incidenze mostrano differenze superiori ad un fattore 3 e solo due mostrano differenze al limite della significatività ( $p < \text{circa } 0,05$ ) al test t di Student. Va anche notato che la numerosità dei casi osservati per diverse di queste patologie è molto limitata; pertanto sarà opportuno estendere il periodo di osservazione e rivalutare i criteri di selezione man mano che saranno disponibili ulteriori dati da includere nelle analisi.

Per il calcolo dell'incidenza nella popolazione generale sono state escluse le patologie o i gruppi con la mediana dell'età di esordio inferiore a 1 mese (v. Tabella D7 in Appendice D) e 8 patologie per le quali non è stato possibile calcolare l'incidenza secondo i criteri di rappresentatività descritti nella sezione metodologica. Pertanto, 137 patologie definite da codici di esenzione individuali e 36 gruppi sono stati considerati per il calcolo delle incidenze nella popolazione generale. Tra queste patologie ve ne sono 50 che mostrano esordio posteriore alla nascita in tutte le occorrenze corredate dei dati necessari per questo controllo.

Le incidenze medie nazionali e regionali calcolate come descritto nella sezione metodologica sono riportate in Tabella D7. Dopo aver verificato che la maggior parte delle distribuzioni delle incidenze regionali mostrassero buona approssimazione alla normalità, è stata determinata, mediante il test t di Student, la significatività delle differenze delle incidenze regionali calcolate con i dati raccolti dalle Regioni DC o DD per i due periodi di osservazione: rispettivamente, quello con certificazioni datate 2012-2014 e quello con diagnosi datate 2012-2014. I risultati del test di Student mostrano che le incidenze di più del 90% delle patologie non differiscono in modo statisticamente significativo (ad un livello di  $p$  pari o superiore a 0,05) in dipendenza dell'origine dei dati e del periodo di osservazione. Inoltre, tra le incidenze che risultano differenti in modo statisticamente significativo tra i due sistemi di notifica, solo 3 codici di esenzione (corrispondenti a corea di Huntington, cheratocono e microangiopatie trombotiche) mostrano incidenze medie, calcolate sulle popolazioni complessive delle rispettive Regioni, che differiscono per un fattore maggiore di 3.

L'estesa e ragionevole concordanza delle prevalenze alla nascita e delle incidenze nella popolazione generale calcolate su gruppi di Regioni di residenza diversi con i dati provenienti dalle Regioni DD e dalle Regioni DC fornisce un'ulteriore evidenza della generale validità interna del database e suggerisce che il sistema di sorveglianza supportato dalla Rete Nazionale delle MR opera in maniera sostanzialmente affidabile, anche se sono da approfondire le cause dei limitati casi con consistenti differenze di risultati.

Il confronto sistematico dei risultati con i dati presenti in letteratura è al di là degli obiettivi di questo rapporto. Tuttavia, date le limitazioni intrinseche al sistema di raccolta dei dati, ricordate nell'introduzione di questa sezione, si è ritenuto opportuno condurre un primo confronto con i dati riportati sulla recente compilazione di dati bibliografici sull'incidenza e la prevalenza delle malattie rare pubblicata da ORPHANET (23). Questa ricognizione è stata condotta sulle patologie con una corrispondenza certa nei codici ORPHA. Pertanto, per quanto riguarda la prevalenza alla nascita, la ricognizione ha riguardato 65 patologie con codice di

esenzione individuale; di questi, non sono stati trovati dati o solo dati di prevalenza nella popolazione generale per 24 patologie, e solo riferimenti a numeri di casi pubblicati per altre 11 patologie. La Tabella 11 riporta il risultato del confronto delle rimanenti 30 patologie per le quali sono disponibili dati di prevalenza alla nascita nella pubblicazione ORPHANET. Da questa tabella si può osservare che per 14 patologie le differenze sono entro un fattore 3, per altre 11 sono entro un fattore 6 e per 5 patologie (Oloprosencefalia; Gastroschisi; Sindrome di De Morsier; Sindrome di Fryns; Sindrome di Noonan) le stime di prevalenza alla nascita pubblicate da ORPHANET sono tra 10 e 70 volte superiori a quanto calcolato in questo Rapporto.

**Tabella 11. Confronto delle prevalenze alla nascita per 100.000 nati vivi con dati di letteratura**

| Codice esenzione | Codice ORPHA | Patologia                                    | Prevalenza alla nascita (/100.000) |                   |                             |
|------------------|--------------|--|------------------------------------|-------------------|-----------------------------|
|                  |              |  | “DC” <sup>1</sup>                  | “DD” <sup>2</sup> | Stima ORPHANET <sup>3</sup> |
| RC0180           | 205          | Sindrome di Crigler-Najjar                   |                                    | 0,59              | 0,10                        |
| RN0060           | 2162         | Oloprosencefalia                             | 1,17                               | 1,94              | 13,40                       |
| RN0110           | 77           | Aniridia                                     | 1,65                               | 1,07              | 1,30                        |
| RN0160           | 1199         | Atresia esofagea e/o fistola tracheoesofagea | 5,23                               | 9,56              | 24,30                       |
| RN0170           | 1201         | Atresia del digiuno                          | 3,65                               | 2,67              | 16,00                       |
| RN0180           | 1203         | Atresia o stenosi duodenale                  | 2,71                               | 4,01              | 9,00                        |
| RN0200           | 388          | Malattia di Hirschsprung                     | 8,98                               | 5,15              | 10,90                       |
| RN0210           | 30391        | Atresia biliare                              | 7,34                               | 3,70              | 18,50                       |
| RN0320           | 2368         | Gastroschisi                                 | 2,71                               | 1,86              | 23,70                       |
| RN0430           | 2911         | Sindrome di Poland                           | 1,37                               | 1,43              | 1,10                        |
| RN0510           | 464          | Incontinentia pigmenti                       | 3,93                               | 1,57              | 0,70                        |
| RN0680           | 881          | Sindrome di Turner                           | 2,57                               | 2,15              | 5,50                        |
| RN0700           | 280          | Sindrome di Wolf-Hirschhorn                  | 1,54                               | 0,99              | 2,00                        |
| RN0770           | 3205         | Sindrome di Sturge-Weber                     | 1,85                               | 1,44              | 3,50                        |
| RN0790           | 915          | Sindrome di Aarskog                          |                                    | 0,10              | 0,40                        |
| RN0820           | 116          | Sindrome di Beckwith-Wiedemann               | 4,05                               | 4,37              | 2,30                        |
| RN0850           | 138          | Associazione charge                          | 1,73                               | 2,02              | 6,50                        |
| RN0860           | 3157         | Sindrome di de Morsier                       |                                    | 0,20              | 10,00                       |
| RN0900           | 2059         | Sindrome di Fryns                            | 0,10                               |                   | 7,00                        |
| RN0910           | 374          | Sindrome di Goldenhar                        | 2,47                               | 3,57              | 2,80                        |
| RN1010           | 648          | Sindrome di Noonan                           | 2,62                               | 4,67              | 70,00                       |
| RN1080           | 813          | Sindrome di Russell-Silver                   | 1,31                               | 0,99              | 0,80                        |
| RN1250           | 887          | Associazione Vacterl                         | 1,54                               | 1,21              | 6,25                        |
| RN1270           | 904          | Sindrome di Williams                         | 6,32                               | 2,11              | 10,80                       |
| RN1310           | 739          | Sindrome di Prader-willi                     | 4,84                               | 3,50              | 2,80                        |
| RN1350           | 52           | Sindrome di Alagille                         | 2,30                               | 1,81              | 0,40                        |
| RN1410           | 199          | Sindrome di Cornelia de lange                | 1,17                               | 1,53              | 1,00                        |
| RN1460           | 2052         | Sindrome di Fraser                           |                                    | 0,10              | 0,20                        |
| RN1620           | 783          | Sindrome di Rubinstein-Taybi                 | 0,29                               |                   | 0,60                        |
| RP0040           | 1915         | Sindrome alcolica fetale                     | 1,31                               | 2,96              | 1,60                        |

<sup>1</sup> DC: Stima basata sulle segnalazioni DC; <sup>2</sup> DD: Stima basata sulle segnalazioni DD; <sup>3</sup> ORPHANET Report Series - Prevalence and incidence of rare diseases: Bibliographic data Prevalence, incidence or number of published cases listed by diseases (in alphabetical order). N.1, March 2016.

Per quanto riguarda le incidenze nella popolazione generale, la ricognizione è stata compiuta sulle 37 patologie con codice individuale e con esordio post-nascita di tutte le occorrenze notificate all’RNMR per le quali è stato possibile il calcolo dell’incidenza in base al criterio di

rappresentatività descritto nella sezione metodologica. L'esame della compilazione mostra che non sono disponibili dati di incidenza e/o prevalenza per 10 patologie, su altre 8 sono disponibili solo dati di prevalenza nella popolazione generale e di 6 patologie è indicato il numero di casi pubblicati in letteratura. Per le rimanenti patologie, la Tabella 12 raffronta le incidenze risultanti all'RNMR con quelle riportate nella compilazione ORPHANET. La malattia di Lyme (borreliosi di Lyme) è un'infezione batterica causata dalla *Borrelia burgdorferi* mediata dalla puntura di una zecca; la malattia di Hansen, più nota come lebbra, è principalmente localizzata in India e Brasile. Dal momento che le stime di ORPHANET si riferiscono alla situazione mondiale (se non specificamente riferite alla popolazione europea) la differenza con le stime indicate da ORPHANET per queste due malattie sono probabilmente attribuibili alla diversa condizione sanitaria delle popolazioni di riferimento. La linfangioleiomiomatosi mostra, in base ai dati RNMR, un'incidenza molto più alta di quanto riportato nella pubblicazione di ORPHANET; per le altre quattro patologie, di cui si possono raffrontare le incidenze, le stime calcolate in questo Rapporto sono comprese tra circa 1 e 6 volte le stime presenti nella pubblicazione di ORPHANET.

**Tabella 12. Confronto delle incidenze per milione di residenti con dati ORPHANET**

| Codice<br>esenzione | Codice<br>ORPHA | Patologia                 | Incidenza (/1.000.000) |                   |                                |
|---------------------|-----------------|---------------------------|------------------------|-------------------|--------------------------------|
|                     |                 |                           | "DC" <sup>1</sup>      | "DD" <sup>2</sup> | Stima<br>ORPHANET <sup>3</sup> |
| RA0010              | 548             | Malattia di Hansen        | 0,03                   |                   | 3,70                           |
| RA0030              | 91546           | Malattia di Lyme          | 1,85                   | 0,46              | 21,90                          |
| RB0060              | 538             | Linfangioleiomiomatosi    | 0,36                   | 0,62              | 0,01                           |
| RG0020              | 727             | Poliangioite microscopica | 1,68                   | 1,51              | 1,00*                          |
| RG0090              | 3287            | Malattia di Takayasu      | 1,13                   | 0,94              | 0,19*                          |
| RJ0020              | 49041           | Fibrosi retroperitoneale  | 0,68                   | 1,22              | 0,35*                          |
| RM0060              | 728             | Policondrite              | 0,32                   |                   | 0,35                           |

<sup>1</sup> DC: Stima con il sistema basato sulla data di certificazione; <sup>2</sup> DD: Stima con il sistema basato sulla data di diagnosi;

<sup>3</sup> ORPHANET Report Series - Prevalence and incidence of rare diseases: Bibliographic data Prevalence, incidence or number of published cases listed by diseases (in alphabetical order). N.1, March 2016.

\* stime su popolazioni europee

Dal momento che la compilazione pubblicata da ORPHANET avverte che i dati riportati sono frutto di metodologie eterogenee e possono sovrastimare la frequenza reale dal momento che gli studi epidemiologici sono generalmente basati su dati ospedalieri in Regioni in cui i casi sono particolarmente frequenti, sarebbe necessario disporre delle fonti bibliografiche per poter studiare le possibili cause delle differenze riscontrate tra i valori di prevalenza alla nascita e di incidenza calcolate sui dati dell'RNMR rispetto ai dati di letteratura.

## CONCLUSIONI GENERALI

I risultati presentati in questo Rapporto forniscono una prima descrizione dell'organizzazione e dell'operatività della Rete Nazionale delle Malattie Rare e delle caratteristiche epidemiologiche di base delle MR in Italia. Da questo studio emerge evidente come l'attività di ciascun Presidio, pur nel contesto di differenze interregionali, è fondamentale per l'organizzazione e il funzionamento della Rete e per l'erogazione delle cure ai pazienti di MR. Le analisi svolte tuttavia mettono in luce alcune caratteristiche generali che differenziano i vari Presidi e i vari contesti regionali, la cui conoscenza può essere utile nella definizione delle politiche sanitarie nazionali e regionali. Dai risultati presentati è evidente, infatti, come non solo la competenza clinica, che peraltro è rappresentata su tutto il territorio italiano a seconda della specifica patologia di interesse, ma anche il fattore geografico sono determinanti per definire i percorsi di migrazione sanitaria e, in definitiva, la capacità della Rete di soddisfare i bisogni dei pazienti.

A prescindere dalla descrizione della Rete Nazionale delle Malattie Rare, questo Rapporto non può fare a meno di descrivere preliminarmente la qualità dei dati che sono alla base delle analisi svolte. Il sistema informativo istituito dal DM 279/2001 presenta ancora degli aspetti critici. Benché sia necessario dedicare ulteriori sforzi al miglioramento del sistema stesso, sarebbe tuttavia sbagliato concludere che non siano stati dedicati sufficienti sforzi e competenze allo sviluppo del sistema da parte di tutti i suoi componenti. Di fatto le carenze ancora esistenti sono indice della complessità del sistema, sia dal punto di vista operativo che della sua *governance*. Difficoltà e complessità condivise anche dalla simile iniziativa in attuazione in Francia, come si può apprendere dal recentemente pubblicato rapporto di valutazione del secondo Piano Nazionale delle Malattie Rare francese (2011-2016), che è costituito da una parte relativa agli aspetti di sanità pubblica (24) e da una seconda focalizzata sui bisogni della ricerca (25). Infatti, il rapporto di valutazione afferma che, a cinque anni dall'avvio delle attività di costituzione del registro, è stato definito il set minimo di variabili che tutti i 131 centri nazionali di riferimento e le reti regionali devono raccogliere. Inoltre si evince che la raccolta centralizzata dei dati ancora non è iniziata. Come si vede, la complessità organizzativa di un sistema informativo nazionale richiede i suoi tempi anche laddove, come in Francia, siano stati messi a disposizione finanziamenti *ad hoc*.

Le elaborazioni di dati, rivolte ancora a comprendere le caratteristiche generali dell'organizzazione della rete nazionale delle malattie rare e della migrazione sanitaria, lasciano intravedere il potenziale informativo che può essere messo a disposizione per l'adeguamento della rete ai bisogni dei pazienti e per adeguare l'offerta di servizi da parte dei Presidi e delle altre strutture sanitarie.

L'analisi epidemiologica sviluppata in questo rapporto, lungi dall'esaurire i possibili obiettivi di analisi dei dati acquisiti, ha permesso di identificare quali siano le MR effettivamente più frequenti in Italia tra quelle indicate dal DM 279/2001; da quali Regioni viene inviato il dato e in che frequenza; a quali Regioni di Residenza fanno capo i pazienti con MR, a qual età viene registrato il primo sintomo e, infine, l'incidenza ossia l'osservazione di nuovi casi con MR in determinati anni di diagnosi o di certificazione. Complessivamente, quindi, i risultati presentati costituiscono una base di evidenza unica per informare future politiche sanitarie nazionali e regionali, e rappresentano uno spunto per indirizzare ulteriori analisi più approfondite e più rispondenti alle esigenze informative delle autorità sanitarie. Benché i risultati di carattere epidemiologico ottenuti dalla raccolta di dati dell'RNMR richiedano ancora ulteriori studi per la validazione, sia le evidenze sulla validità interna del

*database*, che i primi confronti con la letteratura sembrano indicare che i risultati, pur con alcune eccezioni, siano ampiamente compatibili con le informazioni disponibili in letteratura. Da questo confronto preliminare con la letteratura emerge anche che l'RNMR può contribuire a migliorare ed estendere sensibilmente le informazioni sulla frequenza delle patologie rare nella popolazione generale.

Al fine di sfruttare al massimo le potenzialità del Registro e le risorse impegnate per il suo funzionamento, e quindi cogliere a pieno i frutti dell'impegno dedicato finora alla realizzazione di questo sistema ancora unico nel panorama europeo e probabilmente mondiale sia per dimensioni della popolazione osservata che per varietà di patologie monitorate, l'RNMR deve configurarsi come un sistema aperto, prepararsi cioè a scambiare informazioni con gli altri sistemi di registrazione: flussi informativi correnti del NSIS, il registro dei farmaci sottoposti a monitoraggio AIFA, altri registri di patologia, la futura piattaforma europea dei registri di MR. Questa caratteristica rappresenta un requisito indispensabile finalizzato all'esigenza, ormai riconosciuta sul piano europeo e internazionale, di utilizzare i registri come uno strumento centrale nella ricerca clinica sulle malattie rare.

## 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* n. 160 del 12 luglio 2001.
2. 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.
3. 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
4. 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* L147, 17/5/2014
5. European Committee of Experts on Rare Diseases. *EUCERD recommendations on rare disease European Reference Networks (RD ERNS)*. 2013 Disponibile all'indirizzo: [http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/rare\\_diseases/docs/eucerd\\_ern\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/rare_diseases/docs/eucerd_ern_en.pdf); ultima consultazione 10/4/2017.
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. Taruscio D, Vittozzi L, Choquet R, Heimdal K, Iskrov G, Kodra Y, Landais P, Posada M, Stefanov R, Steinmueller C, Swinnen E, Van Oyen H. National registries of rare diseases in Europe: an overview of the current situation and experiences. *Public Health Genomics* 2015;18(1):20-5.
8. Taruscio D, Mollo E, Gainotti S, Posada de la Paz M, Bianchi F, Vittozzi L. The EPIRARE proposal of a set of indicators and common data elements for the European platform for rare disease registration. *Arch Public Health* 2014;72(1):35.
9. Santoro M, Coi A, Lipucci Di Paola M, Bianucci AM, Gainotti S, Mollo E, Taruscio D, Vittozzi L, Bianchi F. Rare Disease Registries classification and characterization: a data mining approach. *Public Health Genomics* 2015;18(2):113-22.
10. Landais P, Messiaen C, Rath A, Le Mignot L, Dufour E, Ben Said M, Jais JP, Toubiana L, Baujat G, Bourdon-Lanoy E, Gérard-Blanluet M, Bodemer C, Salomon R, Aymé S, Le Merrer M, Verloes A; CEMARA task force. CEMARA an information system for rare diseases. *Stud Health Technol Inform* 2010;160(Pt 1):481-5.
11. 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, n. 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 n. 2073 del 15 novembre 2005 che stabilisce i criteri microbiologici applicabili ai prodotti alimentari». (Repertorio atti n. 93/CSR del 10 maggio 2007). *Gazzetta Ufficiale Serie Generale* n.124 del 30 maggio 2007 - Suppl. Ordinario n. 126.
12. Taruscio D (Ed.). *Il Registro Nazionale e i Registri Regionali/interregionali delle Malattie Rare. Rapporto anno 2011*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (Rapporti ISTISAN 11/20).

13. 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).
14. Ministero della Salute. *Piano Nazionale delle MR 2013-2016*. Roma: Ministero della Salute; 2013. Disponibile all'indirizzo: [http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_2153\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2153_allegato.pdf); ultima consultazione 10/4/2017.
15. Italia. Decreto legislativo 4 marzo 2014, n. 46. Attuazione della direttiva 2010/75/UE relativa alle emissioni industriali (prevenzione e riduzione integrate dell'inquinamento). *Gazzetta Ufficiale Serie Generale* n.72 del 27 marzo 2014 - Suppl. Ordinario n. 27.
16. Italia. Legge 5 febbraio 1992, n. 104 Legge-quadro per l'assistenza, l'integrazione sociale e i diritti delle persone handicappate. *Gazzetta Ufficiale Serie Generale* n. 39 del 17 febbraio 1992.
17. Italia. Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri (DPCM) 9 luglio 1999. Atto di indirizzo e coordinamento alle Regioni e alle province autonome di Trento e Bolzano in materia di accertamenti utili alla diagnosi precoce delle malformazioni e di obbligatorietà del controllo per l'individuazione e il tempestivo trattamento dell'ipotiroidismo congenito, della fenilchetonuria e della fibrosi cistica. *Gazzetta Ufficiale Serie Generale* n. 170 del 22 luglio 1999.
18. Corbetta C. Le nuove frontiere dello screening neonatale: l'era della "tandem mass". *Biochimica Clinica* 2009 33(3):205-12.
19. Cerone R, Caruso U, Cassanello M, Corbetta C. *Rapporto tecnico sui programmi di screening neonatale in Italia - anno 2014*. Genova: SIMMESN, 2015.
20. Ministero della Salute. Decreto ministeriale 13 ottobre 2016 recante "Disposizioni per l'avvio dello screening neonatale per la diagnosi precoce di malattie metaboliche ereditarie". *Gazzetta Ufficiale Serie Generale* n. 267 del 15 novembre 2016.
21. Italia. Legge 19 agosto 2016, n. 167 Disposizioni in materia di accertamenti diagnostici neonatali obbligatori per la prevenzione e la cura delle malattie metaboliche ereditarie. *Gazzetta Ufficiale Serie Generale* n. 203 del 31 agosto 2016.
22. Taruscio D, Kodra Y, Ferrari G, Vittozzi L, National Rare Diseases Registry Collaborating Group. The Italian National Rare Diseases Registry. *Blood Transfus* 2014;12 Suppl 3:s606-13.
23. ORPHANET. *Prevalence and incidence of rare diseases: Bibliographic data*. ORPHANET; 2016. (ORPHANET Report Series - N. 1). Disponibile all'indirizzo: [http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence\\_of\\_rare\\_diseases\\_by\\_alphabetical\\_list.pdf](http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf); ultima consultazione 10/4/2017.
24. Haut Conseil de la Santé Publique. Plan national maladies rares 2, 2011-2016. Paris: HCSP; 2016. Disponibile all'indirizzo: ([http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcspr20160310\\_evalplanationalmaladiesrares2.pdf](http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcspr20160310_evalplanationalmaladiesrares2.pdf)); ultima consultazione 10/4/2017.
25. Haut Conseil de l'Evaluation de la Recherche et de l'Enseignement Supérieur. *Plan national maladies rares n°2. 2011-2014. Volet recherche: rapport d'évaluation*. Paris: HCERES; 2015. Disponibile all'indirizzo: <http://www.hceres.fr/content/download/26407/403205/file/PNMR2%20evaluation%20recherchecompletedefinitif.pdf>; ultima consultazione 10/4/2017

**APPENDICE A**  
**Variabili richieste per la raccolta dati dell'RNMR**  
**(versione 29/4/2015)**



## Tracciato record A

| 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  |              | 4   |   |
| <b>Data del decesso</b>                                    | Dato inviato dalle Regioni  | data         | gg/mm/aaaa  |   |
| <b>Codice Patologia</b>                                    | Dato inviato dalle Regioni  | alfanumerico | 6   | Codice patologia rara   |
| <b>Nome Patologia</b>                                      | Variabile attribuita a livello centrale partendo dal codicepatologia  | carattere    | descrizione                                       | Nome patologia (allegato 1 DM 279/2001)   |
| <b>Denominazione "malattia afferente al gruppo"</b>        | Malattie rare afferenti al codice esenzione di gruppo. Dato richiesto ai registri regionali che raccolgono questa variabile   | carattere    |   | Testo libero  |
| <b>Codice esenzione "malattia afferente al gruppo"</b>     | Codice esenzione del gruppo a cui afferisce la patologia (di cui sopra)   | alfanumerico | 6   | Codice esenzione (allegato 1 DM 279/2001)   |
| <b>Struttura sanitaria di prima diagnosi</b>               | Struttura sanitaria che ha effettuato la diagnosi della malattia rara 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.<br>Si accettano anche formati mm/aaaa |   |
| <b>Data di prima diagnosi</b>                              | Dato inviato dalle Regioni  | data         | gg/mm/aaaa.<br>Si accettano anche formati mm/aaaa |   |
| <b>Paziente in trattamento con Farmaci Orfani (FO)</b>     | Dato inviato dalle Regioni  | numerico     | 1   | 1="si" 0="no"   |
| <b>Denominazione del FO</b>                                | Dato inviato dalle Regioni  | carattere    |   | Testo libero.<br>(il livello centrale prevede di predisporre in futuro un elenco aggiornato di FO per facilitarne la raccolta). |
| <b>Denominazione del Presidio della Rete Malattie Rare</b> | Struttura sanitaria che conferma la diagnosi, certifica la malattia rara e che invia il dato al registro regionale e quest'ultimo all'RNMR. Dato inviato dalle Regioni  | carattere    |   | Codifica utilizzata a livello regionale   |
| <b>Data di certificazione di malattia rara</b>             | Dato richiesto ai registri regionali che raccolgono questa variabile  | data         | gg/mm/aaaa  |   |

**Tracciato record B**

| Variabile                                       | Tipo      | Numero caratteri | Codifica            |
|---|-----------|------------------|---------------------|
| <b>ID record</b>                                | numerico  | 5 cifre          | numero progressivo  |
| <b>Cognome</b>                                  | carattere | descrizione      | testo libero        |
| <b>Nome</b>                                     | carattere | descrizione      | testo libero        |
| <b>Data di nascita</b>                          | carattere | gg/mm/aaaa       | data nascita        |
| <b>Luogo di nascita:<br/>Provincia + Comune</b> | carattere | 3+3 cifre        | codice ISTAT        |
|   | carattere | descrizione      | testo libero        |
| <b>Codice Fiscale</b>                           | carattere | 16 caratteri     |                     |
| <b>Luogo di residenza:</b>                      |           |                  |                     |
| Regione   | carattere | 3 cifre          | codice Istat        |
|   | carattere | descrizione      | testo libero        |
| Provincia + Comune                              | carattere | 3+3 cifre        | codice Istat        |
|   | carattere | descrizione      | testo libero        |
| Azienda ULSS                                    | carattere | 3 cifre          | codice Istat        |
|   | carattere | descrizione      | testo libero        |
| <b>Data certificato</b>                         | data      | gg/mm/aaaa       | data certificato    |
| <b>Ente/Struttura certificante</b>              | carattere | 6+2 cifre        | codice ministeriale |
|   | carattere | descrizione      | testo libero        |
| <b>ASL o Azienda che certifica</b>              | carattere | 3 cifre          | codice Ministeriale |
|   | carattere | descrizione      | testo libero        |
| <b>Codice esenzione malattia</b>                | carattere | 6 caratteri      | codice decreto      |
| <b>Malattia rara (nome DM)</b>                  | carattere | descrizione      | testo libero        |
| <b>Farmaco orfano:</b>                          |           |                  |                     |
| Assunzione                                      | carattere | 1 carattere      | "N" = no: "S" = sì  |
| Tipo farmaco                                    | carattere | descrizione      | testo libero        |
| <b>Data esordio:</b>                            |           |                  |                     |
| Mese  | numerico  | 2 cifre          | numero              |
| Anno  | numerico  | 4 cifre          | numero              |
| <b>Deceduto</b>                                 | carattere | 2 caratteri      | si/no               |
| <b>Data del decesso</b>                         | data      | mm/aaaa          | data decesso        |

**APPENDICE B**  
**Regolamento per il trattamento**  
**dei dati personali e sensibili dell’RNMR**



## 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, comma1);
- 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, comma1);
- stabilisce i diritti dell’interessato\* (Titolo II, artt 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 e 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 MR, 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, n.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.

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

In base ai commi 1 e 3, l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) è responsabile del 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**

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, **Allegato 1**).
- 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 (**Allegato 1**).
- 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, **Allegato 1**).
- 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 (**Allegato 1**).
- 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

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

\*\* 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.

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 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 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 (**Allegato 1**).

**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 descritta nel documento allegato (**Allegato 2**).

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:

- Luca Ferrari (webmaster)
- Yllka Kodra (epidemiologo)
- Paolo Salerno (epidemiologo)
- Adele Rocchetti (statistica)
- Virgilia Toccaceli (Esperta privacy)

**Allegati citati nel testo:** Allegato 1: Istituto Superiore di Sanità. Documento Programmatico sulla Sicurezza. Codice documento DPS-2010/7.0. Edizione del 31/03/2011; Allegato 2: Centro Nazionale Malattie Rare. Registro Nazionale Malattie Rare. Procedura per l'acquisizione delle informazioni relative alle malattie rare.



**APPENDICE C**  
**MR attribuite ai Gruppi ERN**



**Malattie rare classificate per Gruppo ERN per codice di esenzione ticket in Italia DM 279/2001**

| <b>Gruppo ERN e denominazione di malattia associata</b>                     | <b>Codice di esenzione</b> |
|---|----------------------------|
| <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-costo-mandibolare  | 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 Reifenstein   | RC0030                     |
| Puberta' 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                     | RF0310              |
| Distrofie ereditarie della coroide                 | RF0320              |
| Degenerazioni della cornea                         | RF0330              |
| Distrofie ereditarie della cornea                  | RF0340              |
| 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 trombotopenica 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              |
| <b>Rare hereditary metabolic disorders</b>         |                     |
| Deficienza congenita di zinco                      | RC0070              |
| Lipodistrofia totale                               | RC0080              |

| <b>Gruppo ERN e denominazione di malattia associata</b>                                  | <b>Codice di esenzione</b> |
|--|----------------------------|
| Malattia di Farber   | RC0100                     |
| Aceruloplasminemia congenita   | RC0120                     |
| Atransferrinemia congenita   | RC0130                     |
| Malattia di Wilson   | RC0150                     |
| Ipofosfatasia  | 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                     |
| Mucopolidosi   | 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                     |
| Sindrome di Hermansky-Pudlak   | RN0920                     |
| Sindrome di Holt-Oram  | RN0930                     |
| Sindrome della maschera Kabuki   | RN0940                     |
| Sindrome di Marshall   | RN0970                     |

| Gruppo ERN e denominazione di malattia associata      | Codice di esenzione |
|---|---------------------|
| 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              |
| Poliangiite 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              |
| Teleangectasia emorragica ereditaria                  | RG0100              |
| Blue rubber bleb nevus                                | RN0150              |
| Sindrome di Marfan                                    | RN1320              |

| Gruppo ERN e denominazione di malattia associata     | Codice di esenzione |
|--|---------------------|
| <b>Rare neurological diseases</b>                    |                     |
| Sindrome di Rett                                     | RF0040              |
| Atrofia dentato rubropallidoluysiana                 | 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>                       |                     |
| Linfoangioliomiomatosi                               | 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 marmorea teleangectasica congenita              | RN0540              |
| Malattia di Darier                                   | RN0550              |
| Discheratosi congenita                               | RN0560              |
| Epidermolisi bollosa                                 | RN0570              |
| Eritrocheratodermia simmetrica progressiva           | RN0580              |
| Eritrocheratodermia variabile                        | RN0590              |

| <b>Gruppo ERN e denominazione di malattia associata</b> | <b>Codice di esenzione</b> |
|---|----------------------------|
| Ipercheratosi epidermolitica                            | RN0600                     |
| Ipoplasia focale dermica                                | RN0610                     |
| Pachidermoperiostosi                                    | RN0620                     |
| Pseudoxantoma elastico                                  | RN0630                     |
| Aplasia congenita della cute                            | RN0640                     |
| Sindrome di Hay-Wells                                   | RN1470                     |
| Ipomelanosi 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                     |

**APPENDICE D**  
**Analisi descrittive per patologie**  
**e presidi di segnalazione**



**Tabella D1. Segnalazioni delle MR per gruppi definiti dai codici di esenzione del DM 279/2001**

Fonte: Database Nazionale; Regioni di origine delle segnalazioni: tutte; Selezione dei record: Record con codici di esenzione di gruppo; Record totali: 100.753.

| Denominazioni della patologia afferente al gruppo  | Segnalazioni totali (n.)* |
|--|---------------------------|
| <b>Iperaldosteronismi primitivi - RCG010</b>   | <b>847</b>                |
| Sindrome di Bartter  | 79                        |
| Sindrome di Conn   | 31                        |
| <b>Sindromi adrenogenitali congenite - RCG020</b>  | <b>1861</b>               |
| Iperplasia adrenale congenita  | 378                       |
| <b>Poliendocrinopatie autoimmuni - RCG030</b>  | <b>1375</b>               |
| Sindrome di Schmidt  | 73                        |
| <b>Disturbi del metabolismo e del trasporto degli aminoacidi - RCG040</b>                          | <b>4641</b>               |
| Iperfenilalaninemia  | 673                       |
| Acidemie organiche e acidosi lattiche primitive  | 197                       |
| Albinismo  | 149                       |
| Omocistinuria  | 107                       |
| Cistinuria   | 79                        |
| Alcaptonuria   | 43                        |
| Cistinosi  | 43                        |
| Malattia delle urine a sciroppo di acero   | 26                        |
| Acidemia metilmalonica con omocistinuria   | 17                        |
| Acidemia metilmalonica   | 12                        |
| Tirosinemia  | 12                        |
| Iperglicinemia non chetotica   | 6                         |
| Sindrome di Lowe   | 6                         |
| Acidemia propionica  | 4                         |
| Aciduria glutarica   | 4                         |
| Intolleranza alle proteine con lisinuria   | 4                         |
| Aciduria idrossiglutarica  | 3                         |
| Iperistidinemia  | 3                         |
| Iperprolinemia   | 3                         |
| Deficit di Beta-Chetotilasi  | 2                         |
| Deficit di biotinidasi   | 2                         |
| Deficit di olocarbossilasi sintetasi   | 2                         |
| Deficit di ornitina aminotrasferasi  | 2                         |
| Sindrome da malassorbimento di metionina   | 2                         |
| Sindrome HHH (Iperornitinememia, Iperammonemia e Omocitrullinuria)                                 | 2                         |
| Alaninemia   | 1                         |
| Malattia di Hartnup  | 1                         |
| Sindrome renale di Fanconi   | 1                         |
| <b>Disturbi del ciclo dell'urea - RCG050</b>   | <b>313</b>                |
| Deficit di ornitina transcarbamilasi (OTC)   | 28                        |
| Deficit di arginino-succinato-sintetasi (ASS)  | 14                        |
| Deficit di arginino-succinato-liasi (ASL)  | 12                        |
| Citrullinemia  | 10                        |
| Iperammoniemia ereditaria  | 7                         |
| Deficit di arginasi (ARG)  | 4                         |
| Deficit di carbamil-fosfato-sintetasi (CPS)  | 1                         |
| Deficit di N-acetil-glutammato-sintetasi (NAGS)  | 1                         |
| <b>Disturbi del metabolismo e del trasporto dei carboidrati (escluso diabete mellito) - RCG060</b> | <b>1256</b>               |
| Glicogenosi  | 392                       |
| Galattosemia   | 66                        |
| Fruttosemia  | 51                        |
| Intolleranza ereditaria al fruttosio   | 24                        |
| Glicogenosi per deficit di fosforilasi chinasi   | 9                         |
| Mannosidosi  | 7                         |
| Disordine congenito della glicosilazione   | 6                         |
| Deficit di fruttosio-1,6-difosfatasi   | 4                         |
| Deficit di glicogeno-sintetasi   | 1                         |

\* Il totale del gruppo comprende anche le segnalazioni in cui la patologia è indicata genericamente con il nome del gruppo.

| Denominazioni della patologia afferente al gruppo                         | Segnalazioni totali (n.)* |
|---|---------------------------|
| <b>Alterazioni congenite del metabolismo delle lipoproteine - RCG070</b>  | <b>847</b>                |
| Disturbi del metabolismo intermedio degli acidi grassi e dei mitocondri   | 117                       |
| Xantomatosi cerebrotendinea   | 70                        |
| Ipercolesterolemia familiare omozigote tipo IIA                           | 49                        |
| Ipbetalipoproteinemia   | 37                        |
| Deficit di ipertrigliceridemia familiare                                  | 35                        |
| Beta ossidazione  | 19                        |
| Deficit familiare di lipasi lipoproteica                                  | 14                        |
| Malattia di Tangier   | 13                        |
| Abetalipoproteinemia  | 12                        |
| Ipbetalipoproteinemia familiare   | 11                        |
| Deficit di carnitin-palmitoil-transferasi                                 | 10                        |
| Ipercolesterolemia familiare omozigote tipo IIB                           | 8                         |
| Deficit di lecitina-colesterolo-aciltransferasi                           | 5                         |
| Ipoalfalipoproteinemia familiare  | 4                         |
| Deficit di carnitina muscolare  | 2                         |
| Ipercolesterolemia familiare autosomica recessiva                         | 2                         |
| Ipercolesterolemia familiare omozigote                                    | 2                         |
| Deficit della lecitincolesteroloaciltransferasi                           | 1                         |
| <b>Disturbi da accumulo di lipidi - RCG080</b>                            | <b>1211</b>               |
| Malattia di Fabry   | 480                       |
| Malattia di Gaucher   | 212                       |
| Malattia di Niemann Pick  | 63                        |
| Malattia da accumulo di esteri del colesterolo                            | 5                         |
| <b>Mucopolipidosi - RCG090</b>  | <b>36</b>                 |
| Mucopolipidosi Tipo 2   | 3                         |
| Mucopolipidosi Tipo 3   | 3                         |
| Galattosialidosi  | 1                         |
| Sialidosi   | 1                         |
| <b>Alterazioni congenite del metabolismo del ferro - RCG100</b>           | <b>4372</b>               |
| Emocromatosi ereditaria   | 1431                      |
| Sindrome iperferritinemia-cataratta congenita                             | 34                        |
| Emocromatosi ereditaria non determinata                                   | 13                        |
| Sindrome iperferritinemia-cataratta                                       | 13                        |
| IRIDA (Iron Refractory Iron Deficiency Anemia)                            | 4                         |
| Anemia microcitica ereditaria   | 1                         |
| <b>Porfirie - RCG110</b>  | <b>567</b>                |
| Porfiria cutanea tarda  | 53                        |
| Protoporfiria eritropoietica  | 30                        |
| Porfiria acuta intermittente  | 19                        |
| Porfiria variegata  | 8                         |
| Coproporfiria ereditaria  | 6                         |
| Porfiria eritropoietica   | 1                         |
| Porfiria eritropoietica congenita   | 1                         |
| <b>Disordini del metabolismo delle purine e delle pirimidine - RCG120</b> | <b>42</b>                 |
| Malattia di Lesch-Nyhan   | 14                        |
| Xantinuria  | 2                         |
| <b>Mucopolisaccaridosi - RCG140</b>                                       | <b>325</b>                |
| Mucopolisaccaridosi Tipo 2 (Sindrome di Hunter)                           | 28                        |
| Mucopolisaccaridosi Tipo 4 (Malattia di Morquio)                          | 29                        |
| Mucopolisaccaridosi Tipo 1  | 18                        |
| Mucopolisaccaridosi Tipo 3 (Sindrome di Sanfilippo)                       | 17                        |
| Mucopolisaccaridosi Tipo 6 (Sindrome di Maroteaux-Lamy)                   | 8                         |
| Mucopolisaccaridosi Tipo 7  | 2                         |
| Sindrome di Hurler  | 1                         |
| <b>Istiocitosi croniche - RCG150</b>                                      | <b>825</b>                |
| Istiocitosi X   | 297                       |
| Istiocitosi non a cellule di Langerhans                                   | 10                        |
| <b>Immunodeficienze primarie - RCG160</b>                                 | <b>3122</b>               |
| Sindrome di George  | 453                       |
| Immunodeficienza comune variabile   | 156                       |
| Agammaglobulinemia  | 113                       |
| Sindrome da Iper-IgE  | 9                         |
| Immunodeficienza combinata grave  | 7                         |
| Immunodeficienza da difetto congenito di fattori del complemento          | 3                         |

| Denominazioni della patologia afferente al gruppo  | Segnalazioni totali (n.)* |
|--|---------------------------|
| Sindrome di Duncan   | 2                         |
| Sindrome di Wiskott-Aldrich  | 2                         |
| Cartilage-Hair Hypoplasia  | 1                         |
| Neutropenia congenita grave  | 1                         |
| Sindrome di Nezelof  | 1                         |
| <b>Anemie ereditarie - RDG010</b>  | <b>10346</b>              |
| Talassemie   | 2587                      |
| Sferocitosi ereditaria   | 722                       |
| Favismo  | 641                       |
| Anemia a cellule falciformi  | 585                       |
| Deficit di Glucosio-6-Fosfato Deidrogenasi   | 132                       |
| Anemia di Blackfan-Diamond   | 67                        |
| Anemia di Fanconi  | 43                        |
| Anemia diseritropoietica congenita   | 36                        |
| Deficit di piruvato chinasi  | 19                        |
| Anemia sideroblastica ereditaria   | 3                         |
| Anemie sideroblastiche   | 3                         |
| Deficit di Pirimidina 5-Nucleotidasi   | 1                         |
| <b>Difetti ereditari della coagulazione - RDG020</b>                                       | <b>16991</b>              |
| Disordini ereditari trombofilici   | 3685                      |
| Emofilia A   | 1634                      |
| Deficienza congenita dei fattori della coagulazione  | 1156                      |
| Malattia di Von Willebrand   | 1059                      |
| Emofilia B   | 277                       |
| Deficit di Proteina C  | 234                       |
| Deficit di Fattore VII   | 98                        |
| Fattore V Leiden E protrombina G20210a eterozigosi combinata                               | 75                        |
| Deficit di antitrombina  | 68                        |
| Fattore V Leiden omozigote   | 40                        |
| Disfibrinogenemia  | 27                        |
| Deficit di Fattore V   | 24                        |
| Protrombina G20210A omozigote  | 14                        |
| Deficit di fattore X   | 10                        |
| Afibrinogenemia  | 7                         |
| Deficit di fattore XIII  | 5                         |
| Deficit di fattore XII   | 4                         |
| Deficit combinato di fattore V e fattore VIII  | 1                         |
| Deficit di plasminogeno  | 1                         |
| <b>Piastrinopatie ereditarie - RDG030</b>  | <b>338</b>                |
| Tromboastenia  | 13                        |
| Piastrinopatia da difetto di secrezione  | 11                        |
| Storage pool deficiency  | 11                        |
| Sindrome di Bernard Soulier  | 6                         |
| Tromboastenia di Glanzmann   | 3                         |
| <b>Trombocitopenie primarie ereditarie - RDG040</b>  | <b>190</b>                |
| Trombocitopenia primaria ereditaria  | 53                        |
| <b>Leucodistrofie - RFG010</b>   | <b>454</b>                |
| Malattia di Krabbe   | 28                        |
| Leucodistrofia metacromatica   | 23                        |
| Sindrome di Aicardi-Goutieres  | 20                        |
| Malattia di Pelizaeus-Merzbacher   | 17                        |
| CACH (Childhood Ataxia With Central Nervous System Hypomyelination)                        | 12                        |
| Malattia di Alexander  | 11                        |
| Leucoencefalopatia megaencefalica con cisti subcorticali                                   | 8                         |
| Malattia di Canavan  | 8                         |
| Leucodistrofia Ipomielinizzante di Tipo 2 (HLD2)   | 6                         |
| Leucodistrofia Ipomielinizzante di Tipo 7 (HLD7)   | 2                         |
| Leucodistrofia ipomielinizzante con atrofia dei gangli della base e del cervelletto (HLD6) | 1                         |
| <b>Ceroidolipofuscinosi - RFG020</b>   | <b>76</b>                 |
| Malattia di Batten   | 3                         |
| <b>Malattie spinocerebellari - RFG040</b>  | <b>3179</b>               |
| Paraplegia spastica ereditaria   | 480                       |
| Atassia di Friedreich  | 289                       |
| Atassia spinocerebellare autosomica dominante (SCA)  | 209                       |
| Atassia teleangectasica  | 52                        |
| Atrofia multisistemica   | 48                        |

| Denominazioni della patologia afferente al gruppo          | Segnalazioni totali (n.)* |
|--|---------------------------|
| Atassia Friedreich-Like                                    | 45                        |
| Atassia spinocerebellare sporadica idiopatica              | 44                        |
| Atassia cerebellare ereditaria di Marie                    | 31                        |
| Sindrome di Marinesco-Sjögren                              | 30                        |
| Degenerazione spinocerebellare di Holmes                   | 20                        |
| Atassia episodica  | 18                        |
| Atassia periodica  | 16                        |
| Atassia spastica di Charlevoix-Saguenay                    | 15                        |
| Degenerazione cerebellare subacuta                         | 14                        |
| Sindrome atassia-aprassia oculomotoria                     | 9                         |
| Atassia congenita  | 4                         |
| Degenerazione parenchimatosa corticale cerebellare         | 2                         |
| Dissinergia cerebellare mioclonica di Hunt                 | 2                         |
| Malattia di Seitelberger (NBIA2A)                          | 2                         |
| Sindrome tremore-atassia X-Fragile associata               | 2                         |
| Malattia di Hallervorden-Spatz (NBIA1)                     | 1                         |
| Neurodegenerazione con accumulo cerebrale di ferro         | 1                         |
| <b>Atrofie muscolari spinali - RFG050</b>                  | <b>952</b>                |
| Malattia di Kennedy  | 51                        |
| Malattia di Kugelberg-Welander                             | 34                        |
| Malattia di Werdnig-Hoffman                                | 20                        |
| SMA Tipo 2   | 13                        |
| Amiotrofia monomelica (Malattia di Hirayama)               | 5                         |
| SMA Tipo 4   | 4                         |
| Atrofia muscolare spinale con distress respiratorio Tipo 1 | 1                         |
| Atrofia muscolare spinale infantile X-Linked               | 1                         |
| Atrofia muscolare spinale scapoloperoneale                 | 1                         |
| <b>Neuropatie ereditarie - RFG060</b>                      | <b>2919</b>               |
| Malattia di Charcot Marie Tooth                            | 718                       |
| Neuropatia tomaculare                                      | 145                       |
| Neuropatia sensoriale ereditaria                           | 12                        |
| Neuropatia congenita ipomielinizzante                      | 5                         |
| Malattia di Refsum   | 4                         |
| Malattia di Dejerine Sottas                                | 2                         |
| Neuropatia assonale gigante                                | 2                         |
| Sindrome di Roussy-Levy                                    | 2                         |
| <b>Miopatie congenite ereditarie - RFG070</b>              | <b>738</b>                |
| Miopatia central core                                      | 66                        |
| Miopatia centronucleare                                    | 27                        |
| Miopatia nemalinica  | 17                        |
| Miopatia Desmin Storage                                    | 9                         |
| Miopatia congenita da disproporzione delle fibre muscolari | 7                         |
| Miopatia miofibrillare (Desmin Storage)                    | 5                         |
| Miopatia miotubulare                                       | 1                         |
| <b>Distrofie muscolari - RFG080</b>                        | <b>4071</b>               |
| Distrofia di Landouzy-Dejerine                             | 294                       |
| Distrofia di Duchenne                                      | 262                       |
| Distrofia di Becker  | 222                       |
| Distrofia muscolare oculo-gastro-intestinale               | 52                        |
| Distrofia di ERB   | 46                        |
| Distrofia muscolare dei cingoli                            | 33                        |
| Distrofia muscolare congenita                              | 14                        |
| Distrofia muscolare di Emery-Dreifuss                      | 2                         |
| Distrofia muscolare Distale                                | 2                         |
| Distrofia muscolare oculofaringea                          | 2                         |
| <b>Distrofie miotoniche - RFG090</b>                       | <b>2435</b>               |
| Malattia di Steinert                                       | 534                       |
| Malattia di Thomsen  | 70                        |
| Distrofia miotonica Tipo 2 (Miopatia Miotonica Prossimale) | 26                        |
| Malattia di Von Eulenburg                                  | 12                        |
| Miotonia Congenita Tipo 2 (Malattia Di Becker)             | 10                        |
| <b>Distrofie retiniche ereditarie - RFG110</b>             | <b>7015</b>               |
| Retinite pigmentosa  | 1659                      |
| Malattia di Stargardt                                      | 505                       |
| Distrofia vitelliforme di Best                             | 149                       |
| Distrofia dei coni   | 125                       |

| Denominazioni della patologia afferente al gruppo                         | Segnalazioni totali (n.)* |
|---|---------------------------|
| Amaurosi congenita di Leber   | 124                       |
| Sindrome di Usher   | 40                        |
| Distrofia vitreo retinica   | 30                        |
| Retinite punctata albescens   | 7                         |
| Distrofia ialina della retina   | 6                         |
| <b>Degenerazioni della cornea - RFG130</b>                                | <b>65</b>                 |
| Degenerazione marginale   | 7                         |
| Degenerazione nodulare  | 3                         |
| <b>Distrofie ereditarie della cornea - RFG140</b>                         | <b>525</b>                |
| Distrofia endoteliale di Fuchs  | 30                        |
| Cornea guttata  | 18                        |
| Distrofia corneale posteriore   | 15                        |
| Distrofia corneale granulare  | 12                        |
| Distrofia di Cogan  | 11                        |
| Distrofia corneale reticolare   | 10                        |
| Distrofia corneale endoteliale posteriore polimorfa                       | 8                         |
| Distrofia corneale superficiale   | 7                         |
| Distrofia combinata della cornea  | 2                         |
| Distrofia corneale stromale   | 2                         |
| Distrofia corneale maculare   | 1                         |
| Distrofia di Meesmann   | 1                         |
| Distrofie stromali della cornea   | 1                         |
| <b>Microangiopatie trombotiche - RGG010</b>                               | <b>586</b>                |
| Porpora trombotica trombocitopenica                                       | 227                       |
| Comp. porpora trombotica trombocitopenica-sind. emol. uremica             | 10                        |
| <b>Acrocefalosindattilia – RNG030</b>                                     | <b>64</b>                 |
| Sindrome di Apert   | 22                        |
| <b>Anomalie congenite del cranio e/o delle ossa della faccia - RNG040</b> | <b>2180</b>               |
| Craniosinostosi primaria  | 450                       |
| Disostosi Maxillofacciale   | 68                        |
| Sindrome di Pierre Robin  | 57                        |
| Malattia di Crouzon   | 54                        |
| Sindrome di Treacher Collins  | 30                        |
| Sindrome di Hallerman-Streiff   | 9                         |
| Disostosi cleidocranica   | 7                         |
| Displasia Fronto-Facio-Nasale   | 7                         |
| Sindrome C  | 6                         |
| Displasia Maxillonasale   | 3                         |
| Cranio-Fronto-Nasale Sindrome   | 1                         |
| <b>Condrodistrofie congenite - RNG050</b>                                 | <b>1277</b>               |
| Acondroplasia   | 128                       |
| Esostosi multipla   | 96                        |
| Ipocondroplasia   | 7                         |
| Condrodisplasia punctata  | 3                         |
| Condrodistrofia congenita non tipizzata                                   | 3                         |
| Kniest displasia  | 3                         |
| Distrofia toracica asfissiante  | 2                         |
| Acondrogenesi   | 1                         |
| Condrodisplasia metafisaria   | 1                         |
| Displasia epifisaria emimelica  | 1                         |
| <b>Osteodistrofie congenite - RNG060</b>                                  | <b>1914</b>               |
| Osteogenesi imperfetta  | 488                       |
| Displasia fibrosa   | 72                        |
| Osteodistrofia congenita non tipizzata                                    | 45                        |
| Discondrosteosi   | 43                        |
| Osteopetrosi  | 36                        |
| Sindrome di Mccune-Albright   | 30                        |
| Displasia craniometafisaria   | 15                        |
| Sindrome di Ellis-Van Creveld   | 10                        |
| Malattia di Fairbank  | 6                         |
| Displasia spondilometafisaria   | 3                         |
| Malattia di Engelmann   | 2                         |
| Sindrome di Frank-Ter Haar  | 2                         |
| Displasia diastrofica e pseudodiastrofica                                 | 1                         |
| Displasia gnatodifisaria  | 1                         |
| Displasia spondiloepifisaria tarda  | 1                         |

| Denominazioni della patologia afferente al gruppo            | Segnalazioni totali (n.)* |
|--|---------------------------|
| Sindrome di Buschke-Ollendorff                               | 1                         |
| Sindrome di Hajdu-Cheney                                     | 1                         |
| Sindrome di Larsen   | 1                         |
| <b>Ittiosi congenite - RNG070</b>                            | <b>825</b>                |
| Ittiosi X-Linked   | 66                        |
| Ittiosi lamellare recessiva                                  | 65                        |
| Sindrome di Netherton  | 19                        |
| Ittiosi congenita autosomica recessiva                       | 18                        |
| Ittiosi Hystrix, Curth-Macklin Type                          | 2                         |
| Ittiosi volgare  | 2                         |
| Ittiosi ereditaria non sindromica non altrimenti specificata | 1                         |
| Ittiosi tipo Harlequin                                       | 1                         |

**Nota:** I gruppi non presenti in tabella (RBG010, RCG130, RFG030, RFG100, RFG120, RMG010, RNG010, RNG020, RNG080, RNG090, RNG100) consistenti di 21.973 record, sono comunicati sempre con la denominazione generica del gruppo. I dati riportati per le singole patologie afferenti ai gruppi non devono ritenersi esaustivi della reale casistica della patologia in oggetto, poiché la modalità di raccolta di questi dati differisce nei vari Registri Regionali e molti casi sono segnalati con la denominazione generica del gruppo.

**Tabella D2. Segnalazioni dei Presidi e contributo alle segnalazioni nazionali complessive per codice di esenzione***(fonte : Database Nazionale; Regioni di invio dei dati: tutte; Selezione dei record: record con codici di esenzione rappresentati da almeno 4 segnalazioni; Record totali: 195425; Codici di Esenzione totali: 289)*

| <b>Codice Presidio</b> | <b>Segnalazioni totali (n.)</b> | <b>Codici di esenzione segnalati (n.)</b> | <b>Contributo totale (punti %)</b> | <b>Contributo medio (%)</b> | <b>Contributo massimo (%)</b> |
|------------------------|---------------------------------|---|------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| 01007900               | 1                               | 1   | 0,1                                | 0,1                         | 0,1                           |
| 010201                 | 287                             | 61  | 41,8                               | 0,7                         | 7,1                           |
| 010202                 | 3075                            | 183                                       | 584,5                              | 3,2                         | 25,0                          |
| 010203                 | 454                             | 83  | 45,0                               | 0,5                         | 11,1                          |
| 010205                 | 48                              | 18  | 10,4                               | 0,6                         | 6,3                           |
| 010206                 | 158                             | 56  | 18,8                               | 0,3                         | 2,2                           |
| 010207                 | 257                             | 90  | 50,4                               | 0,6                         | 10,0                          |
| 010208                 | 48                              | 20  | 4,3                                | 0,2                         | 1,3                           |
| 010209                 | 177                             | 62  | 27,0                               | 0,4                         | 3,4                           |
| 010210                 | 226                             | 56  | 21,0                               | 0,4                         | 3,3                           |
| 010211                 | 565                             | 78  | 53,7                               | 0,7                         | 7,1                           |
| 010212                 | 124                             | 49  | 12,7                               | 0,3                         | 1,6                           |
| 010213                 | 165                             | 72  | 47,2                               | 0,7                         | 16,7                          |
| 01090400               | 1106                            | 82  | 63,0                               | 0,8                         | 5,8                           |
| 01090500               | 904                             | 115                                       | 124,6                              | 1,1                         | 18,8                          |
| 01090600               | 758                             | 104                                       | 92,1                               | 0,9                         | 13,3                          |
| 01090700               | 499                             | 108                                       | 109,6                              | 1,0                         | 10,0                          |
| 01090800               | 845                             | 70  | 85,0                               | 1,2                         | 7,4                           |
| 01090900               | 8368                            | 205                                       | 1245,0                             | 6,1                         | 50,0                          |
| 01092000               | 10                              | 6   | 0,6                                | 0,1                         | 0,2                           |
| 01092100               | 10                              | 1   | 0,1                                | 0,1                         | 0,1                           |
| 02000100               | 93                              | 30  | 8,6                                | 0,3                         | 3,2                           |
| 03029500               | 70                              | 1   | 5,1                                | 5,1                         | 5,1                           |
| 03036700               | 106                             | 7   | 43,4                               | 6,2                         | 28,9                          |
| 03037800               | 382                             | 6   | 8,3                                | 1,4                         | 4,2                           |
| 03092200               | 6                               | 3   | 1,7                                | 0,6                         | 1,5                           |
| 03092300               | 2408                            | 57  | 397,9                              | 7,0                         | 40,8                          |
| 03092400               | 2553                            | 72  | 266,7                              | 3,7                         | 46,9                          |
| 03092500               | 6628                            | 161                                       | 860,0                              | 5,3                         | 41,2                          |
| 03093100               | 105                             | 16  | 10,7                               | 0,7                         | 4,6                           |
| 03093500               | 964                             | 70  | 126,4                              | 1,8                         | 16,4                          |
| 03093600               | 257                             | 33  | 22,3                               | 0,7                         | 7,7                           |
| 03093900               | 227                             | 33  | 36,9                               | 1,1                         | 7,1                           |
| 03094300               | 159                             | 11  | 49,3                               | 4,5                         | 39,4                          |
| 03094500               | 209                             | 1   | 2,4                                | 2,4                         | 2,4                           |
| 03094700               | 81                              | 2   | 8,3                                | 4,1                         | 5,2                           |
| 03095100               | 204                             | 21  | 24,1                               | 1,1                         | 5,7                           |
| 03095200               | 154                             | 3   | 7,8                                | 2,6                         | 5,3                           |
| 03095300               | 161                             | 9   | 9,5                                | 1,1                         | 6,6                           |
| 03095400               | 3195                            | 140                                       | 420,1                              | 3,0                         | 25,8                          |
| 03095700               | 91                              | 8   | 7,0                                | 0,9                         | 5,1                           |
| 03095800               | 530                             | 2   | 40,6                               | 20,3                        | 38,9                          |
| 03095900               | 87                              | 13  | 6,4                                | 0,5                         | 1,0                           |
| 03096000               | 395                             | 49  | 46,9                               | 1,0                         | 7,4                           |
| 03096200               | 830                             | 50  | 84,4                               | 1,7                         | 10,2                          |
| 03096500               | 115                             | 8   | 7,2                                | 0,9                         | 2,2                           |
| 03096600               | 749                             | 42  | 59,3                               | 1,4                         | 10,9                          |
| 03096700               | 1197                            | 75  | 197,7                              | 2,6                         | 17,7                          |
| 03096800               | 189                             | 19  | 66,5                               | 3,5                         | 11,7                          |
| 03096900               | 108                             | 14  | 51,7                               | 3,7                         | 14,3                          |
| 03097000               | 1761                            | 51  | 118,3                              | 2,3                         | 15,1                          |
| 03097100               | 57                              | 10  | 13,1                               | 1,3                         | 10,0                          |
| 03097200               | 205                             | 16  | 31,1                               | 1,9                         | 9,2                           |
| 03097300               | 557                             | 34  | 37,7                               | 1,1                         | 8,9                           |
| 03097400               | 19                              | 3   | 17,5                               | 5,8                         | 10,0                          |
| 03097700               | 1520                            | 95  | 329,0                              | 3,5                         | 62,5                          |
| 041001                 | 2594                            | 136                                       | 352,7                              | 2,6                         | 20,0                          |
| 04200101               | 670                             | 77  | 107,5                              | 1,4                         | 15,0                          |
| 050201                 | 75                              | 3   | 26,0                               | 8,7                         | 12,5                          |
| 05020601               | 1801                            | 67  | 196,3                              | 2,9                         | 29,5                          |
| 05020703               | 1212                            | 8   | 52,4                               | 6,5                         | 25,0                          |

| <b>Codice Presidio</b> | <b>Segnalazioni totali (n.)</b> | <b>Codici di esenzione segnalati (n.)</b> | <b>Contributo totale (punti %)</b> | <b>Contributo medio (%)</b> | <b>Contributo massimo (%)</b> |
|------------------------|---------------------------------|---|------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| 05020801               | 248                             | 5   | 3,6                                | 0,7                         | 1,4                           |
| 05020901               | 1688                            | 115                                       | 463,5                              | 4,0                         | 50,0                          |
| 05021201               | 74                              | 10  | 4,7                                | 0,5                         | 1,0                           |
| 05021204               | 1216                            | 8   | 55,0                               | 6,9                         | 20,0                          |
| 05021501               | 1358                            | 9   | 40,6                               | 4,5                         | 9,2                           |
| 05021601               | 374                             | 18  | 10,8                               | 0,6                         | 1,8                           |
| 05021801               | 448                             | 22  | 22,1                               | 1,0                         | 8,0                           |
| 050901                 | 14926                           | 230                                       | 2323,9                             | 10,1                        | 66,7                          |
| 050912                 | 4857                            | 187                                       | 730,7                              | 3,9                         | 50,0                          |
| 06010200               | 60                              | 15  | 14,8                               | 1,0                         | 6,7                           |
| 06010600               | 93                              | 5   | 13,2                               | 2,6                         | 6,7                           |
| 06020300               | 3                               | 3   | 0,7                                | 0,2                         | 0,6                           |
| 06090100               | 514                             | 100                                       | 212,4                              | 2,1                         | 25,0                          |
| 06090200               | 36                              | 4   | 7,5                                | 1,9                         | 3,9                           |
| 06091300               | 407                             | 49  | 67,4                               | 1,4                         | 18,2                          |
| 06091600               | 1170                            | 109                                       | 151,3                              | 1,4                         | 20,0                          |
| 070025                 | 754                             | 34  | 35,8                               | 1,1                         | 5,3                           |
| 07003901               | 8                               | 1   | 0,1                                | 0,1                         | 0,1                           |
| 07010100               | 3                               | 3   | 0,1                                | 0,0                         | 0,0                           |
| 07010400               | 2                               | 2   | 0,0                                | 0,0                         | 0,0                           |
| 07010500               | 9                               | 9   | 0,6                                | 0,1                         | 0,2                           |
| 07021204               | 72                              | 13  | 18,1                               | 1,4                         | 15,4                          |
| 07030105               | 361                             | 16  | 20,0                               | 1,2                         | 7,7                           |
| 070901                 | 1281                            | 110                                       | 189,5                              | 1,7                         | 23,8                          |
| 070940                 | 2415                            | 161                                       | 706,7                              | 4,4                         | 69,6                          |
| 080004                 | 805                             | 43  | 45,8                               | 1,1                         | 8,8                           |
| 08001301               | 32                              | 2   | 0,4                                | 0,2                         | 0,4                           |
| 08003104               | 14                              | 1   | 0,2                                | 0,2                         | 0,2                           |
| 08003110               | 717                             | 37  | 46,0                               | 1,2                         | 7,6                           |
| 08004401               | 148                             | 12  | 5,3                                | 0,4                         | 1,2                           |
| 08005301               | 3                               | 3   | 0,9                                | 0,3                         | 0,8                           |
| 08005302               | 1566                            | 43  | 235,6                              | 5,5                         | 65,6                          |
| 080072                 | 289                             | 31  | 37,2                               | 1,2                         | 12,9                          |
| 08008501               | 159                             | 8   | 20,3                               | 2,5                         | 12,4                          |
| 08009101               | 575                             | 48  | 37,1                               | 0,8                         | 3,1                           |
| 08009501               | 381                             | 34  | 26,0                               | 0,8                         | 3,7                           |
| 08010900               | 5                               | 5   | 0,5                                | 0,1                         | 0,2                           |
| 080902                 | 2517                            | 129                                       | 335,8                              | 2,6                         | 45,5                          |
| 080903                 | 1842                            | 152                                       | 574,8                              | 3,8                         | 28,6                          |
| 080904                 | 1605                            | 110                                       | 256,3                              | 2,3                         | 33,3                          |
| 080908                 | 4709                            | 171                                       | 858,6                              | 5,0                         | 60,0                          |
| 080909                 | 1724                            | 51  | 92,4                               | 1,8                         | 11,1                          |
| 080960                 | 664                             | 16  | 91,5                               | 5,7                         | 39,0                          |
| 09010100               | 45                              | 10  | 4,0                                | 0,4                         | 2,6                           |
| 09010200               | 74                              | 18  | 4,8                                | 0,3                         | 0,9                           |
| 09010300               | 50                              | 12  | 13,6                               | 1,1                         | 12,5                          |
| 09010400               | 712                             | 52  | 102,0                              | 2,0                         | 25,5                          |
| 09010500               | 43                              | 13  | 5,2                                | 0,4                         | 2,7                           |
| 09010600               | 55                              | 7   | 4,1                                | 0,6                         | 2,7                           |
| 09010700               | 5                               | 3   | 0,1                                | 0,0                         | 0,1                           |
| 09010800               | 474                             | 68  | 49,9                               | 0,7                         | 6,3                           |
| 09010900               | 111                             | 37  | 8,9                                | 0,2                         | 2,7                           |
| 09011000               | 1028                            | 65  | 192,8                              | 3,0                         | 36,4                          |
| 09011100               | 321                             | 54  | 43,6                               | 0,8                         | 6,9                           |
| 09011200               | 274                             | 37  | 35,9                               | 1,0                         | 11,5                          |
| 09064001               | 1                               | 1   | 0,2                                | 0,2                         | 0,2                           |
| 09090101               | 5016                            | 159                                       | 732,3                              | 4,6                         | 42,9                          |
| 09090201               | 5694                            | 198                                       | 1298,8                             | 6,6                         | 62,5                          |
| 09090301               | 8406                            | 152                                       | 784,1                              | 5,2                         | 56,9                          |
| 09090401               | 2629                            | 118                                       | 538,6                              | 4,6                         | 41,2                          |
| 09090600               | 733                             | 61  | 149,5                              | 2,5                         | 14,3                          |
| 09090700               | 18                              | 5   | 3,1                                | 0,6                         | 1,4                           |
| 10080101               | 7                               | 1   | 0,1                                | 0,1                         | 0,1                           |
| 10080304               | 1                               | 1   | 9,1                                | 9,1                         | 9,1                           |
| 10080307               | 5                               | 2   | 9,9                                | 4,9                         | 9,1                           |

| Codice Presidio | Segnalazioni totali (n.) | Codici di esenzione segnalati (n.) | Contributo totale (punti %) | Contributo medio (%) | Contributo massimo (%) |
|-----------------|--------------------------|------------------------------------|-----------------------------|----------------------|------------------------|
| 100806          | 40                       | 6                                  | 4,5                         | 0,8                  | 2,1                    |
| 100807          | 6                        | 1                                  | 0,2                         | 0,2                  | 0,2                    |
| 100809          | 271                      | 8                                  | 32,9                        | 4,1                  | 25,0                   |
| 100901          | 1253                     | 109                                | 149,1                       | 1,4                  | 16,7                   |
| 100902          | 125                      | 27                                 | 8,6                         | 0,3                  | 2,6                    |
| 11090501        | 5209                     | 206                                | 768,3                       | 3,7                  | 25,0                   |
| 120066          | 504                      | 20                                 | 18,9                        | 0,9                  | 4,0                    |
| 120072          | 78                       | 1                                  | 6,4                         | 6,4                  | 6,4                    |
| 120073          | 234                      | 1                                  | 18,8                        | 18,8                 | 18,8                   |
| 1200904         | 3                        | 3                                  | 0,3                         | 0,1                  | 0,3                    |
| 120271          | 14                       | 5                                  | 4,8                         | 1,0                  | 3,3                    |
| 12030           | 698                      | 3                                  | 33,9                        | 11,3                 | 23,1                   |
| 120901          | 1830                     | 119                                | 337,0                       | 2,8                  | 26,7                   |
| 1209011         | 2                        | 1                                  | 0,0                         | 0,0                  | 0,0                    |
| 120903          | 500                      | 37                                 | 31,8                        | 0,9                  | 8,0                    |
| 12090303        | 40                       | 9                                  | 2,0                         | 0,2                  | 0,7                    |
| 120904          | 6283                     | 193                                | 1878,7                      | 9,7                  | 60,0                   |
| 120905          | 4804                     | 169                                | 922,8                       | 5,5                  | 53,3                   |
| 120906          | 9096                     | 171                                | 1037,7                      | 6,1                  | 54,5                   |
| 120908          | 695                      | 12                                 | 71,9                        | 6,0                  | 36,9                   |
| 12090900        | 3                        | 1                                  | 0,2                         | 0,2                  | 0,2                    |
| 120911          | 1102                     | 27                                 | 143,1                       | 5,3                  | 20,5                   |
| 12091800        | 23                       | 3                                  | 27,7                        | 9,2                  | 9,5                    |
| 120920          | 735                      | 78                                 | 162,0                       | 2,1                  | 22,2                   |
| 13000100        | 15                       | 11                                 | 2,6                         | 0,2                  | 1,5                    |
| 13000200        | 3                        | 3                                  | 0,1                         | 0,0                  | 0,1                    |
| 13000300        | 130                      | 60                                 | 18,3                        | 0,3                  | 2,9                    |
| 13001400        | 45                       | 25                                 | 19,1                        | 0,8                  | 9,1                    |
| 13001800        | 603                      | 97                                 | 116,6                       | 1,2                  | 25,0                   |
| 13002600        | 509                      | 97                                 | 79,8                        | 0,8                  | 14,3                   |
| 14000100        | 115                      | 41                                 | 25,4                        | 0,6                  | 6,7                    |
| 14000200        | 330                      | 11                                 | 15,3                        | 1,4                  | 6,2                    |
| 14091100        | 85                       | 5                                  | 25,1                        | 5,0                  | 20,0                   |
| 15020500        | 2                        | 2                                  | 0,1                         | 0,1                  | 0,1                    |
| 15020700        | 9                        | 6                                  | 0,2                         | 0,0                  | 0,0                    |
| 15090100        | 956                      | 64                                 | 276,4                       | 4,3                  | 25,0                   |
| 15090201        | 46                       | 7                                  | 5,7                         | 0,8                  | 2,0                    |
| 15090203        | 261                      | 5                                  | 8,0                         | 1,6                  | 5,5                    |
| 15090301        | 55                       | 2                                  | 8,4                         | 4,2                  | 7,6                    |
| 15090401        | 26                       | 9                                  | 1,7                         | 0,2                  | 0,9                    |
| 15090500        | 464                      | 58                                 | 190,2                       | 3,3                  | 33,3                   |
| 15090600        | 463                      | 59                                 | 73,8                        | 1,3                  | 6,7                    |
| 15090700        | 1                        | 1                                  | 0,0                         | 0,0                  | 0,0                    |
| 15090800        | 4139                     | 60                                 | 207,0                       | 3,4                  | 47,0                   |
| 15090900        | 3896                     | 155                                | 753,0                       | 4,9                  | 93,9                   |
| 15091000        | 62                       | 2                                  | 8,3                         | 4,2                  | 7,1                    |
| 160078          | 24                       | 4                                  | 0,3                         | 0,1                  | 0,2                    |
| 16008000        | 157                      | 29                                 | 16,5                        | 0,6                  | 6,5                    |
| 160106          | 108                      | 40                                 | 10,6                        | 0,3                  | 1,2                    |
| 160112          | 175                      | 56                                 | 40,1                        | 0,7                  | 25,0                   |
| 160114          | 389                      | 87                                 | 57,7                        | 0,7                  | 9,1                    |
| 160115          | 146                      | 51                                 | 23,7                        | 0,5                  | 4,2                    |
| 160116_a        | 382                      | 85                                 | 68,3                        | 0,8                  | 14,3                   |
| 160116_b        | 398                      | 81                                 | 51,5                        | 0,6                  | 12,8                   |
| 160151          | 19                       | 8                                  | 1,7                         | 0,2                  | 0,9                    |
| 16015901        | 8                        | 1                                  | 0,0                         | 0,0                  | 0,0                    |
| 16016601        | 99                       | 1                                  | 0,6                         | 0,6                  | 0,6                    |
| 16016903        | 31                       | 7                                  | 5,4                         | 0,8                  | 3,4                    |
| 16017001        | 104                      | 18                                 | 6,5                         | 0,4                  | 1,7                    |
| 16017101        | 13                       | 3                                  | 0,3                         | 0,1                  | 0,2                    |
| 16017103        | 1                        | 1                                  | 0,0                         | 0,0                  | 0,0                    |
| 16017201        | 172                      | 10                                 | 2,8                         | 0,3                  | 1,5                    |
| 160174          | 40                       | 9                                  | 2,6                         | 0,3                  | 0,8                    |
| 160902          | 6                        | 4                                  | 3,6                         | 0,9                  | 1,8                    |
| 160905          | 1183                     | 63                                 | 115,8                       | 1,8                  | 11,5                   |

| Codice Presidio | Segnalazioni totali (n.) | Codici di esenzione segnalati (n.) | Contributo totale (punti %) | Contributo medio (%) | Contributo massimo (%) |
|-----------------|--------------------------|------------------------------------|-----------------------------|----------------------|------------------------|
| 160906          | 1                        | 1                                  | 0,2                         | 0,2                  | 0,2                    |
| 160907          | 2998                     | 127                                | 342,3                       | 2,7                  | 84,3                   |
| 16090702        | 888                      | 74                                 | 139,4                       | 1,9                  | 16,7                   |
| 160910          | 192                      | 30                                 | 29,2                        | 1,0                  | 14,3                   |
| 17001100        | 343                      | 63                                 | 43,6                        | 0,7                  | 11,8                   |
| 17002001        | 68                       | 34                                 | 27,5                        | 0,8                  | 9,1                    |
| 17002401        | 70                       | 3                                  | 34,0                        | 11,3                 | 33,3                   |
| 17090101        | 101                      | 26                                 | 8,1                         | 0,3                  | 1,7                    |
| 17090102        | 31                       | 3                                  | 0,6                         | 0,2                  | 0,3                    |
| 18091200        | 322                      | 28                                 | 24,3                        | 0,9                  | 7,1                    |
| 18091300        | 1281                     | 64                                 | 65,2                        | 1,0                  | 6,7                    |
| 18091400        | 362                      | 55                                 | 74,1                        | 1,3                  | 25,0                   |
| 18091500        | 862                      | 92                                 | 197,9                       | 2,2                  | 20,0                   |
| 19032700        | 79                       | 1                                  | 0,9                         | 0,9                  | 0,9                    |
| 19090101        | 475                      | 40                                 | 63,1                        | 1,6                  | 20,0                   |
| 19090201        | 909                      | 70                                 | 72,6                        | 1,0                  | 10,0                   |
| 19090301        | 198                      | 6                                  | 4,5                         | 0,7                  | 2,4                    |
| 19090800        | 4                        | 4                                  | 2,7                         | 0,7                  | 2,0                    |
| 19091300        | 1151                     | 38                                 | 62,5                        | 1,6                  | 11,2                   |
| 19091700        | 71                       | 8                                  | 7,5                         | 0,9                  | 4,9                    |
| 19092800        | 646                      | 34                                 | 31,2                        | 0,9                  | 6,3                    |
| 19092900        | 120                      | 9                                  | 64,5                        | 7,2                  | 18,9                   |
| 19093000        | 1838                     | 110                                | 190,5                       | 1,7                  | 23,5                   |
| 19094000        | 1362                     | 123                                | 271,6                       | 2,2                  | 20,0                   |
| 19095000        | 941                      | 69                                 | 191,3                       | 2,8                  | 30,0                   |
| 200001          | 463                      | 12                                 | 11,5                        | 1,0                  | 6,5                    |
| 200002          | 26                       | 4                                  | 1,4                         | 0,3                  | 0,9                    |
| 200012          | 70                       | 3                                  | 0,7                         | 0,2                  | 0,7                    |
| 200017          | 240                      | 26                                 | 19,4                        | 0,7                  | 10,0                   |
| 200019          | 12                       | 2                                  | 0,1                         | 0,1                  | 0,1                    |
| 200025          | 40                       | 7                                  | 2,8                         | 0,4                  | 0,8                    |
| 200029          | 24                       | 10                                 | 6,8                         | 0,7                  | 2,4                    |
| 200031          | 26                       | 2                                  | 1,7                         | 0,8                  | 1,1                    |
| 200034          | 46                       | 2                                  | 1,1                         | 0,6                  | 0,9                    |
| 200052          | 64                       | 7                                  | 2,5                         | 0,4                  | 1,2                    |
| 20090401        | 237                      | 23                                 | 40,7                        | 1,8                  | 20,0                   |
| 20090402        | 52                       | 12                                 | 49,9                        | 4,2                  | 42,9                   |
| 20090403        | 1654                     | 126                                | 195,1                       | 1,5                  | 20,0                   |
| 200905          | 821                      | 87                                 | 125,3                       | 1,4                  | 37,5                   |
| 200906          | 476                      | 32                                 | 43,0                        | 1,3                  | 10,0                   |

**Nota:** La tabella ha una finalità puramente descrittiva; inoltre le basse frequenze di segnalazione associate ai Presidi non sono correlabili a inefficienza dei Presidi, trattandosi di malattie rare.

**Tabella D3. Presidi che contribuiscono per più del 25% alle segnalazioni nazionali di almeno un codice di esenzione individuale***(Fonte: Database Nazionale; Regioni di invio dei dati: tutte; Selezione dei record: Record con codici di esenzione rappresentati da almeno 30 segnalazioni totali nazionali; Record totali: 194.393; Codici di esenzione totali: 205)*

| Codice Presidio | Presidio Standardizzato                                   | Codice di esenzione | Patologia                                 | Segnalazioni nazionali |                 | Contributo del Presidio |                    |                        |                        |                            |
|-----------------|---|---------------------|---|------------------------|-----------------|-------------------------|--------------------|------------------------|------------------------|----------------------------|
|                 |   |                     |   | Casi adulti            | Casi pediatrici | complessivo             | con casi residenti | con casi non residenti | relativo a casi adulti | Relativo a casi pediatrici |
| 01090900        | AO Città della salute e della scienza di Torino           | RN0170              | Atresia del digiuno                       | 2                      | 92              | 28,4                    | 26,3               | 2,1                    | 0,0                    | 29,3                       |
| 03036700        | Ospedale San Giuseppe                                     | RB0060              | Linfangiomiomatosi                        | 193                    | 7               | 28,9                    | 11,4               | 17,4                   | 30,1                   | 0,0                        |
| 03092300        | Fondazione IRCCS istituto neurologico carlo besta         | RF0020              | Sindrome di Kearns-Sayre                  | 205                    | 17              | 34,2                    | 14,0               | 20,3                   | 32,7                   | 52,9                       |
| 03092300        | fondazione IRCCS istituto neurologico carlo besta         | RF0030              | Malattia di Leigh                         | 23                     | 178             | 40,8                    | 20,4               | 20,4                   | 13,0                   | 44,4                       |
| 03092300        | Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta         | RN0720              | Sindrome Merrf                            | 81                     | 13              | 37,2                    | 20,2               | 17,0                   | 37,0                   | 38,5                       |
| 03092400        | Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo                   | RA0020              | Malattia di Whipple                       | 63                     | 1               | 46,9                    | 29,7               | 17,2                   | 47,6                   | 0,0                        |
| 03092400        | Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo                   | RN1320              | Sindrome di Marfan                        | 1026                   | 657             | 26,5                    | 9,5                | 17,0                   | 24,5                   | 29,7                       |
| 03092500        | Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico | RD0010              | Sindrome emolitico-uremica                | 110                    | 263             | 41,2                    | 37,4               | 3,7                    | 10,0                   | 54,4                       |
| 03094300        | IRCCS Istituto Clinico Humanitas di Rozzano               | RN1610              | Sindrome Poems                            | 33                     | 0               | 39,4                    | 12,1               | 27,3                   | 39,4                   |                            |
| 03095400        | AO Spedali Civili di Brescia                              | RC0200              | Carenza congenita di alfa-1-antitripsina  | 337                    | 80              | 25,8                    | 25,6               | 0,2                    | 29,7                   | 10,0                       |
| 03095800        | AO Ospedale Maggiore di Crema                             | RG0100              | Teleangectasia emorragica ereditaria      | 1205                   | 152             | 38,9                    | 15,7               | 23,2                   | 38,5                   | 42,8                       |
| 050901          | Azienda ospedaliera di Padova                             | RI0010              | Acalasia                                  | 1924                   | 68              | 38,5                    | 15,7               | 22,8                   | 38,5                   | 38,2                       |
| 050901          | Azienda ospedaliera di Padova                             | RN0090              | Anomalia di Axenfeld-rieger               | 8                      | 27              | 42,9                    | 34,3               | 8,6                    | 37,5                   | 44,4                       |
| 050901          | Azienda Ospedaliera di Padova                             | RN0120              | Coloboma congenito del disco ottico       | 13                     | 176             | 47,9                    | 31,1               | 16,8                   | 15,4                   | 50,6                       |
| 050901          | Azienda Ospedaliera di Padova                             | RN0650              | Sindrome di Parry-Romberg                 | 28                     | 38              | 42,4                    | 19,7               | 22,7                   | 17,9                   | 60,5                       |
| 050901          | Azienda Ospedaliera di Padova                             | RN0780              | Sindrome di Von Hippel-Lindau             | 161                    | 34              | 40,5                    | 11,8               | 28,7                   | 40,4                   | 41,2                       |
| 050901          | Azienda Ospedaliera di Padova                             | RP0070              | Fibrosi epatica congenita                 | 18                     | 34              | 30,8                    | 26,9               | 3,8                    | 38,9                   | 26,5                       |
| 070940          | IRCCS Istituto Giannina Gaslini                           | RN0200              | Malattia di Hirschsprung                  | 20                     | 309             | 33,7                    | 4,3                | 29,5                   | 40,0                   | 33,3                       |
| 070940          | IRCCS Istituto Giannina Gaslini                           | RN0260              | Focomelia                                 | 10                     | 36              | 69,6                    | 4,3                | 65,2                   | 30,0                   | 80,6                       |
| 070940          | IRCCS Istituto Giannina Gaslini                           | RN0300              | Sindrome da regressione caudale           | 6                      | 35              | 39,0                    | 7,3                | 31,7                   | 16,7                   | 42,9                       |
| 070940          | IRCCS Istituto Giannina Gaslini                           | RN0430              | Sindrome di Poland                        | 135                    | 358             | 29,4                    | 4,3                | 25,2                   | 21,5                   | 32,4                       |
| 08005302        | Ospedale Bellaria   | RF0150              | Narcolessia                               | 519                    | 138             | 65,6                    | 18,6               | 47,0                   | 65,5                   | 65,9                       |
| 08005302        | Ospedale Bellaria   | RF0300              | Atrofia ottica di Leber                   | 362                    | 117             | 41,3                    | 10,0               | 31,3                   | 43,6                   | 34,2                       |
| 080902          | Ospedale Maggiore   | RF0270              | Sindrome di Cogan                         | 72                     | 5               | 45,5                    | 13,0               | 32,5                   | 45,8                   | 40,0                       |
| 080908          | Ospedale S. Orsola-Malpighi                               | RC0010              | Deficienza di Acth                        | 82                     | 57              | 33,8                    | 28,1               | 5,8                    | 36,6                   | 29,8                       |
| 080908          | Ospedale S.Orsola-Malpighi                                | RI0040              | Sindrome da pseudo-ostruzione intestinale | 130                    | 22              | 54,2                    | 7,2                | 47,1                   | 60,0                   | 18,2                       |
| 080908          | Ospedale S.Orsola-Malpighi                                | RN0540              | Cute marmorea teleangectasica congenita   | 3                      | 34              | 29,7                    | 27,0               | 2,7                    | 0,0                    | 32,4                       |

| Codice Presidio | Presidio Standardizzato  | Codice di esenzione | Patologia                                       | Segnalazioni nazionali |                 | Contributo del Presidio |                    |                        |                        |                            |
|-----------------|--|---------------------|---|------------------------|-----------------|-------------------------|--------------------|------------------------|------------------------|----------------------------|
|                 |  |                     |   | Casi adulti            | Casi pediatrici | complessivo             | con casi residenti | con casi non residenti | relativo a casi adulti | Relativo a casi pediatrici |
| 09010400        | ASL 4 Prato  | RN1700              | Sindrome di Sjögren-larsson                     | 89                     | 4               | 25,5                    | 25,5               | 0,0                    | 27,0                   | 0,0                        |
| 09011000        | ASL 10 Firenze<br>Ospedale Santa Maria<br>Annunziata Bagno A<br>Ripoli | RN1650              | Sindrome del nevo displastico                   | 207                    | 13              | 36,4                    | 13,6               | 22,7                   | 36,7                   | 30,8                       |
| 09090101        | AOU pisana   | RC0170              | Rachitismo ipofosfatemico vitamina d-resistente | 119                    | 210             | 29,2                    | 7,6                | 21,6                   | 28,6                   | 29,5                       |
| 09090201        | AOU senese   | RB0020              | Retinoblastoma                                  | 59                     | 669             | 62,5                    | 5,1                | 57,4                   | 81,4                   | 60,8                       |
| 09090201        | AOU senese   | RF0040              | Sindrome di Rett                                | 101                    | 631             | 38,9                    | 3,4                | 35,5                   | 50,5                   | 37,1                       |
| 09090201        | AOU senese   | RN0790              | Sindrome di Aarskog                             | 7                      | 35              | 28,6                    | 7,1                | 21,4                   | 42,9                   | 25,7                       |
| 09090201        | AOU senese   | RN1360              | Sindrome di Alport                              | 260                    | 290             | 46,4                    | 3,6                | 42,7                   | 59,6                   | 34,5                       |
| 09090301        | AOU Careggi Firenze  | RC0110              | Crioglobulinemia mista                          | 1613                   | 1               | 29,0                    | 25,0               | 4,0                    | 29,1                   | 100,0                      |
| 09090301        | AOU Careggi Firenze  | RC0180              | Sindrome di Crigler-Najjar                      | 15                     | 43              | 56,9                    | 19,0               | 37,9                   | 66,7                   | 53,5                       |
| 09090401        | AOU Meyer Firenze  | RN1040              | Sindrome di Pfeiffer                            | 5                      | 29              | 41,2                    | 11,8               | 29,4                   | 80,0                   | 34,5                       |
| 120904          | IRCCS Ospedale<br>Pediatrico Bambino<br>Gesù                           | RB0010              | Tumore di Wilms                                 | 12                     | 482             | 33,4                    | 20,0               | 13,4                   | 8,3                    | 34,0                       |
| 120904          | IRCCS Ospedale<br>Pediatrico Bambino<br>Gesù                           | RD0030              | Porpora di Henoch-Schonle in ricorrente         | 178                    | 475             | 53,2                    | 46,0               | 7,2                    | 0,6                    | 73,1                       |
| 120904          | IRCCS Ospedale<br>Pediatrico Bambino<br>Gesù                           | RF0120              | Adrenoleucodistrofia                            | 123                    | 87              | 40,5                    | 13,8               | 26,7                   | 40,7                   | 40,2                       |
| 120904          | IRCCS ospedale<br>pediatrico bambino<br>Gesù                           | RF0140              | Sindrome di West                                | 6                      | 630             | 29,1                    | 19,0               | 10,1                   | 16,7                   | 29,2                       |
| 120904          | IRCCS ospedale<br>Pediatrico Bambino<br>Gesù                           | RG0010              | Endocardite reumatica                           | 30                     | 577             | 40,5                    | 35,3               | 5,3                    | 3,3                    | 42,5                       |
| 120904          | IRCCS Ospedale<br>Pediatrico Bambino<br>Gesù                           | RJ0010              | Diabete insipido<br>nefrogenico                 | 11                     | 52              | 27,9                    | 13,2               | 14,7                   | 0,0                    | 36,5                       |
| 120904          | IRCCS ospedale<br>pediatrico bambino<br>Gesù                           | RN0570              | Epidermolisi bollosa                            | 124                    | 282             | 31,5                    | 6,4                | 25,1                   | 12,1                   | 40,1                       |
| 120904          | IRCCS Ospedale<br>Pediatrico Bambino<br>Gesù                           | RN1200              | Sindrome di Smith-Lemli-Opitz, tipo 1           | 6                      | 29              | 25,7                    | 5,7                | 20,0                   | 16,7                   | 27,6                       |
| 120905          | AOU Policlinico<br>Gemelli   | RN1150              | Sindrome cardio-facio-cutanea                   | 4                      | 65              | 33,3                    | 10,1               | 23,2                   | 0,0                    | 35,4                       |
| 120906          | AOU Policlinico<br>Umberto I   | RF0230              | Ciclite eterocromica di fuchs                   | 259                    | 9               | 48,5                    | 26,5               | 22,0                   | 47,9                   | 66,7                       |
| 120906          | AOU Policlinico<br>Umberto I   | RN1720              | Sindrome di Vogt-Koyanagi-Harada                | 81                     | 11              | 37,0                    | 15,2               | 21,7                   | 38,3                   | 27,3                       |
| 120906          | AOU Policlinico<br>Umberto I   | RP0040              | Sindrome alcolica fetale                        | 0                      | 89              | 32,6                    | 21,3               | 11,2                   |                        | 32,6                       |
| 15090900        | AOU Federico II  | RN1200              | Sindrome di Smith-Lemli-opitz, tipo 1           | 6                      | 29              | 37,1                    | 20,0               | 17,1                   | 50,0                   | 34,5                       |
| 15090900        | AOU Federico II  | RP0010              | Embriofetopatia rubeolica                       | 0                      | 33              | 93,9                    | 90,9               | 3,0                    |                        | 93,9                       |
| 160907          | AOU Consorziato<br>Policlinico di Bari                                 | RP0050              | Apnea infantile                                 | 0                      | 166             | 84,3                    | 82,5               | 1,8                    |                        | 84,3                       |
| 19095000        | Associazione Oasi<br>Maria Santissima                                  | RN0020              | Microcefalia                                    | 44                     | 379             | 25,8                    | 24,8               | 0,9                    | 25,0                   | 25,9                       |

Tabella D4. Età di esordio delle patologie rare notificate all'RNMR

(Fonte : subset 1; Regioni di invio dei dati: tutte; Selezione dei record: record con diagnosi indicante la patologia specifica (escluse le denominazioni di gruppo) rappresentata da almeno 4 record e con data di esordio valida; Record totali: 84.859.)

| Codice esenzione | Patologia                                  | Record (n.) | Età (anni) |      |         |      |      |
|------------------|--|-------------|------------|------|---------|------|------|
|                  |  |             | media      | DS   | mediana | min. | max  |
| RN0300           | Sindrome da regressione caudale            | 25          | 4,0        | 5,6  | 0,1     | (a)  | 18,2 |
| RF0010           | Malattia di Alpers                         | 11          | 4,8        | 13,4 | 0,1     | (a)  | 44,7 |
| RCG040           | Sindrome di Lowe                           | 5           | 1,1        | 2,4  | 0,1     | (a)  | 5,4  |
| RFG080           | Distrofia muscolare congenita              | 14          | 0,6        | 0,9  | 0,1     | (a)  | 2,8  |
| RCG060           | Disordine Congenito della Glicosilazione   | 6           | 0,2        | 0,2  | 0,1     | (a)  | 0,4  |
| RCG040           | Aciduria glutarica                         | 4           | 8,9        | 17,7 | 0,1     | (a)  | 35,4 |
| RN1480           | Ipomelanosi di Ito                         | 40          | 2,4        | 5,3  | 0,1     | (a)  | 29,4 |
| RN1370           | Sindrome di Alstrom                        | 6           | 3,1        | 4,8  | 0,1     | (a)  | 10,6 |
| RCG050           | Deficit di arginino-succinato-sintetasi    | 14          | 5,6        | 13,7 | 0,2     | (a)  | 39,3 |
| RFG010           | Sindrome di Aicardi-Goutieres              | 20          | 0,3        | 0,3  | 0,2     | (a)  | 1,3  |
| RN0350           | Sindrome di Coffin-Lowry                   | 8           | 5,5        | 13,0 | 0,2     | (a)  | 37,6 |
| RDG010           | Deficit di piruvato chinasi                | 19          | 11,9       | 17,2 | 0,2     | (a)  | 65,4 |
| RDG010           | Anemia di Blackfan-Diamond                 | 51          | 2,0        | 5,5  | 0,2     | (a)  | 34,7 |
| RC0070           | Deficienza congenita di zinco              | 5           | 0,3        | 0,3  | 0,2     | 0,1  | 0,8  |
| RN1300           | Sindrome di Angelman                       | 201         | 0,9        | 2,4  | 0,3     | (a)  | 24,4 |
| RNG040           | C Sindrome                                 | 6           | 0,7        | 1,4  | 0,3     | (a)  | 3,5  |
| RF0140           | Sindrome di West                           | 506         | 0,5        | 1,3  | 0,3     | (a)  | 16,9 |
| RFG010           | Malattia di Pelizaeus-Merzbacher           | 16          | 6,1        | 11,4 | 0,3     | (a)  | 35,4 |
| RN0750           | Sclerosi tuberosa                          | 793         | 4,4        | 9,5  | 0,4     | (a)  | 70,9 |
| RN0370           | Sindrome di Dyggve-Melchior-Clausen        | 4           | 1,7        | 2,9  | 0,4     | (a)  | 5,9  |
| RCG040           | Cistinosi                                  | 33          | 1,6        | 4,4  | 0,4     | (a)  | 25,2 |
| RN0560           | Discheratosi congenita                     | 12          | 2,0        | 3,4  | 0,4     | (a)  | 10,8 |
| RJ0010           | Diabete insipido nefrogenico               | 52          | 3,9        | 10,1 | 0,4     | (a)  | 65,2 |
| RCG060           | Intolleranza ereditaria al fruttosio       | 21          | 0,8        | 1,1  | 0,5     | (a)  | 4,8  |
| RCG120           | Malattia di Lesch-Nyhan                    | 11          | 0,8        | 0,9  | 0,5     | (a)  | 3,0  |
| RF0040           | Sindrome di Rett                           | 518         | 1,1        | 1,9  | 0,5     | (a)  | 20,0 |
| RNG060           | Discondrosteosi                            | 28          | 5,4        | 8,8  | 0,5     | (a)  | 36,8 |
| RCG140           | Mucopolisaccaridosi Tipo 6                 | 5           | 0,6        | 0,3  | 0,6     | 0,3  | 1,0  |
| RN0610           | Ipoplasia focale dermica                   | 12          | 7,4        | 12,9 | 0,6     | (a)  | 41,1 |
| RCG140           | Mucopolisaccaridosi Tipo 1                 | 18          | 1,2        | 1,7  | 0,6     | (a)  | 7,0  |
| RF0030           | Malattia di Leigh                          | 145         | 2,4        | 6,3  | 0,6     | (a)  | 39,0 |
| RN1120           | Sindrome di Simpson-Golabi-Behmel          | 6           | 2,1        | 3,3  | 0,7     | (a)  | 8,4  |
| RB0020           | Retinoblastoma                             | 539         | 1,3        | 2,2  | 0,7     | (a)  | 37,1 |
| RCG010           | Sindrome di Bartter                        | 60          | 7,5        | 13,7 | 0,7     | (a)  | 64,3 |
| RFG050           | SMA Tipo 2                                 | 13          | 0,6        | 0,5  | 0,7     | (a)  | 1,5  |
| RCG060           | Fruttosemia                                | 30          | 8,3        | 15,5 | 0,9     | (a)  | 53,9 |
| RN1600           | Sindrome di Pearson                        | 5           | 1,7        | 1,8  | 0,9     | (a)  | 3,8  |
| RCG160           | Sindrome di Iper-Ige                       | 9           | 4,1        | 6,0  | 1,0     | (a)  | 17,3 |
| RN0590           | Eritrocheratodermia variabile              | 6           | 8,6        | 18,9 | 1,1     | (a)  | 47,1 |
| RCG160           | Agammaglobulinemia                         | 88          | 4,3        | 8,8  | 1,1     | (a)  | 40,6 |
| RDG010           | Talassemie                                 | 1848        | 6,5        | 12,1 | 1,1     | (a)  | (b)  |
| RN0520           | Xeroderma pigmentoso                       | 20          | 8,8        | 15,0 | 1,1     | (a)  | 53,1 |
| RC0170           | Rachitismo ipofosfatemico vit.D-resistente | 235         | 8,5        | 15,8 | 1,1     | (a)  | 70,8 |
| RF0130           | Sindrome di Lennox-Gastaut                 | 311         | 3,3        | 4,9  | 1,2     | (a)  | 52,0 |
| RN1220           | Sindrome di Stickler                       | 56          | 7,8        | 13,7 | 1,3     | (a)  | 53,7 |
| RCG070           | Deficit di Carnitin-Palmitoil-Transferasi  | 10          | 4,0        | 6,3  | 1,4     | (a)  | 19,5 |
| RFG040           | Atassia teleangectasica                    | 35          | 3,4        | 7,1  | 1,4     | (a)  | 39,9 |
| RCG060           | Glicogenosi                                | 303         | 12,0       | 16,8 | 1,5     | (a)  | 62,1 |
| RD0050           | Malattia granulomatosa cronica             | 63          | 8,5        | 16,6 | 1,5     | (a)  | (b)  |
| RCG050           | Deficit di Arginasi (Arg)                  | 4           | 3,2        | 4,2  | 1,7     | (a)  | 9,3  |
| RCG070           | Abetalipoproteinemia                       | 8           | 12,9       | 19,9 | 1,7     | (a)  | 53,6 |
| RNG060           | Osteogenesi imperfetta                     | 388         | 8,3        | 14,4 | 1,7     | (a)  | 65,1 |
| RCG140           | Mucopolisaccaridosi Tipo 3                 | 12          | 2,6        | 3,2  | 1,7     | (a)  | 11,4 |
| RFG040           | Atassia congenita                          | 4           | 5,9        | 8,6  | 1,9     | 0,9  | 18,8 |
| RG0040           | Sindrome di Kawasaki                       | 767         | 2,8        | 3,4  | 1,9     | (a)  | 51,0 |
| RCG070           | Deficit di Beta Ossidazione                | 19          | 5,9        | 8,2  | 1,9     | (a)  | 29,5 |

| Codice<br>esenzione | Patologia  | Record<br>(n.) | Età (anni) |      |         |      |      |
|---------------------|--|----------------|------------|------|---------|------|------|
|                     |  |                | media      | DS   | mediana | min. | max  |
| RCG140              | Mucopolisaccaridosi Tipo 4 (Morquio)                     | 25             | 2,1        | 1,9  | 2,0     | (a)  | 9,9  |
| RCG140              | Mucopolisaccaridosi Tipo 2                               | 23             | 2,0        | 1,6  | 2,0     | (a)  | 6,3  |
| RFG080              | Distrofia di Duchenne                                    | 215            | 3,8        | 6,2  | 2,2     | (a)  | 45,5 |
| RDG010              | Anemia a cellule falciformi                              | 490            | 5,2        | 8,5  | 2,3     | (a)  | 60,4 |
| RDG030              | Tromboastenia  | 12             | 7,0        | 12,3 | 2,3     | (a)  | 43,3 |
| RCG110              | Proto porfiria eritropoietica                            | 30             | 5,0        | 7,3  | 2,5     | (a)  | 37,1 |
| RFG010              | Leucodistrofia metacromatica                             | 19             | 9,4        | 15,1 | 2,6     | (a)  | 52,8 |
| RN0960              | Sindrome di Maffucci                                     | 11             | 7,4        | 15,1 | 2,6     | (a)  | 51,3 |
| RFG050              | Malattia di Kugelberg-Welander                           | 28             | 10,0       | 15,4 | 2,7     | (a)  | 54,7 |
| RCG060              | Mannosidosi  | 7              | 3,2        | 2,5  | 2,9     | (a)  | 8,3  |
| RCG060              | Glicogenosi per deficit di fosforilasi chinasi           | 9              | 2,8        | 1,6  | 2,9     | (a)  | 5,0  |
| RFG070              | Miopia congenita da disproporzione delle fibre muscolari | 7              | 3,7        | 3,2  | 3,0     | (a)  | 10,0 |
| RNG060              | Sindrome di McCune-Albright                              | 23             | 7,9        | 15,9 | 3,0     | (a)  | 57,3 |
| RB0010              | Tumore di Wilms  | 349            | 3,4        | 3,0  | 3,0     | (a)  | 18,1 |
| RP0070              | Fibrosi epatica congenita                                | 36             | 10,7       | 15,8 | 3,0     | (a)  | 59,5 |
| RDG020              | Afibrinogenemia  | 7              | 21,3       | 26,5 | 3,3     | (a)  | 61,1 |
| RF0060              | Epilessia mioclonica progressiva                         | 148            | 7,7        | 10,5 | 3,4     | (a)  | 62,7 |
| RD0040              | Neutropenia ciclica                                      | 57             | 13,0       | 16,3 | 3,5     | (a)  | 56,7 |
| RN1520              | Sindrome di Landau-Kleffner                              | 17             | 3,8        | 1,6  | 3,6     | (a)  | 6,7  |
| RD0010              | Sindrome emolitico-uremica                               | 338            | 13,1       | 18,0 | 3,7     | (a)  | (b)  |
| RDG020              | Disfibrinogenemia  | 27             | 21,7       | 26,2 | 3,8     | (a)  | (b)  |
| RFG040              | Atassia spastica di Charlevoix-Saguenay                  | 14             | 9,8        | 11,5 | 3,9     | 1,1  | 33,6 |
| RNG050              | Esostosi multipla  | 65             | 10,3       | 15,8 | 4,1     | (a)  | 67,6 |
| RCG080              | Malattia di Niemann Pick                                 | 34             | 9,4        | 13,3 | 4,1     | (a)  | 62,6 |
| RFG080              | Distrofia di Becker                                      | 186            | 10,3       | 14,1 | 4,2     | (a)  | 69,3 |
| RI0080              | Linfangectasia intestinale                               | 35             | 16,2       | 20,6 | 4,4     | (a)  | (b)  |
| RDG010              | Anemia diseritropoietica congenita                       | 36             | 10,8       | 12,1 | 4,4     | (a)  | 40,8 |
| RNG060              | Osteopetrosi   | 23             | 12,9       | 17,9 | 4,4     | (a)  | 49,2 |
| RN0650              | Sindrome di Parry-Romberg                                | 30             | 9,1        | 13,3 | 4,4     | (a)  | 50,6 |
| RCG070              | Deficit familiare di lipasi lipoproteica                 | 12             | 15,5       | 18,7 | 4,6     | (a)  | 47,5 |
| RF0250              | Emeralopia congenita                                     | 10             | 11,2       | 15,8 | 4,9     | 0,3  | 53,2 |
| RN1360              | Sindrome di Alport                                       | 479            | 10,7       | 12,9 | 5,0     | (a)  | 65,6 |
| RFG090              | Miotonia congenita Tipo 2 (Malattia di Becker)           | 10             | 9,3        | 12,5 | 5,1     | 0,9  | 39,7 |
| RDG010              | Sferocitosi ereditaria                                   | 653            | 11,5       | 15,1 | 5,1     | (a)  | 72,9 |
| RN0150              | Blue rubber bleb nevus                                   | 5              | 29,1       | 37,7 | 5,3     | (a)  | (b)  |
| RCG050              | Deficit di ornitina transcarbamilasi (OTC)               | 28             | 21,1       | 24,8 | 5,3     | (a)  | (b)  |
| RNG060              | Malattia di Fairbank                                     | 5              | 6,1        | 7,2  | 5,4     | (a)  | 18,3 |
| RF0200              | Vitreoretinopatia essudativa familiare                   | 82             | 11,9       | 14,7 | 5,5     | (a)  | 58,3 |
| RN0330              | Sindrome di Ehlers-Danlos                                | 766            | 10,5       | 12,9 | 5,6     | (a)  | 67,3 |
| RFG010              | Malattia di Krabbe                                       | 23             | 14,5       | 16,9 | 5,8     | (a)  | 50,8 |
| RFG110              | Distrofia vitreo retinica                                | 21             | 12,5       | 15,3 | 5,8     | (a)  | 53,8 |
| RDG010              | Anemia di Fanconi  | 38             | 6,8        | 5,2  | 5,9     | (a)  | 22,2 |
| RF0070              | Mioclono essenziale ereditario                           | 16             | 11,7       | 15,2 | 5,9     | (a)  | 53,2 |
| RDG020              | Deficit di Fattore XII                                   | 4              | 12,9       | 18,3 | 6,0     | (a)  | 39,5 |
| RDG020              | Deficienza congenita dei fattori della coagulazione      | 864            | 16,8       | 20,2 | 6,0     | (a)  | (b)  |
| RN0690              | Sindrome di Klinefelter                                  | 1445           | 13,4       | 15,5 | 6,1     | (a)  | 70,4 |
| RCG020              | Iperplasia adrenale congenita                            | 233            | 8,7        | 10,4 | 6,5     | (a)  | 57,1 |
| RFG070              | Miopia centronucleare                                    | 20             | 13,3       | 15,3 | 6,7     | (a)  | 46,8 |
| RFG110              | Amaurosi congenita di Leber                              | 70             | 14,1       | 15,8 | 6,7     | (a)  | 60,2 |
| RFG140              | Distrofia corneale reticolare                            | 5              | 12,0       | 17,6 | 6,9     | 0,2  | 42,5 |
| RD0030              | Porpora di Henoch-Schonlein ricorrente                   | 569            | 15,4       | 18,6 | 7,2     | (a)  | (b)  |
| RC0040              | Pubertà precoce idiopatica                               | 2606           | 7,2        | 1,7  | 7,4     | (a)  | 53,8 |
| RDG010              | Favismo  | 446            | 16,7       | 19,9 | 7,5     | (a)  | (b)  |
| RG0010              | Endocardite reumatica                                    | 560            | 8,6        | 5,4  | 8,3     | (a)  | 57,9 |
| RFG010              | Leucodistrofia ipomielinizzante Di Tipo 2 (Hld2)         | 6              | 11,9       | 11,9 | 8,5     | (a)  | 31,8 |
| RN0310              | Sindrome di Klippel-Feil                                 | 39             | 20,0       | 22,6 | 9,0     | (a)  | 63,7 |
| RCG160              | Immunodeficienza combinata grave                         | 7              | 22,5       | 26,7 | 9,9     | 0,2  | 68,8 |
| RFG010              | CACH   | 12             | 14,3       | 15,6 | 10,2    | (a)  | 52,9 |

| Codice esenzione | Patologia  | Record (n.) | Età (anni) |      |         |      |      |
|------------------|--|-------------|------------|------|---------|------|------|
|                  |  |             | media      | DS   | mediana | min. | max  |
| RCG100           | Sindrome iperferritinemia-cataratta congenita    | 33          | 18,0       | 18,2 | 10,4    | (a)  | 62,7 |
| RFG090           | Malattia di Thomsen                              | 25          | 14,7       | 15,2 | 10,9    | (a)  | 51,5 |
| RC0080           | Lipodistrofia totale                             | 23          | 15,1       | 18,4 | 11,0    | (a)  | 62,3 |
| RCG080           | Malattia da accumulo di Esteri Del Colesterolo   | 5           | 15,3       | 8,5  | 11,0    | 8,4  | 27,6 |
| RF0050           | Atrofia dentato rubropallidolusiana              | 5           | 30,0       | 29,7 | 11,4    | 3,4  | 67,4 |
| RC0010           | Deficienza di Acth                               | 94          | 20,3       | 20,6 | 11,9    | (a)  | 73,4 |
| RN1290           | Sindrome di Wolfram                              | 22          | 9,8        | 6,1  | 11,9    | (a)  | 18,5 |
| RC0150           | Malattia di Wilson                               | 427         | 16,7       | 14,0 | 12,4    | (a)  | 71,8 |
| RFG040           | Atassia di Friedreich                            | 267         | 16,6       | 13,1 | 12,4    | (a)  | 74,9 |
| RF0290           | Congiuntivite lignea                             | 4           | 22,2       | 29,6 | 12,4    | (a)  | 63,8 |
| RFG090           | Malattia di Von Eulenburg                        | 10          | 20,1       | 19,8 | 12,7    | 1,1  | 58,0 |
| RCG150           | Istiocitosi X                                    | 268         | 19,1       | 17,7 | 13,3    | (a)  | 71,1 |
| RN1320           | Sindrome di Marfan                               | 838         | 19,2       | 17,7 | 13,3    | (a)  | (b)  |
| RCG040           | Intolleranza alle proteine con lisinuria         | 4           | 17,2       | 19,0 | 13,5    | 1,5  | 40,6 |
| RC0190           | Angioedema ereditario                            | 344         | 19,5       | 18,5 | 13,8    | (a)  | (b)  |
| RFG040           | Atassia episodica                                | 18          | 17,2       | 14,3 | 14,1    | 0,8  | 57,0 |
| RN0760           | Sindrome di Peutz-Jeghers                        | 52          | 19,5       | 18,8 | 14,4    | (a)  | 72,0 |
| RC0020           | Sindrome di Kallmann                             | 356         | 14,0       | 12,1 | 14,6    | (a)  | 59,4 |
| RFG110           | Retinite punctata albescens                      | 7           | 20,5       | 17,9 | 14,7    | 4,0  | 53,2 |
| RFG040           | Sindrome atassia-aprassia oculomotoria           | 9           | 12,7       | 5,2  | 15,0    | 4,4  | 18,1 |
| RFG060           | Neuropatia sensoriale ereditaria                 | 11          | 20,4       | 21,3 | 15,2    | (a)  | 54,7 |
| RCG080           | Malattia di Gaucher                              | 140         | 19,1       | 18,9 | 15,4    | (a)  | (b)  |
| RN0620           | Pachidermoperiostosi                             | 12          | 14,6       | 10,8 | 15,8    | (a)  | 38,5 |
| RG0100           | Teleangectasia emorragica ereditaria             | 1102        | 20,8       | 16,1 | 15,8    | (a)  | (b)  |
| RDG030           | Storage pool deficiency                          | 9           | 21,8       | 14,4 | 15,9    | 6,5  | 54,2 |
| RFG050           | Amiotrofia monomelica (Malattia Di Hirayama)     | 5           | 16,6       | 1,2  | 16,2    | 15,7 | 18,7 |
| RCG070           | Ipercolesterolemia familiare omozigote Tipo IIA  | 27          | 18,9       | 16,4 | 16,5    | (a)  | 52,1 |
| RFG080           | Distrofia muscolare dei cingoli                  | 33          | 19,7       | 14,6 | 16,5    | 0,1  | 49,2 |
| RDG030           | Piastrinopatia da difetto di secrezione          | 11          | 22,7       | 23,5 | 16,6    | (a)  | 59,8 |
| RFG110           | Sindrome di Usher                                | 40          | 20,0       | 10,9 | 17,0    | (a)  | 46,0 |
| RDG010           | Deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi       | 132         | 21,5       | 19,3 | 17,0    | (a)  | (b)  |
| RFG110           | Distrofia ialina della retina                    | 5           | 19,7       | 16,8 | 17,1    | (a)  | 46,2 |
| RN0010           | Sindrome di Arnold-Chiari                        | 1483        | 22,4       | 19,6 | 17,4    | (a)  | (b)  |
| RCG040           | Cistinuria                                       | 77          | 18,4       | 13,0 | 17,7    | (a)  | 56,3 |
| RCG070           | Xantomatosi cerebrotendinea                      | 64          | 22,6       | 14,6 | 18,0    | (a)  | 64,0 |
| RFG080           | Distrofia di Erb                                 | 29          | 22,5       | 20,0 | 18,0    | (a)  | 63,7 |
| RN0580           | Eritrocheratoderma simmetrica progressiva        | 4           | 21,5       | 20,8 | 18,5    | (a)  | 48,8 |
| RCG040           | Omocistinuria                                    | 79          | 22,6       | 18,1 | 18,7    | (a)  | 59,6 |
| RFG070           | Miopatia central core                            | 47          | 24,3       | 21,4 | 19,0    | (a)  | 63,5 |
| RN0630           | Pseudoxantoma elastico                           | 136         | 25,8       | 20,0 | 19,3    | (a)  | (b)  |
| RCG160           | Immunodeficienza comune variabile                | 155         | 23,3       | 19,2 | 19,3    | (a)  | (b)  |
| RFG060           | Malattia di charcot marie tooth                  | 559         | 24,8       | 19,9 | 19,5    | (a)  | (b)  |
| RCG070           | Ipertrigliceridemia familiare                    | 32          | 21,6       | 13,1 | 19,6    | (a)  | 52,2 |
| RC0160           | Iposfosfatasia                                   | 6           | 18,3       | 10,7 | 19,8    | 1,0  | 30,6 |
| RF0150           | Narcolessia                                      | 540         | 24,6       | 15,6 | 19,8    | 0,4  | (b)  |
| RN0550           | Malattia di Darier                               | 294         | 24,7       | 16,1 | 20,1    | (a)  | (b)  |
| RFG040           | Atassia Friedreich-Like                          | 43          | 23,0       | 18,8 | 20,3    | (a)  | 61,5 |
| RI0030           | Gastroenterite eosinofila                        | 149         | 26,0       | 19,8 | 20,4    | (a)  | (b)  |
| RF0120           | Adrenoleucodistrofia                             | 131         | 21,9       | 18,6 | 20,6    | (a)  | (b)  |
| RN1650           | Sindrome del nevo displastico                    | 101         | 22,8       | 15,0 | 20,7    | (a)  | 72,9 |
| RCG070           | Deficit di Lecitina-Colesterolo-Acilttransferasi | 5           | 22,2       | 8,1  | 21,7    | 9,8  | 30,0 |
| RC0060           | Sindrome di Werner                               | 14          | 21,6       | 9,9  | 22,0    | (a)  | 39,5 |
| RDG020           | Deficit di antitrombina                          | 67          | 23,1       | 19,6 | 22,2    | (a)  | (b)  |
| RF0300           | Atrofia ottica di Leber                          | 212         | 26,2       | 17,6 | 23,4    | (a)  | (b)  |
| RFG010           | Malattia di Alexander                            | 8           | 28,1       | 29,8 | 23,7    | (a)  | 65,6 |
| RFG070           | Miopatia desmin storage                          | 6           | 29,1       | 13,5 | 23,8    | 19,3 | 53,4 |
| RCG070           | Ipbetalipoproteinemia familiare                  | 11          | 23,6       | 12,8 | 24,6    | 2,1  | 49,2 |
| RFG080           | Distrofia di Landouzy-Dejerine                   | 183         | 29,8       | 16,3 | 25,1    | (a)  | (b)  |
| RDG020           | Fattore V Leiden omozigote                       | 40          | 27,4       | 21,7 | 25,3    | (a)  | (b)  |
| RCG040           | Alcaptonuria                                     | 35          | 25,1       | 20,6 | 25,4    | (a)  | 74,7 |

| Codice<br>esenzione | Patologia   | Record<br>(n.) | Età (anni) |      |         |      |      |
|---------------------|---|----------------|------------|------|---------|------|------|
|                     |   |                | media      | DS   | mediana | min. | max  |
| RF0280              | Cheratocono   | 3971           | 28,0       | 11,2 | 25,7    | (a)  | (b)  |
| RFG090              | Malattia di Steinert  | 354            | 26,5       | 16,1 | 25,9    | (a)  | (b)  |
| RN0780              | Sindrome di Von Hippel-Lindau                                 | 89             | 28,4       | 16,0 | 26,0    | (a)  | 73,5 |
| RNG060              | Displasia fibrosa   | 35             | 26,6       | 19,0 | 26,2    | (a)  | 62,0 |
| RN0710              | Sindrome melas  | 466            | 27,3       | 22,1 | 26,3    | (a)  | (b)  |
| RFG060              | Neuropatia tomaculare   | 121            | 28,2       | 17,7 | 26,5    | (a)  | (b)  |
| RCG080              | Malattia di Fabry   | 270            | 30,3       | 21,0 | 26,5    | (a)  | (b)  |
| RF0210              | Malattia di Eales   | 13             | 30,9       | 13,4 | 26,7    | 15,2 | 56,4 |
| RDG020              | Disordini ereditari trombofilici                              | 1496           | 26,2       | 22,2 | 26,9    | (a)  | (b)  |
| RI0040              | Sindrome da pseudo-ostruzione intestinale                     | 138            | 27,2       | 16,1 | 27,3    | (a)  | (b)  |
| RCG110              | Coproporfiria ereditaria                                      | 5              | 32,3       | 15,8 | 27,5    | 17,5 | 54,6 |
| RB0050              | Poliposi familiare  | 577            | 29,8       | 15,9 | 27,6    | (a)  | (b)  |
| RCG070              | Malattia di Tangier   | 7              | 23,7       | 13,6 | 27,6    | (a)  | 39,6 |
| RFG140              | Distrofia corneale granulare                                  | 8              | 31,6       | 23,8 | 27,7    | (a)  | 69,9 |
| RF0020              | Sindrome di Kearns-Sayre                                      | 125            | 29,4       | 18,8 | 27,8    | (a)  | (b)  |
| RFG070              | Miopia miofibrillare (desmin storage)                         | 5              | 26,7       | 10,1 | 28,0    | 9,9  | 36,8 |
| RFG110              | Distrofia dei coni  | 76             | 29,5       | 19,0 | 28,5    | (a)  | 74,2 |
| RB0040              | Sindrome di Gardner   | 5              | 26,7       | 11,6 | 30,0    | 12,9 | 41,8 |
| RFG110              | Retinite Pigmentosa   | 1053           | 31,1       | 19,2 | 30,0    | (a)  | (b)  |
| RFG050              | Sma Tipo 4  | 4              | 28,0       | 17,9 | 30,6    | 4,2  | 46,5 |
| RN0250              | Rene con midollare a spugna                                   | 174            | 30,1       | 14,2 | 30,8    | (a)  | 64,6 |
| RFG110              | Malattia di Stargardt   | 270            | 32,1       | 17,3 | 31,0    | (a)  | (b)  |
| RC0210              | Malattia di Behçet  | 1663           | 32,0       | 13,9 | 31,1    | (a)  | (b)  |
| RF0160              | Sindrome di Melkersson-Rosenthal                              | 20             | 32,2       | 20,9 | 31,3    | 6,0  | 70,3 |
| RG0110              | Sindrome di Budd-Chiari                                       | 43             | 33,3       | 12,2 | 31,7    | 3,6  | 60,6 |
| RCG070              | Iprobetalipoproteinemia                                       | 19             | 34,6       | 20,7 | 31,8    | (a)  | 69,3 |
| RFG040              | Paraplegia spastica ereditaria                                | 424            | 30,6       | 19,3 | 32,3    | (a)  | (b)  |
| RF0230              | Ciclite eterocromica di Fuchs                                 | 174            | 33,7       | 11,3 | 33,1    | 7,9  | 67,2 |
| RN1570              | Neuroacantocitosi   | 16             | 34,9       | 8,4  | 33,5    | 17,6 | 51,4 |
| RDG020              | Protrombina G20210A omozigote                                 | 14             | 31,1       | 22,6 | 33,7    | (a)  | (b)  |
| RI0050              | Colangite primitiva sclerosante                               | 398            | 33,4       | 17,6 | 33,8    | (a)  | (b)  |
| RFG040              | Atassia cerebellare ereditaria di Marie                       | 27             | 34,7       | 20,3 | 33,8    | (a)  | 62,3 |
| RFG110              | Distrofia vitelliforme di Best                                | 101            | 34,8       | 19,9 | 34,5    | (a)  | (b)  |
| RD0020              | Emoglobinuria parossistica notturna                           | 116            | 38,8       | 17,5 | 34,7    | 11,1 | (b)  |
| RN0720              | Sindrome Merrf  | 76             | 34,1       | 20,3 | 34,7    | (a)  | 73,6 |
| RF0270              | Sindrome di Cogan   | 58             | 36,4       | 15,7 | 34,8    | 9,3  | 71,6 |
| RCG030              | Sindrome di Schmidt   | 56             | 37,0       | 17,0 | 35,6    | 0,5  | 74,9 |
| RN0230              | Malattia del fegato policistico                               | 144            | 35,2       | 18,8 | 35,8    |      | (b)  |
| RC0120              | Aceruloplasminemia congenita                                  | 7              | 36,1       | 16,3 | 35,9    | 3,9  | 53,1 |
| RFG040              | Atassia spinocerebellare autosomica dominante (SCA)           | 209            | 37,0       | 14,4 | 36,1    | 0,6  | 69,6 |
| RDG020              | Fattore V Leiden e protrombina G20210A eterozigosi combinata  | 75             | 32,8       | 22,8 | 36,2    | (a)  | (b)  |
| RGG010              | Comp. porpora trombotica trombocitopenica-sind. emol. uremica | 8              | 37,4       | 12,9 | 36,9    | 21,1 | 62,0 |
| RN1720              | Sindrome di Vogt-Koyanagi-Harada                              | 78             | 36,0       | 13,6 | 37,2    | 9,5  | 61,7 |
| RCG110              | Porfiria acuta intermittente                                  | 19             | 34,3       | 14,6 | 37,8    | 3,0  | 57,6 |
| RC0200              | Carenza congenita di alfa-1-antitripsina                      | 350            | 34,3       | 21,2 | 38,0    | (a)  | 75,4 |
| RL0020              | Dermatite erpetiforme   | 302            | 38,7       | 19,7 | 38,1    | 0,4  | 85,0 |
| RCG150              | Istiocitosi non a cellule di Langerhans                       | 10             | 39,0       | 20,5 | 38,2    | (a)  | 69,4 |
| RA0010              | Malattia di Hansen  | 13             | 39,2       | 12,1 | 38,3    | 18,1 | 55,8 |
| RB0060              | Linfoangiomiomatosi   | 160            | 39,1       | 13,0 | 38,4    | (a)  | 72,0 |
| RFG040              | Atassia periodica   | 12             | 39,1       | 26,5 | 38,9    | (a)  | (b)  |
| RGG010              | Porpora trombotica trombocitopenica                           | 207            | 40,3       | 13,5 | 38,9    | 9,4  | (b)  |
| RFG010              | Leucoencefalopatia megaencefalica con cisti subcorticali      | 8              | 32,3       | 22,3 | 39,1    | 0,3  | 55,6 |
| RA0030              | Malattia di Lyme  | 106            | 37,7       | 21,2 | 39,5    | 0,7  | (b)  |
| RC0090              | Malattia di Dercum  | 25             | 38,5       | 16,8 | 39,8    | (a)  | 66,1 |
| RCG100              | Sindrome iperferritinemia-cataratta                           | 13             | 40,5       | 11,8 | 40,2    | 21,0 | 68,0 |
| RN1490              | Sindrome di Isaacs  | 23             | 42,4       | 15,1 | 40,7    | 17,1 | 74,9 |
| RN0220              | Malattia di Caroli  | 52             | 36,4       | 21,5 | 40,7    | (a)  | 72,8 |

| Codice<br>esenzione | Patologia  | Record<br>(n.) | Età (anni) |      |         |      |      |
|---------------------|--|----------------|------------|------|---------|------|------|
|                     |  |                | media      | DS   | mediana | min. | max  |
| RCG110              | Porfiria variegata   | 8              | 38,2       | 8,4  | 40,9    | 21,8 | 47,4 |
| RCG070              | Ipoalfalipoproteinemia familiare                           | 4              | 42,3       | 7,9  | 41,1    | 35,4 | 51,7 |
| RG0090              | Malattia di Takayasu                                       | 284            | 41,2       | 17,0 | 41,2    | 9,4  | 74,0 |
| RM0030              | Connettivite mista   | 774            | 41,2       | 16,9 | 41,7    | (a)  | (b)  |
| RCG100              | IRIDA (Iron Refractory Iron Deficiency Anemia)             | 4              | 41,4       | 8,5  | 41,7    | 30,8 | 51,3 |
| RFG140              | Distrofia corneale superficiale                            | 7              | 44,3       | 12,9 | 42,6    | 32,9 | 72,3 |
| RFG140              | Distrofia corneale endoteliale posteriore polimorfa        | 4              | 44,4       | 18,3 | 43,6    | 25,0 | 65,2 |
| RJ0030              | Cistite interstiziale                                      | 930            | 45,0       | 16,3 | 44,0    | (a)  | 84,0 |
| RFG090              | Distrofia miotonica Tipo 2 (miopatia miotonica prossimale) | 26             | 41,7       | 17,5 | 44,8    | 0,5  | 65,4 |
| RFG040              | Degenerazione spinocerebellare di Holmes                   | 14             | 35,6       | 28,3 | 44,8    | (a)  | (b)  |
| RCG100              | Emocromatosi ereditaria                                    | 979            | 44,0       | 17,0 | 44,9    | (a)  | (b)  |
| RG0030              | Poliarterite nodosa  | 161            | 42,2       | 19,9 | 45,4    | 0,5  | (b)  |
| RFG080              | Distrofia muscolare oculo-gastro-intestinale               | 13             | 35,7       | 27,9 | 45,5    | (a)  | 66,6 |
| RFG140              | Distrofia corneale posteriore                              | 15             | 39,8       | 20,6 | 46,1    | (a)  | 60,4 |
| RCG100              | Emocromatosi ereditaria non determinata                    | 13             | 42,1       | 20,0 | 46,2    | 7,9  | 71,4 |
| RF0090              | Distonia di torsione idiopatica                            | 555            | 43,5       | 17,9 | 46,4    | (a)  | (b)  |
| RFG050              | Malattia di Kennedy  | 31             | 48,6       | 13,1 | 47,2    | 19,4 | (b)  |
| RI0010              | Acalasia   | 1060           | 47,5       | 19,3 | 47,2    | (a)  | (b)  |
| RF0080              | Corea di Huntington  | 1188           | 47,1       | 14,1 | 47,7    | (a)  | (b)  |
| RFG040              | Atassia spinocerebellare sporadica idiopatica              | 44             | 44,1       | 17,7 | 48,8    | 5,1  | 72,6 |
| RG0060              | Sindrome di Goodpasture                                    | 24             | 46,7       | 21,2 | 48,9    | 17,2 | (b)  |
| RM0040              | Fascite eosinofila   | 73             | 48,2       | 16,5 | 49,2    | 3,5  | (b)  |
| RM0010              | Dermatomiosite   | 825            | 44,6       | 22,7 | 49,6    | (a)  | (b)  |
| RM0060              | Policondrite   | 83             | 47,6       | 16,5 | 50,7    | 5,6  | (b)  |
| RG0050              | Sindrome di Churg-Strauss                                  | 748            | 49,5       | 14,4 | 50,8    | (a)  | (b)  |
| RCG010              | Sindrome di Conn   | 18             | 50,1       | 12,5 | 51,1    | 25,9 | 72,3 |
| RCG110              | Porfiria Cutanea Tarda                                     | 53             | 50,6       | 11,4 | 51,5    | 22,1 | 71,5 |
| RA0020              | Malattia di Whipple  | 54             | 49,5       | 13,5 | 51,9    | 7,5  | (b)  |
| RL0060              | Lichen sclerosus et Atrophicus                             | 1534           | 48,0       | 19,4 | 52,3    | (a)  | (b)  |
| RN1610              | Sindrome poems   | 31             | 53,3       | 11,4 | 52,3    | 34,0 | (b)  |
| RNG060              | Osteodistrofia congenita non tipizzata                     | 45             | 50,0       | 18,8 | 52,5    | (a)  | (b)  |
| RFG140              | Distrofia endoteliale di Fuchs                             | 13             | 54,0       | 9,6  | 52,6    | 43,0 | 70,0 |
| RG0070              | Granulomatosi di Wegener                                   | 712            | 51,0       | 17,3 | 53,1    | (a)  | (b)  |
| RL0030              | Pemfigo  | 1736           | 53,0       | 16,0 | 53,2    | 4,5  | (b)  |
| RM0050              | Fascite diffusa  | 9              | 52,7       | 22,1 | 53,3    | 4,0  | (b)  |
| RN1700              | Sindrome di Sjögren-Larsson                                | 53             | 46,3       | 21,9 | 53,4    | (a)  | (b)  |
| RF0180              | Polineuropatia cronica infiammatoria demielinizante        | 1414           | 52,1       | 17,2 | 54,1    | 1,6  | (b)  |
| RM0020              | Polimiosite  | 708            | 53,1       | 16,1 | 54,7    | (a)  | (b)  |
| RFG140              | Cornea guttata   | 4              | 56,8       | 13,8 | 54,9    | 42,1 | (b)  |
| RF0190              | Sindrome di Eaton-Lambert                                  | 50             | 51,4       | 18,0 | 55,3    | (a)  | (b)  |
| RFG040              | Atrofia multisistemica                                     | 48             | 56,4       | 7,5  | 55,4    | 39,6 | 71,8 |
| RFG140              | Distrofia di Cogan   | 8              | 51,9       | 24,5 | 55,4    | (a)  | (b)  |
| RJ0020              | Fibrosi retroperitoneale                                   | 299            | 56,4       | 12,0 | 57,5    | 5,4  | (b)  |
| RF0110              | Sclerosi laterale primaria                                 | 225            | 56,6       | 12,2 | 57,9    | 0,5  | (b)  |
| RFG040              | Sindrome di Marinesco-Sjogren                              | 27             | 53,3       | 15,7 | 58,2    | 0,3  | (b)  |
| RC0110              | Crioglobulinemia mista                                     | 1227           | 57,0       | 13,7 | 59,0    | (a)  | (b)  |
| RG0020              | Poliangioite microscopica                                  | 438            | 58,7       | 16,9 | 61,7    | 1,4  | (b)  |
| RL0050              | Pemfigoide benigno delle mucose                            | 252            | 60,3       | 15,1 | 62,2    | 7,3  | (b)  |
| RF0100              | Sclerosi laterale amiotrofica                              | 7047           | 63,5       | 12,1 | 65,1    | (a)  | (b)  |
| RF0170              | Sindrome di Steele-Richardson-Olszewski                    | 306            | 67,6       | 7,5  | 68,2    | 43,5 | (b)  |
| RG0080              | Arterite a cellule giganti                                 | 1424           | 70,5       | 8,9  | 71,6    | 10,4 | (b)  |
| RL0040              | Pemfigoide bolloso   | 1816           | 70,3       | 16,4 | 74,8    | (a)  | (b)  |

(a): presente alla nascita

(b): intero periodo di vita

**Nota:** in tabella sono riportate le sole patologie (ordinate in maniera crescente per età mediana) con età mediana di esordio pari ad almeno 31 giorni di età. Il numero di record viene indicato per ciascuna patologia al solo fine di permettere una migliore valutazione dei dati statistici presentati; esso non può essere utilizzato come frequenza osservata della patologia o dei codici di esenzione.

**Tabella D5. Ripartizione tra sessi delle patologie notificate all'RNMR**

(Fonte : subset 1; Regioni di invio dei dati: tutte; Selezione dei record: record con diagnosi indicante la patologia specifica (escluse denominazioni di gruppo) rappresentata da almeno 4 record; Record totali: 120.914)

| Codice di esenzione | Patologia   | Record (n.) | Maschi (%) | Femmine (%) |
|---------------------|---|-------------|------------|-------------|
| RCG100              | IRIDA (iron refractory iron deficiency anemia)                | 4           | 0          | 100         |
| RNG040              | Displasia fronto-facio-nasale                                 | 7           | 0          | 100         |
| RN0680              | Sindrome di Turner  | 1754        | 1,1        | 98,8        |
| RF0040              | Sindrome di Rett  | 603         | 2,7        | 97,3        |
| RB0060              | Linfoangiomiomatosi   | 180         | 2,8        | 97,2        |
| RN0510              | Incontinentia pigmenti  | 95          | 3,2        | 96,8        |
| RJ0030              | Cistite interstiziale   | 1192        | 5,2        | 94,8        |
| RN1700              | Sindrome di Sjögren-Larsson                                   | 93          | 8,6        | 90,3        |
| RDG030              | Storage pool deficiency                                       | 11          | 9,1        | 90,9        |
| RFG040              | Sindrome di Marinesco-Sjogren                                 | 30          | 10         | 90          |
| RGG010              | Comp. porpora trombotica trombocitopenica-sind. emol. uremica | 10          | 10         | 90          |
| RC0040              | Puberta' precoce idiopatica                                   | 3686        | 10,9       | 89,1        |
| RCG110              | Porfria variegata   | 8           | 12,5       | 87,5        |
| RFG140              | Distrofia corneale endoteliale posteriore polimorfa           | 8           | 12,5       | 87,5        |
| RN1130              | Sindrome branchio-oculo-facciale                              | 8           | 12,5       | 87,5        |
| RCG030              | Sindrome di Schmidt   | 72          | 13,9       | 86,1        |
| RG0090              | Malattia di Takayasu  | 346         | 14,2       | 85,3        |
| RNG040              | Disostosi cleidocranica                                       | 7           | 14,3       | 85,7        |
| RNG050              | Ipocondroplasia   | 7           | 14,3       | 85,7        |
| RM0030              | Connettivite mista  | 1092        | 14,5       | 85,5        |
| RF0160              | Sindrome di Melkersson-Rosenthal                              | 25          | 16         | 84          |
| RN0590              | Eritrocheratodermia variabile                                 | 6           | 16,7       | 83,3        |
| RFG140              | Cornea guttata  | 17          | 17,6       | 82,4        |
| RC0160              | Ipofofosfatasi  | 11          | 18,2       | 81,8        |
| RDG030              | Piastrinopatia da difetto di secrezione                       | 11          | 18,2       | 81,8        |
| RCG110              | Coproporfiria ereditaria                                      | 5           | 20         | 80          |
| RFG140              | Distrofia endoteliale di Fuchs                                | 30          | 20         | 80          |
| RN0830              | Sindrome di Bloom   | 5           | 20         | 80          |
| RN0900              | Sindrome di Fryns   | 5           | 20         | 80          |
| RFG040              | Degenerazione cerebellare subacuta                            | 14          | 21,4       | 78,6        |
| RC0080              | Lipodistrofia totale  | 35          | 22,9       | 77,1        |
| RGG010              | Porpora trombotica trombocitopenica                           | 223         | 23,8       | 76,2        |
| RN0610              | Ipoplasia focale dermica                                      | 21          | 23,8       | 76,2        |
| RN0230              | Malattia del fegato policistico                               | 171         | 24         | 76          |
| RC0050              | Leprecaunismo   | 4           | 25         | 75          |
| RCG040              | Propionico acidemia   | 4           | 25         | 75          |
| RCG060              | Deficit di Fruttosio-1,6-difosfatasi                          | 4           | 25         | 75          |
| RCG070              | Abetalipoproteinemia  | 12          | 25         | 75          |
| RCG070              | Ipercolesterolemia familiare omozigote tipo IIb               | 8           | 25         | 75          |
| RF0240              | Atrofia essenziale dell'iride                                 | 4           | 25         | 75          |
| RN0370              | Sindrome di Dyggve-Melchior-Clausen (DMC)                     | 4           | 25         | 75          |
| RN0480              | Sindrome trisma pseudocamptodattilia                          | 4           | 25         | 75          |
| RN1680              | Sindrome trico-dento-ossea                                    | 4           | 25         | 75          |
| RN0630              | Pseudoxantoma elastico  | 197         | 25,4       | 74,6        |
| RNG060              | Discondrosteosi   | 43          | 25,6       | 74,4        |
| RCG020              | Iperplasia adrenale congenita                                 | 374         | 26,2       | 73,8        |
| RG0080              | Arterite a cellule giganti                                    | 1733        | 26,3       | 73,7        |
| RI0040              | Sindrome da pseudo-ostruzione intestinale                     | 148         | 26,4       | 73,6        |
| RN0330              | Sindrome di Ehlers-Danlos                                     | 1040        | 26,9       | 73,1        |
| RNG060              | Sindrome di McCune-Albright                                   | 29          | 27,6       | 72,4        |
| RN1720              | Sindrome di Vogt-Koyanagi-Harada                              | 90          | 27,8       | 72,2        |
| RCG050              | Iperammoniemia ereditaria                                     | 7           | 28,6       | 71,4        |
| RCG060              | Intolleranza ereditaria al fruttosio                          | 21          | 28,6       | 71,4        |
| RCG160              | Immunodeficienza combinata grave                              | 7           | 28,6       | 71,4        |
| RFG110              | Retinite punctata albescens                                   | 7           | 28,6       | 71,4        |
| RN1370              | Sindrome di Alstrom   | 14          | 28,6       | 71,4        |
| RN1670              | Sindrome pterigio multiplo                                    | 7           | 28,6       | 71,4        |
| RFG040              | Atassia cerebellare ereditaria di Marie                       | 31          | 29         | 71          |
| RC0110              | Crioglobulinemia mista  | 1609        | 29,4       | 70,5        |

| Codice di esenzione | Patologia   | Record (n.) | Maschi (%) | Femmine (%) |
|---------------------|---|-------------|------------|-------------|
| RG0110              | Sindrome di Budd-Chiari                             | 64          | 29,7       | 70,3        |
| RN1290              | Sindrome di Wolfram                                 | 33          | 30,3       | 69,7        |
| RM0020              | Polimiosite   | 974         | 30,5       | 69,4        |
| RN0340              | Sindrome di Adams-Oliver                            | 13          | 30,8       | 69,2        |
| RM0010              | Dermatomiosite                                      | 1084        | 31         | 68,7        |
| RC0030              | Sindrome di Reifenstein                             | 45          | 31,1       | 68,9        |
| RC0090              | Malattia di Dercum                                  | 31          | 32,3       | 67,7        |
| RDG020              | Disordini ereditari trombofilici                    | 3677        | 32,6       | 67,4        |
| RCG040              | Iperglicinemia non chetotica                        | 6           | 33,3       | 66,7        |
| RCG050              | Deficit di Arginino-succinato-liasi (ASL)           | 12          | 33,3       | 66,7        |
| RCG140              | Mucopolisaccaridosi tipo 1                          | 18          | 33,3       | 66,7        |
| RF0290              | Congiuntivite lignea                                | 6           | 33,3       | 66,7        |
| RFG010              | Leucodistrofia ipomielinizzante di tipo 2 (HLD2)    | 6           | 33,3       | 66,7        |
| RFG090              | Malattia di Von Eulenburg                           | 12          | 33,3       | 66,7        |
| RFG110              | Distrofia ialina della retina                       | 6           | 33,3       | 66,7        |
| RFG140              | Distrofia corneale posteriore                       | 15          | 33,3       | 66,7        |
| RN0150              | Blue rubber bleb nevus                              | 9           | 33,3       | 66,7        |
| RN0500              | Cutis laxa  | 12          | 33,3       | 66,7        |
| RN0960              | Sindrome di Maffucci                                | 24          | 33,3       | 66,7        |
| RN1440              | Displasia oculo-digito-dentale                      | 6           | 33,3       | 66,7        |
| RNG060              | Osteodistrofia congenita non tipizzata              | 45          | 33,3       | 66,7        |
| RL0050              | Pemfigoide benigno delle mucose                     | 308         | 34,1       | 65,9        |
| RN0250              | Rene con midollare a spugna                         | 184         | 34,2       | 65,8        |
| RF0090              | Distonia di torsione idiopatica                     | 948         | 34,8       | 65,2        |
| RDG020              | Fattore V Leiden omozigote                          | 40          | 35         | 65          |
| RCG140              | Mucopolisaccaridosi tipo 3 (Sanfilippo)             | 17          | 35,3       | 64,7        |
| RCG100              | Sindrome iperferritinemia-cataratta congenita       | 34          | 35,3       | 64,7        |
| RNG070              | Ittiosi congenita autosomica recessiva              | 17          | 35,3       | 64,7        |
| RCG050              | Deficit di Ornitina transcarbamilasi (OTC)          | 28          | 35,7       | 64,3        |
| RDG020              | Protrombina G20210A omozigote                       | 14          | 35,7       | 64,3        |
| RDG020              | Deficit di antitrombina                             | 67          | 35,8       | 64,2        |
| RFG070              | Miopia central core                                 | 63          | 36,5       | 63,5        |
| RDG020              | Deficienza congenita dei fattori della coagulazione | 1151        | 36,7       | 63,3        |
| RCG110              | Porfiria acuta intermittente                        | 19          | 36,8       | 63,2        |
| RDG020              | Disfibrinogenemia                                   | 27          | 37         | 63          |
| RN1480              | Ipomelanosi di ito                                  | 51          | 37,3       | 62,7        |
| RM0060              | Policondrite  | 115         | 37,4       | 62,6        |
| RN0010              | Sindrome di Arnold-Chiari                           | 1830        | 37,5       | 62,5        |
| RC0120              | Aceruloplasminemia congenita                        | 8           | 37,5       | 62,5        |
| RFG070              | Miopia nemalinica                                   | 16          | 37,5       | 62,5        |
| RN0300              | Sindrome da regressione caudale                     | 40          | 37,5       | 62,5        |
| RN0360              | Sindrome di Coffin-Siris                            | 16          | 37,5       | 62,5        |
| RA0030              | Malattia di Lyme                                    | 170         | 37,6       | 61,2        |
| RFG040              | Atassia Friedreich-Like                             | 45          | 37,8       | 62,2        |
| RNG040              | Sindrome di Treacher Collins                        | 29          | 37,9       | 62,1        |
| RN1150              | Sindrome cardio-facio-cutanea                       | 65          | 38,5       | 61,5        |
| RN0310              | Sindrome di Klippel-Feil                            | 70          | 38,6       | 61,4        |
| RN0060              | Oloprosencefalia                                    | 62          | 38,7       | 61,3        |
| RD0040              | Neutropenia ciclica                                 | 82          | 39         | 61          |
| RN0650              | Sindrome di Parry-Romberg                           | 64          | 39,1       | 60,9        |
| RNG070              | Ittiosi lamellare recessiva                         | 64          | 39,1       | 60,9        |
| RFG080              | Distrofia muscolare dei cingoli                     | 33          | 39,4       | 60,6        |
| RFG040              | Atrofia multisistemica                              | 48          | 39,6       | 60,4        |
| RN0700              | Sindrome di Wolf-Hirschhorn                         | 88          | 39,8       | 60,2        |
| RFG060              | Neuropatia congenita ipomielinizzante               | 5           | 40         | 60          |
| RFG140              | Distrofia corneale reticolare                       | 10          | 40         | 60          |
| RN0350              | Sindrome di Coffin-Lowry                            | 10          | 40         | 60          |
| RN0580              | Eritrocheratodermia simmetrica progressiva          | 5           | 40         | 60          |
| RN1600              | Sindrome di Pearson                                 | 5           | 40         | 60          |
| RDG020              | Malattia di Von Willebrand                          | 1047        | 40,3       | 59,7        |
| RC0170              | Rachitismo ipofosfatemico vitamina D resistente     | 317         | 40,4       | 59,6        |
| RNG060              | Displasia fibrosa                                   | 68          | 41,2       | 58,8        |

| Codice di esenzione | Patologia  | Record (n.) | Maschi (%) | Femmine (%) |
|---------------------|--|-------------|------------|-------------|
| RDG020              | Fattore V Leiden e protrombina G20210A eterozigosi combinata | 75          | 41,3       | 58,7        |
| RN1180              | Sindrome trico-rino-falangea                                 | 53          | 41,5       | 58,5        |
| RNG040              | Sindrome di Pierre Robin                                     | 53          | 41,5       | 58,5        |
| RN1510              | Sindrome di Klippel-Trenaunay                                | 226         | 41,6       | 58,4        |
| RFG140              | Distrofia corneale granulata                                 | 12          | 41,7       | 58,3        |
| RN0080              | Disautonomia familiare                                       | 12          | 41,7       | 58,3        |
| RNG060              | Osteopetrosi   | 36          | 41,7       | 58,3        |
| RN0550              | Malattia di Darier   | 361         | 41,8       | 58,2        |
| RM0040              | Fascite eosinofila   | 98          | 41,8       | 58,2        |
| RL0030              | Pemfigo  | 2070        | 42         | 57,9        |
| RN1660              | Sindrome del nevo epidermale                                 | 26          | 42,3       | 57,7        |
| RN1410              | Sindrome di cornelia de lange                                | 111         | 42,3       | 57,7        |
| RD0010              | Sindrome emolitico uremica                                   | 368         | 42,7       | 56,8        |
| RFG040              | Atassia spastica di Charlevoix-Saguenay                      | 14          | 42,9       | 57,1        |
| RFG070              | Miopatia congenita da disproporzione delle fibre muscolari   | 7           | 42,9       | 57,1        |
| RN0130              | Anomalia di Morning Glory                                    | 14          | 42,9       | 57,1        |
| RN0240              | Ermafroditismo vero  | 21          | 42,9       | 57,1        |
| RN0710              | Melas sindrome   | 618         | 43         | 57          |
| RN1190              | Sindrome unghia-rotula                                       | 51          | 43,1       | 56,9        |
| RF0020              | Sindrome di Kearns-Sayre                                     | 215         | 43,3       | 56,7        |
| RN1620              | Sindrome di Rubinstein-Taybi                                 | 90          | 43,3       | 56,7        |
| RDG020              | Deficit di proteina C  | 233         | 43,3       | 56,7        |
| RCG080              | Malattia di Fabry  | 410         | 43,4       | 56,6        |
| RFG040              | Atassia periodica  | 16          | 43,8       | 56          |
| RN0640              | Aplasia congenita della cute                                 | 16          | 43,8       | 56,3        |
| RG0050              | Sindrome di Churg-Strauss                                    | 936         | 43,9       | 56          |
| RNG040              | Disostosi maxillofaciale                                     | 68          | 44,1       | 55,9        |
| RN0110              | Aniridia   | 104         | 44,2       | 55,8        |
| RB0010              | Tumore di Wilms  | 491         | 44,4       | 55          |
| RFG040              | Atassia episodica  | 18          | 44,4       | 55,6        |
| RD0020              | Emoglobinuria parossistica notturna                          | 155         | 44,5       | 55,5        |
| RF0110              | Sclerosi laterale primaria                                   | 258         | 44,6       | 55,4        |
| RL0060              | Lichen sclerosus et atrophicus                               | 1971        | 44,7       | 55,3        |
| RCG140              | Mucopolisaccaridosi tipo 4 (Morquio)                         | 29          | 44,8       | 55,2        |
| RF0060              | Epilessia mioclonica progressiva                             | 174         | 44,8       | 55,2        |
| RN1450              | Displasia spondiloepifisaria congenita                       | 29          | 44,8       | 55,2        |
| RDG020              | Deficit di Fattore VII                                       | 98          | 44,9       | 55,1        |
| RN1570              | Neuroacantocitosi  | 20          | 45         | 55          |
| RN0020              | Microcefalia   | 421         | 45,1       | 54,9        |
| RF0270              | Sindrome di Cogan  | 73          | 45,2       | 54,8        |
| RN0770              | Sindrome di Sturge-Weber                                     | 170         | 45,3       | 54,7        |
| RB0040              | Sindrome di Gardner  | 11          | 45,5       | 54,5        |
| RCG070              | Ipobetalipoproteinemia familiare                             | 11          | 45,5       | 54,5        |
| RI0080              | Linfangectasia intestinale                                   | 44          | 45,5       | 54,5        |
| RN0290              | Camptodattilia familiare                                     | 11          | 45,5       | 54,5        |
| RN0740              | Sindrome di Ivemark  | 11          | 45,5       | 54,5        |
| RN1050              | Sindrome Rieger  | 11          | 45,5       | 54,5        |
| RP0010              | Embriofetopatia rubeolica                                    | 33          | 45,5       | 54,5        |
| RN0780              | Sindrome di Von Hippel-Lindau                                | 191         | 45,5       | 54,5        |
| RDG020              | Deficit di Fattore V   | 24          | 45,8       | 54,2        |
| RNG050              | Esostosi multipla  | 96          | 45,8       | 54,2        |
| RL0040              | Pemfigoide bolloso   | 2296        | 45,9       | 54,1        |
| RN0750              | Sclerosi tuberosa  | 1145        | 45,9       | 54,1        |
| RDG010              | Talassemie   | 2534        | 46         | 54          |
| RFG040              | Atassia di Friedreich  | 284         | 46,1       | 53,9        |
| RCG040              | Malattia delle urine a scioppo di acero                      | 26          | 46,2       | 53,8        |
| RNG040              | Malattia di Crouzon  | 52          | 46,2       | 53,8        |
| RC0210              | Malattia di Behçet   | 2307        | 46,3       | 53,5        |
| RG0100              | Teleangectasia emorragica ereditaria                         | 1231        | 46,5       | 53,5        |
| RC0060              | Sindrome di Werner   | 15          | 46,7       | 53,3        |
| RCG080              | Malattia di Niemann Pick                                     | 60          | 46,7       | 53,3        |
| RNG060              | Osteogenesi imperfetta                                       | 479         | 46,8       | 53,2        |

| Codice di esenzione | Patologia  | Record (n.) | Maschi (%) | Femmine (%) |
|---------------------|--|-------------|------------|-------------|
| RN1530              | Sindrome Leopard   | 47          | 46,8       | 53,2        |
| RN0950              | Sindrome di Kartagener   | 463         | 46,9       | 53,1        |
| RCG060              | Fructosemia  | 49          | 46,9       | 53,1        |
| RN0180              | Atresia o stenosi duodenale  | 83          | 47         | 53          |
| RN0120              | Coloboma congenito del disco ottico  | 187         | 47,1       | 52,9        |
| RN1200              | Sindrome di smith-lemli-opitz, tipo 1  | 34          | 47,1       | 52,9        |
| RN0820              | Sindrome di Beckwith-Wiedemann   | 333         | 47,1       | 52,9        |
| RDG010              | Anemia diseritropoietica congenita   | 36          | 47,2       | 52,8        |
| RN0540              | Cute marmorea teleangectasica congenita                                      | 36          | 47,2       | 52,8        |
| RN0600              | Ipercheratosi epidermolitica   | 36          | 47,2       | 52,8        |
| RG0070              | Granulomatosi di Wegener   | 938         | 47,2       | 52,8        |
| RN0850              | Charge associazione  | 165         | 47,3       | 52,7        |
| RDG010              | Deficit di Piruvato chinasi  | 19          | 47,4       | 52,6        |
| RN0050              | Lissencefalia  | 166         | 47,6       | 52,4        |
| RCG080              | Malattia di Gaucher  | 208         | 47,6       | 52,4        |
| RDG010              | Anemia di Fanconi  | 42          | 47,6       | 52,4        |
| RFG010              | Leucodistrofia metacromatica   | 23          | 47,8       | 52,2        |
| RN0990              | Sindrome di Moebius  | 73          | 47,9       | 52,1        |
| RC0190              | Angioedema ereditario  | 515         | 48         | 52          |
| RCG040              | Omocistinuria  | 106         | 48,1       | 51,9        |
| RD0030              | Porpora di Henoch-Schonlein ricorrente                                       | 644         | 48,3       | 51,7        |
| RCG160              | Immunodeficienza comune variabile  | 155         | 48,4       | 51,6        |
| RN0210              | Atresia biliare  | 336         | 48,5       | 51,2        |
| RF0080              | Corea di Huntington  | 1553        | 48,7       | 51,3        |
| RG0020              | Poliangiote microscopica   | 495         | 48,7       | 51,1        |
| RN1360              | Sindrome di Alport   | 525         | 48,8       | 51,2        |
| RFG040              | Atassia spinocerebellare autosomica dominante (SCA)                          | 209         | 48,8       | 51,2        |
| RN0720              | Merrf sindrome   | 92          | 48,9       | 51,1        |
| RF0170              | Sindrome di Steele-Richardson-Olszewski                                      | 371         | 49,1       | 50,9        |
| RN0220              | Malattia di Caroli   | 61          | 49,2       | 50,8        |
| RFG110              | Distrofia dei coni   | 124         | 49,2       | 50,8        |
| RN1220              | Sindrome di Stickler   | 85          | 49,4       | 50,6        |
| RN0170              | Atresia del digiuno  | 93          | 49,5       | 49,5        |
| RG0030              | Poliarterite nodosa  | 202         | 49,5       | 50,5        |
| RFG110              | Malattia di Stargardt  | 492         | 49,8       | 50,2        |
| RCG040              | Intolleranza alle proteine con lisinuria                                     | 4           | 50         | 50          |
| RCG040              | Metilmalonico acidemia con omocistinuria                                     | 16          | 50         | 50          |
| RCG050              | Citrullinemia  | 10          | 50         | 50          |
| RCG060              | Disordine congenito della glicosilazione                                     | 6           | 50         | 50          |
| RCG150              | Istiocitosi non a cellule di Langerhans                                      | 10          | 50         | 50          |
| RDG030              | Sindrome di Bernard Soulier  | 6           | 50         | 50          |
| RF0010              | Malattia di Alpers   | 16          | 50         | 50          |
| RF0250              | Emeralopia congenita   | 16          | 50         | 50          |
| RFG010              | CACH ( <i>Childhood Ataxia with Central nervous system Hypomyelination</i> ) | 12          | 50         | 50          |
| RFG010              | Leucoencefalopatia megaencefalica con cisti subcorticali                     | 8           | 50         | 50          |
| RFG040              | Atassia teleangectasica  | 48          | 50         | 50          |
| RFG040              | Degenerazione spinocerebellare di Holmes                                     | 18          | 50         | 50          |
| RFG050              | Malattia di Werdnig-Hoffman  | 20          | 50         | 50          |
| RFG060              | Malattia di Refsum   | 4           | 50         | 50          |
| RFG060              | Neuropatia sensoriale ereditaria   | 12          | 50         | 50          |
| RFG080              | Distrofia di Erb   | 46          | 50         | 50          |
| RFG090              | Distrofia miotonica tipo 2 (miopatia miotonica prossimale)                   | 26          | 50         | 50          |
| RFG090              | Malattia di Thomsen  | 68          | 50         | 50          |
| RFG130              | Degenerazione marginale  | 6           | 50         | 50          |
| RN0140              | Persistenza della membrana pupillare   | 6           | 50         | 50          |
| RN0260              | Focomelia  | 46          | 50         | 50          |
| RN0270              | Deformità di Sprengel  | 6           | 50         | 50          |
| RN0670              | Malattia del Cri Du Chat   | 60          | 50         | 50          |
| RN0970              | Sindrome di Marshall   | 4           | 50         | 50          |
| RN1710              | Sindrome di Tay  | 6           | 50         | 50          |
| RN1750              | Sindrome di Weill-Marchesani   | 4           | 50         | 50          |
| RNG040              | Sindrome C   | 6           | 50         | 50          |

| Codice di esenzione | Patologia  | Record (n.) | Maschi (%) | Femmine (%) |
|---------------------|--|-------------|------------|-------------|
| RP0070              | Fibrosi epatica congenita  | 52          | 50         | 50          |
| RB0020              | Retinoblastoma   | 675         | 50,1       | 49,9        |
| RFG060              | Malattia di Charcot Marie Tooth  | 706         | 50,3       | 49,7        |
| RDG010              | Anemia a cellule falciformi  | 573         | 50,4       | 49,2        |
| RI0010              | Acalasia   | 1941        | 50,5       | 49,4        |
| RN1270              | Sindrome di Williams   | 490         | 50,6       | 49,4        |
| RNG050              | Acondroplasia  | 124         | 50,8       | 49,2        |
| RCG150              | Istiocitosi X  | 291         | 50,9       | 48,8        |
| RC0200              | Carenza congenita di alfa1 antitripsina  | 393         | 50,9       | 49,1        |
| RFG110              | Retinite pigmentosa  | 1633        | 51,1       | 48,9        |
| RN0910              | Sindrome di Goldenhar  | 260         | 51,2       | 48,8        |
| RCG040              | Cistinosi  | 43          | 51,2       | 48,8        |
| RCG070              | Xantomatosi cerebrotendinea  | 68          | 51,5       | 48,5        |
| RDG010              | Anemia di Blackfan-Diamond   | 66          | 51,5       | 48,5        |
| RCG160              | Sindrome di George   | 427         | 51,5       | 48,5        |
| RCG070              | Alt. Congenite del metabolismo delle lipoproteine escluso....                      | 430         | 51,6       | 48,4        |
| RN0040              | Sindrome di Joubert  | 120         | 51,7       | 48,3        |
| RN0570              | Epidermolisi bollosa   | 358         | 51,7       | 48,3        |
| RF0230              | Ciclite eterocromica di Fuchs  | 267         | 51,7       | 47,9        |
| RN1310              | Sindrome di Prader-Willi   | 591         | 51,9       | 47,9        |
| RCG040              | Iperfenilalaninemia  | 673         | 52         | 48          |
| RCG070              | Ipercolesterolemia familiare omozigote tipo IIA                                    | 48          | 52,1       | 47,9        |
| RCG060              | Disturbi del metabolismo e del trasporto. dei carboidrati escluso: diabete mellito | 679         | 52,1       | 47,9        |
| RCG070              | Disturbi del metabolismo intermedio degli acidi grassi e dei mitocondri            | 117         | 52,1       | 47,9        |
| RL0020              | Dermatite erpetiforme  | 379         | 52,2       | 47,8        |
| RCG060              | Glicogenosi  | 376         | 52,4       | 47,3        |
| RN1350              | Sindrome di alagille   | 101         | 52,5       | 47,5        |
| RFG110              | Sindrome di Usher  | 40          | 52,5       | 47,5        |
| RCG070              | Deficit di beta ossidazione  | 19          | 52,6       | 47,4        |
| RNG030              | Sindrome di Apert  | 19          | 52,6       | 47,4        |
| RDG010              | Sferocitosi ereditaria   | 712         | 52,7       | 47,3        |
| RFG110              | Distrofia vitelliforme di Best   | 146         | 52,7       | 47,3        |
| RN0320              | Gastroschisi   | 72          | 52,8       | 45,8        |
| RN0090              | Anomalia di Axenfeld- Rieger   | 34          | 52,9       | 47,1        |
| RN1760              | Sindrome di Zellweger  | 17          | 52,9       | 47,1        |
| RNG070              | Sindrome di Netherton  | 17          | 52,9       | 47,1        |
| RN1210              | Sindrome di Smith-Magenis  | 66          | 53         | 47          |
| RN0760              | Sindrome di Peutz-Jeghers  | 81          | 53,1       | 46,9        |
| RB0050              | Poliposi familiare   | 828         | 53,3       | 46,7        |
| RCG010              | Sindrome di Conn   | 30          | 53,3       | 46,7        |
| RCG110              | Protoporfiria eritropoietica   | 30          | 53,3       | 46,7        |
| RN0520              | Xeroderma pigmentoso   | 30          | 53,3       | 46,7        |
| RN1240              | Sindrome di Townes-Brocks  | 15          | 53,3       | 46,7        |
| RN1300              | Sindrome di Angelman   | 271         | 53,5       | 46,5        |
| RN1490              | Sindrome di Isaacs   | 28          | 53,6       | 46,4        |
| RF0150              | Narcolessia  | 610         | 53,6       | 46,4        |
| RN0560              | Discheratosi congenita   | 13          | 53,8       | 46,2        |
| RN0860              | Sindrome di de Morsier   | 76          | 53,9       | 44,7        |
| RF0030              | Malattia di Leigh  | 185         | 54,1       | 45,9        |
| RN1320              | Sindrome di Marfan   | 1524        | 54,5       | 45,5        |
| RCG040              | Metilmalonico acidemia   | 11          | 54,5       | 45,5        |
| RFG140              | Distrofia di Cogan   | 11          | 54,5       | 45,5        |
| RN1730              | Sindrome di Wagr   | 11          | 54,5       | 45,5        |
| RFG090              | Malattia di Steinert   | 526         | 54,6       | 45,2        |
| RN1080              | Sindrome di Russell-Silver   | 130         | 54,6       | 45,4        |
| RF0140              | Sindrome di West   | 627         | 54,7       | 45,3        |
| RCG040              | Albinismo  | 148         | 54,7       | 45,3        |
| RC0180              | Sindrome di Crigler-Najjar   | 51          | 54,9       | 45,1        |
| RFG010              | Sindrome di Aicardi-Goutieres  | 20          | 55         | 45          |
| RFG080              | Distrofia di Landouzy-Dejerine   | 293         | 55,3       | 44,7        |

| Codice di esenzione | Patologia                                       | Record (n.) | Maschi (%) | Femmine (%) |
|---------------------|---|-------------|------------|-------------|
| RN0660              | Sindrome di Down                                | 3213        | 55,3       | 44,7        |
| RCG060              | Galattosemia                                    | 65          | 55,4       | 44,6        |
| RF0100              | Sclerosi laterale amiotrofica                   | 8184        | 55,5       | 44,5        |
| RCG160              | Sindrome iper-IgE                               | 9           | 55,6       | 44,4        |
| RFG040              | Sindrome atassia-aprassia oculomotoria          | 9           | 55,6       | 44,4        |
| RFG070              | Miopia centronucleare                           | 27          | 55,6       | 40,7        |
| RFG070              | Miopia desmin storage                           | 9           | 55,6       | 44,4        |
| RN0470              | Sindrome oto-palato-digitale                    | 9           | 55,6       | 44,4        |
| RNG040              | Sindrome di Hallerman-Streiff                   | 9           | 55,6       | 44,4        |
| RNG060              | Sindrome di Ellis-Van Creveld                   | 9           | 55,6       | 44,4        |
| RFG040              | Paraplegia spastica ereditaria                  | 475         | 55,6       | 44,4        |
| RFG110              | Amaurosi congenita di Leber                     | 122         | 55,7       | 44,3        |
| RCG040              | Cistinuria                                      | 77          | 55,8       | 44,2        |
| RN0100              | Anomalia di Peter                               | 25          | 56         | 44          |
| RN0890              | Sindrome di Freeman-Sheldon                     | 16          | 56,3       | 43,8        |
| RN0930              | Sindrome di Holt-Oram                           | 32          | 56,3       | 43,8        |
| RCG040              | Acidemie organiche e acidosi lattiche primitive | 197         | 56,3       | 43,7        |
| RC0150              | Malattia di Wilson                              | 607         | 56,7       | 43,3        |
| RFG060              | Neuropatia tomaculare                           | 144         | 56,9       | 43,1        |
| RDG020              | Afibrinogenemia                                 | 7           | 57,1       | 42,9        |
| RFG010              | Malattia di canavan                             | 7           | 57,1       | 42,9        |
| RFG140              | Distrofia corneale superficiale                 | 7           | 57,1       | 42,9        |
| RN1740              | Sindrome di Walker-Warburg                      | 7           | 57,1       | 42,9        |
| RP0040              | Sindrome alcolica fetale                        | 87          | 57,5       | 42,5        |
| RF0130              | Sindrome di Lennox-Gastaut                      | 422         | 57,8       | 42,2        |
| RG0010              | Endocardite reumatica                           | 600         | 57,8       | 42,2        |
| RCG040              | Alcaptonuria                                    | 38          | 57,9       | 42,1        |
| RN0390              | Greig sindrome di, cefalopolisindattilia        | 19          | 57,9       | 42,1        |
| RN1010              | Sindrome di Noonan                              | 714         | 58,1       | 41,9        |
| RN1140              | Sindrome branchio-oto-renale                    | 43          | 58,1       | 41,9        |
| RN0880              | Sindrome EEC                                    | 164         | 58,5       | 41,5        |
| RN0190              | Ano imperforato                                 | 519         | 58,6       | 41          |
| RC0010              | Deficienza di ACTH                              | 138         | 58,7       | 41,3        |
| RFG050              | Malattia di Kugelberg-Welander                  | 34          | 58,8       | 41,2        |
| RF0190              | Sindrome di Eaton-Lambert                       | 56          | 58,9       | 41,1        |
| RN0430              | Sindrome di Poland                              | 475         | 58,9       | 41,1        |
| RFG040              | Atassia spinocerebellare sporadica idiopatica   | 44          | 59,1       | 40,9        |
| RFG080              | Distrofia muscolare oculo-gastro-intestinale    | 52          | 59,6       | 40,4        |
| RN1250              | Vacterl associazione                            | 102         | 59,8       | 40,2        |
| RN1650              | Sindrome del nevo displastico                   | 219         | 59,8       | 40,2        |
| RI0050              | Colangite primitiva sclerosante                 | 502         | 60         | 39,8        |
| RC0070              | Deficienza congenita di zinco                   | 5           | 60         | 40          |
| RCG070              | Deficit di carnitin-palmitoil-transferasi       | 10          | 60         | 40          |
| RCG070              | Deficit di lecitina-colesterolo-aciltransferasi | 5           | 60         | 40          |
| RCG080              | Malattia da accumulo di esteri del colesterolo  | 5           | 60         | 40          |
| RCG140              | Mucopolisaccaridosi tipo 6                      | 5           | 60         | 40          |
| RDG020              | Deficit di Fattore XIII                         | 5           | 60         | 40          |
| RF0050              | Atrofia dentato rubropallidolusiana             | 5           | 60         | 40          |
| RF0210              | Malattia di eales                               | 20          | 60         | 40          |
| RI0070              | Malattia da inclusione dei microvilli           | 10          | 60         | 40          |
| RM0050              | Fascite diffusa                                 | 10          | 60         | 40          |
| RN0530              | Cheratosi follicolare acuminata                 | 10          | 60         | 40          |
| RN0160              | Atresia esofagea e/o fistola tracheoesofagea    | 326         | 60,1       | 39,9        |
| RN0940              | Sindrome della maschera kabuki                  | 152         | 60,5       | 38,8        |
| RN0030              | Agenesia cerebellare                            | 28          | 60,7       | 39,3        |
| RCG010              | Sindrome di Bartter                             | 74          | 60,8       | 39,2        |
| RI0030              | Gastroenterite eosinofila                       | 187         | 61         | 39          |
| RCG070              | Malattia di Tangier                             | 13          | 61,5       | 38,5        |
| RFG050              | SMA tipo 2                                      | 13          | 61,5       | 38,5        |
| RN1380              | Sindrome di Bardet-Biedl                        | 65          | 61,5       | 38,5        |
| RG0060              | Sindrome di Goodpasture                         | 29          | 62,1       | 37,9        |
| RF0070              | Mioclono essenziale ereditario                  | 16          | 62,5       | 37,5        |

| Codice di esenzione | Patologia  | Record (n.) | Maschi (%) | Femmine (%) |
|---------------------|--|-------------|------------|-------------|
| RN0870              | Sindrome di Dubowitz                                 | 16          | 62,5       | 37,5        |
| RF0300              | Atrofia ottica di Leber                              | 427         | 62,8       | 37,2        |
| RG0040              | Sindrome di Kawasaki                                 | 1088        | 62,9       | 37,1        |
| RP0050              | Apnea infantile                                      | 166         | 63,3       | 36,7        |
| RFG010              | Malattia di Alexander                                | 11          | 63,6       | 36,4        |
| RF0280              | Cheratocono  | 11022       | 64,2       | 35,8        |
| RCG050              | Deficit di arginino-succinato-sintetasi (ASS)        | 14          | 64,3       | 35,7        |
| RN0280              | Acrodisostosi  | 14          | 64,3       | 35,7        |
| RFG010              | Malattia di Pelizaeus-Merzbacher                     | 17          | 64,7       | 35,3        |
| RN0410              | Sindrome di Jarcho-Levin                             | 17          | 64,7       | 35,3        |
| RN1590              | Sindrome di Pallister-Killian                        | 26          | 65,4       | 34,6        |
| RN1040              | Sindrome di Pfeiffer                                 | 32          | 65,6       | 34,4        |
| RCG040              | Tirosinemia  | 12          | 66,7       | 33,3        |
| RDG020              | Deficit di Fattore X                                 | 9           | 66,7       | 33,3        |
| RFG010              | Malattia di Krabbe                                   | 24          | 66,7       | 33,3        |
| RNG060              | Malattia di Fairbank                                 | 6           | 66,7       | 33,3        |
| RJ0020              | Fibrosi retroperitoneale                             | 343         | 67,3       | 32,4        |
| RCG070              | Ipobetalipoproteinemia                               | 37          | 67,6       | 32,4        |
| RF0180              | Polineuropatia cronica infiammatoria demielinizzante | 1749        | 68,3       | 31,7        |
| RFG090              | Miotonia congenita tipo 2 (malattia di Becker)       | 10          | 70         | 30          |
| RFG110              | Distrofia vitreo retinica                            | 30          | 70         | 30          |
| RP0060              | Kernittero   | 10          | 70         | 30          |
| RDG010              | Favismo  | 636         | 70,1       | 29,9        |
| RN1520              | Sindrome di Landau-Kleffner                          | 27          | 70,4       | 29,6        |
| RN1100              | Sindrome di Seckel                                   | 17          | 70,6       | 29,4        |
| RF0200              | Vitreoretinopatia essudativa familiare               | 127         | 70,9       | 28,3        |
| RA0010              | Malattia di Hansen                                   | 21          | 71,4       | 28,6        |
| RCG060              | Mannosidosi  | 7           | 71,4       | 28,6        |
| RCG070              | Deficit familiare di lipasi lipoproteica             | 14          | 71,4       | 28,6        |
| RFG080              | Distrofia muscolare congenita                        | 14          | 71,4       | 28,6        |
| RN1170              | Sindrome proteo                                      | 21          | 71,4       | 28,6        |
| RN1430              | Sindrome di Denys-Drash                              | 7           | 71,4       | 28,6        |
| RNG060              | Displasia craniometafisaria                          | 14          | 71,4       | 28,6        |
| RNG040              | Craniosinostosi primaria                             | 447         | 72,7       | 27,1        |
| RDG010              | Deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi           | 132         | 72,7       | 27,3        |
| RN0400              | Sindrome di Jackson-Weiss                            | 15          | 73,3       | 26,7        |
| RN0200              | Malattia di Hirschsprung                             | 323         | 74         | 26          |
| RA0020              | Malattia di Whipple                                  | 62          | 74,2       | 25,8        |
| RCG040              | Aciduria glutarica                                   | 4           | 75         | 25          |
| RCG050              | Deficit di Arginasi (ARG)                            | 4           | 75         | 25          |
| RFG040              | Atassia congenita                                    | 4           | 75         | 25          |
| RFG050              | SMA tipo 4   | 4           | 75         | 25          |
| RN0800              | Sindrome di Antley-Bixler                            | 4           | 75         | 25          |
| RN1610              | Poems sindrome                                       | 32          | 75         | 25          |
| RCG100              | Emocromatosi ereditaria                              | 1405        | 75,9       | 24,1        |
| RN1330              | Sindrome da X fragile                                | 479         | 76         | 24          |
| RCG100              | Sindrome iperferritinemia-cataratta                  | 13          | 76,9       | 23,1        |
| RDG030              | Tromboastenia  | 13          | 76,9       | 23,1        |
| RCG070              | Ipertrigliceridemia familiare                        | 35          | 77,1       | 22,9        |
| RF0120              | Adrenoleucodistrofia                                 | 189         | 77,2       | 22,8        |
| RN1400              | Sindrome di cockayne                                 | 9           | 77,8       | 22,2        |
| RCG160              | Agammaglobulinemia                                   | 111         | 78,4       | 21,6        |
| RFG050              | Amiotrofia monomelica (malattia di Hirayama)         | 5           | 80         | 20          |
| RFG070              | Miopia miofibrillare (desmin storage)                | 5           | 80         | 20          |
| RN0490              | Sindrome di Weaver                                   | 10          | 80         | 20          |
| RFG080              | Distrofia di Becker                                  | 221         | 81,4       | 18,6        |
| RD0050              | Malattia granulomatosa cronica                       | 87          | 81,6       | 18,4        |
| RN1070              | Sindrome di Robinow                                  | 6           | 83,3       | 16,7        |
| RQ0010              | Sindrome di Gerstmann                                | 6           | 83,3       | 16,7        |
| RC0020              | Sindrome di Kallmann                                 | 509         | 83,7       | 16,3        |
| RCG100              | Emocromatosi ereditaria non determinata              | 13          | 84,6       | 15,4        |
| RCG110              | Porfiria cutanea tarda                               | 53          | 84,9       | 15,1        |

| Codice di esenzione | Patologia                                      | Record (n.) | Maschi (%) | Femmine (%) |
|---------------------|--|-------------|------------|-------------|
| RN1020              | Sindrome di Opitz                              | 20          | 85         | 15          |
| RN1120              | Sindrome di Simpson-Golabi-Behmel              | 7           | 85,7       | 14,3        |
| RN1640              | Sindrome cerebro-oculo-facio-scheletrica       | 7           | 85,7       | 14,3        |
| RN0620              | Pachidermoperiostosi                           | 15          | 86,7       | 13,3        |
| RFG050              | Malattia di Kennedy                            | 51          | 88,2       | 11,8        |
| RCG060              | Glicogenosi per deficit di fosforilasi chinasi | 9           | 88,9       | 11,1        |
| RDG020              | Emofilia B                                     | 271         | 88,9       | 11,1        |
| RJ0010              | Diabete insipido nefrogenico                   | 66          | 89,4       | 10,6        |
| RN0790              | Sindrome di Aarskog                            | 38          | 92,1       | 7,9         |
| RDG020              | Emofilia A                                     | 1577        | 93,2       | 6,8         |
| RFG080              | Distrofia di Duchenne                          | 258         | 95         | 5           |
| RNG070              | Ittiosi x-linked                               | 65          | 96,9       | 3,1         |
| RN0690              | Sindrome di Klinefelter                        | 2071        | 99,7       | 0,3         |
| RCG040              | Sindrome di Lowe                               | 5           | 100        | 0           |
| RCG070              | Ipoalfalipoproteinemia familiare               | 4           | 100        | 0           |
| RCG120              | Malattia di Lesch-Nyhan                        | 12          | 100        | 0           |
| RCG140              | Mucopolisaccaridosi tipo 2 (Hunter)            | 27          | 100        | 0           |
| RDG020              | Deficit di Fattore XII                         | 4           | 100        | 0           |
| RN1000              | Sindrome di Nager                              | 4           | 100        | 0           |
| RN1580              | Malattia di Norrie                             | 5           | 100        | 0           |

**Nota:** il numero di record viene indicato per ciascuna patologia al fine di permettere una migliore valutazione dei dati statistici presentati; esso non può essere utilizzato come frequenza osservata della patologia o dei codici di esenzione. Per le patologie in cui la somma delle percentuali non raggiunge 100, la differenza è dovuta a record privi del dato.

Tabella D6. Prevalenza alla nascita di patologie rare in Italia nel biennio 2012-2013

(Fonte: subset 1; Regioni di invio dei dati: Regioni DC e Regioni DD; Selezione dei record: Record di patologie con età mediana di esordio inferiore a 31 giorni, con data di nascita nel biennio 2012-2013 e con data di prima diagnosi o di certificazione entro il primo anno di età. Record totali: 1.181 (Regioni DC); 1.459 (Regioni DD))

| Codice esenzione | Patologie o Gruppi di patologie              | Occorrenze con data di certificazione                     |                            |              |  | Occorrenze con data di diagnosi                     |   |                            |              | P    |  |   |      |
|------------------|--|---|----------------------------|--------------|--|---|---|----------------------------|--------------|------|--|---|------|
|                  |  | Prevalenza media annuale alla nascita (100 000 nati vivi) | Popolazione di riferimento | Regioni (n.) | Mediana delle prevalenze medie annuali regionali | Intervallo delle prevalenze medie annuali regionali | Prevalenza media annuale alla nascita (100 000 nati vivi) | Popolazione di riferimento | Regioni (n.) |      | Mediana delle prevalenze medie annuali regionali | Intervallo delle prevalenze medie annuali regionali |      |
| RC0050           | Leprecaunismo                                |   |                            |              |  |   | 0,10  | 510,014                    |              |      |  |   |      |
| RC0180           | Sindrome di Crigler-Najjar                   |   |                            |              |  |   | 0,59  | 510,014                    |              |      |  |   |      |
| RI0070           | Malattia da inclusione dei microvilli        |   |                            |              |  |   | 0,10  | 510,014                    |              |      |  |   |      |
| RN0020           | Microcefalia                                 | 1,31  | 38,124                     | 1            | 1,31   | 1,3-1,3   | 1,48  | 67,485                     | 2            | 1,98 | 1-3  |   |      |
| RN0040           | Sindrome di Joubert                          | 1,17  | 42,897                     | 1            | 1,17   | 1,2-1,2   | 1,17  | 42,688                     | 1            | 1,17 | 1,2-1,2  |   |      |
| RN0050           | Lissencefalia                                | 1,32  | 113,585                    | 3            | 1,31   | 1,2-1,5   | 1,97  | 202,579                    | 5            | 1,17 | 1-35,8   | 0,18  |      |
| RN0060           | Oloprosencefalia                             | 1,17  | 42,688                     | 1            | 1,17   | 1,2-1,2   | 1,94  | 77,446                     | 3            | 1,67 | 1,4-4,3  |   |      |
| RN0090           | Anomalia di Axenfeld-Rieger                  |   |                            |              |  |   | 0,10  | 510,014                    |              |      |  |   |      |
| RN0100           | Anomalia di Peter                            | 0,10  | 510,014                    |              |  |   |   |                            |              |      |  |   |      |
| RN0110           | Aniridia                                     | 1,65  | 90,708                     | 2            | 1,79   | 1-2,6   | 1,07  | 93,416                     | 2            | 1,08 | 1-1,2  | 0,28  |      |
| RN0120           | Coloboma congenito del disco ottico          | 3,09  | 48,604                     | 3            | 9,35   | 1,3-9,7   | 4,01  | 12,467                     | 1            | 4,01 | 4-4  |   |      |
| RN0140           | Persistenza della membrana pupillare         | 0,10  | 510,014                    |              |  |   |   |                            |              |      |  |   |      |
| RN0160           | Atresia esofagea e/o fistola tracheoesofagea | 5,23  | 229,305                    | 7            | 4,52   | 1-1,6   |   | 9,56                       | 230,077      | 8    | 15,49  | 3,4-46,2  | 0,03 |
| RN0170           | Atresia del digiuno                          | 3,65  | 95,909                     | 4            | 4,20   | 1,2-13,6  | 2,67  | 187,209                    | 4            | 4,50 | 0,6-8,4  | 0,36  |      |
| RN0180           | Atresia o stenosi duodenale                  | 2,71  | 92,087                     | 3            | 2,62   | 2,3-4,5   | 4,01  | 174,742                    | 3            | 2,27 | 1-12,6   | 0,31  |      |
| RN0190           | Ano imperforato                              | 12,71   | 161,270                    | 8            | 10,20  | 3-27,1  | 5,26  | 227,983                    | 7            | 8,02 | 1-46,2   | 0,47  |      |
| RN0200           | Malattia di Hirschsprung                     | 8,98  | 139,165                    | 6            | 9,18   | 4,6-29,2  | 5,15  | 116,447                    | 3            | 4,93 | 1,7-8,4  | 0,05  |      |
| RN0210           | Atresia biliare                              | 7,34  | 20,448                     | 2            | 7,18   | 5,3-9   | 3,70  | 283,967                    | 8            | 3,32 | 1,4-11,9   | 0,21  |      |
| RN0320           | Gastroschisi                                 | 2,71  | 92,087                     | 3            | 2,62   | 1,2-9   | 1,86  | 80,644                     | 2            | 2,16 | 1-3,3  | 0,25  |      |
| RN0340           | Sindrome di Adams-Oliver                     | 1,17  | 42,897                     | 1            | 1,17   | 1,2-1,2   | 0,99  | 50,728                     | 1            | 0,99 | 1-1  |   |      |
| RN0380           | Sindrome di Filippi                          |   |                            |              |  |   | 0,10  | 510,014                    |              |      |  |   |      |
| RN0390           | Sindrome da cefalopodisindattilia di Greig   |   |                            |              |  |   | 0,20  | 510,014                    |              |      |  |   |      |
| RN0400           | Sindrome di Jackson-Weiss                    |   |                            |              |  |   | 0,10  | 510,014                    |              |      |  |   |      |
| RN0410           | Sindrome di Jarcho-Levin                     | 0,10  | 510,014                    |              |  |   |   |                            |              |      |  |   |      |
| RN0430           | Sindrome di Poland                           | 1,37  | 182,742                    | 4            | 1,33   | 1-5,3   | 1,43  | 140,089                    | 4            | 1,42 | 1-3  | 0,33  |      |
| RN0470           | Sindrome oto-palato-digitale                 |   |                            |              |  |   | 0,10  | 510,014                    |              |      |  |   |      |
| RN0510           | Incontinentia pigmenti                       | 3,93  | 38,124                     | 1            | 3,93   | 3,9-3,9   | 1,57  | 159,135                    | 4            | 1,42 | 1-2,8  |   |      |

**Tabella D7. Incidenza di patologie rare nella popolazione italiana nel triennio 2012-2014**  
 (Fonte: subset 1; Regioni di invio dei dati: Regioni DC e Regioni DD; Selezione dei record: Record di patologie con età mediana di esordio inferiore a 31 giorni, con data di nascita nel biennio 2012-2013 e con data di prima diagnosi o di certificazione entro il primo anno di età. Record totali: 1.181 (Regioni DC); 1.459 (Regioni DD))

| Codice esenzione | Patologie o Gruppi di patologie                 | Occorrenze con data di certificazione |                                      |              |         |  |                                | Occorrenze con data di diagnosi      |              |         |  |      |  |
|------------------|---|---------------------------------------|--------------------------------------|--------------|---------|--|--------------------------------|--------------------------------------|--------------|---------|--|------|--|
|                  |   | Incidenza media annuale (/106)        | Popolazione di riferimento (milioni) | Regioni (n.) | Mediana | Intervallo delle incidenze medie annuali regionali | Incidenza media annuale (/106) | Popolazione di riferimento (milioni) | Regioni (n.) | Mediana | Intervallo delle incidenze medie annuali regionali | P    |  |
| RA0010           | Malattia di Hansen                              | 0,03                                  | 60,421                               |              |         |  | 0,23                           | 4,412                                | 1            | 0,23    | 0,2-0,2  |      |  |
| RA0020           | Malattia di Whipple                             |                                       |                                      |              |         |  |                                |                                      |              |         |  |      |  |
| RA0030           | Malattia di Lyme                                | 1,85                                  | 6,138                                | 2            | 4,31    | 0,2-8,4  | 0,46                           | 5,773                                | 1            | 0,46    | 0,5-0,5  |      |  |
| RB0010           | Tumore di Wilms                                 | 1,26                                  | 12,386                               | 4            | 1,60    | 1-3,2  | 0,98                           | 9,505                                | 2            | 0,99    | 1-1  | 0,09 |  |
| RB0020           | Retinoblastoma                                  |                                       |                                      |              |         |  | 0,96                           | 32,578                               | 7            | 0,68    | 0,5-7  |      |  |
| RB0040           | Sindrome di Gardner                             |                                       |                                      |              |         |  |                                |                                      |              |         |  |      |  |
| RB0050           | Poliposi familiare                              | 2,72                                  | 33,069                               | 9            | 3,26    | 0,2-8,7  | 1,01                           | 13,568                               | 6            | 1,50    | 0,4-1,6  | 0,01 |  |
| RB0060           | Linfangioleiomiatosi                            | 0,36                                  | 6,492                                | 2            | 0,45    | 0,3-0,6  | 0,62                           | 9,693                                | 3            | 0,53    | 0,4-1,5  | 0,22 |  |
| RC0010           | Deficienza di ACTH                              | 0,48                                  | 20,140                               | 5            | 0,40    | 0,2-1,1  |                                |                                      |              |         |  |      |  |
| RC0020           | Sindrome di Kallmann                            | 2,07                                  | 12,100                               | 5            | 1,86    | 1,1-3,2  | 0,74                           | 11,665                               | 4            | 0,58    | 0,4-1,1  | 0,01 |  |
| RC0040           | Pubertà precoce idiopatica                      | 11,79                                 | 22,315                               | 8            | 11,44   | 5,7-23,1   | 5,59                           | 22,499                               | 7            | 5,78    | 3,2-22,3   | 0,09 |  |
| RC0060           | Sindrome di Werner                              |                                       |                                      |              |         |  |                                |                                      |              |         |  |      |  |
| RC0080           | Lipodistrofia totale                            | 0,30                                  | 4,425                                | 1            | 0,30    | 0,3-0,3  | 0,33                           | 5,062                                | 1            | 0,33    | 0,3-0,3  |      |  |
| RC0090           | Malattia di Dercum                              | 0,23                                  | 4,425                                | 1            | 0,23    | 0,2-0,2  | 0,23                           | 4,412                                | 1            | 0,23    | 0,2-0,2  |      |  |
| RC0100           | Malattia di Farber                              |                                       |                                      |              |         |  |                                |                                      |              |         |  |      |  |
| RC0110           | Crioglobulinemia mista                          | 2,44                                  | 14,640                               | 4            | 1,72    | 1,4-11,4   | 2,15                           | 25,390                               | 5            | 1,92    | 0,6-3,7  | 0,24 |  |
| RC0120           | Aceruloplasminemia congenita                    |                                       |                                      |              |         |  | 0,01                           | 60,421                               |              |         |  |      |  |
| RC0150           | Malattia di Wilson                              | 1,13                                  | 16,751                               | 4            | 0,76    | 0,6-1,9  | 0,53                           | 9,474                                | 2            | 0,53    | 0,5-0,6  | 0,11 |  |
| RC0160           | Ipofosfatasia                                   |                                       |                                      |              |         |  |                                |                                      |              |         |  |      |  |
| RC0170           | Rachitismo ipofosfatemico vitamina D-resistente | 0,45                                  | 4,425                                | 1            | 0,45    | 0,5-0,5  | 0,45                           | 8,144                                | 2            | 0,46    | 0,4-0,5  |      |  |
| RC0190           | Angioedema ereditario                           | 2,20                                  | 11,661                               | 5            | 1,73    | 1,5-5,2  | 0,60                           | 4,412                                | 1            | 0,61    | 0,6-0,6  |      |  |
| RC0200           | Carenza congenita di alfa-1-antitripsina        | 1,95                                  | 9,938                                | 4            | 2,02    | 0,7-17,6   | 0,38                           | 4,412                                | 1            | 0,38    | 0,4-0,4  |      |  |
| RC0210           | Malattia di Behçet                              | 7,14                                  | 10,650                               | 4            | 10,01   | 5,8-14,1   | 4,16                           | 4,412                                | 1            | 4,16    | 4,2-4,2  |      |  |
| RD0010           | Sindrome emolitico-uremica                      | 0,74                                  | 10,746                               | 2            | 0,77    | 0,5-1  | 0,74                           | 23,841                               | 4            | 0,67    | 0,3-1,4  | 0,50 |  |
| RD0020           | Emoglobinuria parossistica notturna             | 0,47                                  | 8,502                                | 2            | 0,47    | 0,4-0,5  | 0,33                           | 20,109                               | 3            | 0,38    | 0,2-0,5  | 0,17 |  |
| RD0030           | Porpora di Henoch-Schonlein ricorrente          | 1,40                                  | 11,456                               | 4            | 1,60    | 1-2,2  | 2,46                           | 18,123                               | 5            | 1,00    | 0,7-5,6  | 0,38 |  |
| RD0040           | Neuropenia ciclica                              | 0,57                                  | 4,077                                | 1            | 0,57    | 0,6-0,6  |                                |                                      |              |         |  |      |  |

| Codice esenzione | Patologie o Gruppi di patologie                     | Occorrenze con data di certificazione |                                      |              |         |  | Occorrenze con data di diagnosi |                                      |              |         |  | P    |
|------------------|---|---------------------------------------|--------------------------------------|--------------|---------|--|---------------------------------|--------------------------------------|--------------|---------|--|------|
|                  |   | Incidenza media annuale (/106)        | Popolazione di riferimento (milioni) | Regioni (n.) | Mediana | Intervallo delle incidenze medie annuali regionali | Incidenza media annuale (/106)  | Popolazione di riferimento (milioni) | Regioni (n.) | Mediana | Intervallo delle incidenze medie annuali regionali |      |
| RD0050           | Malattia granulomatosa cronica                      | 0,71                                  | 10,803                               | 3            | 0,57    | 0,5-3  |                                 |                                      |              |         |  |      |
| RF0010           | Malattia di Alpers                                  | 0,23                                  | 4,425                                | 1            | 0,22    | 0,2-0,2  |                                 |                                      |              |         |  |      |
| RF0020           | Sindrome di Kearns-Sayre                            | 0,68                                  | 4,425                                | 1            | 0,68    | 0,7-0,7  |                                 |                                      |              |         |  |      |
| RF0030           | Malattia di Leigh                                   | 0,43                                  | 9,337                                | 2            | 0,44    | 0,2-0,7  | 0,44                            | 9,924                                | 1            | 0,44    | 0,4-0,4  |      |
| RF0040           | Sindrome di Rett                                    |                                       |                                      |              |         |  | 0,30                            | 4,412                                | 1            | 0,30    | 0,3-0,3  |      |
| RF0050           | Atrofia dentato rubropallidoluysiana                |                                       |                                      |              |         |  | 0,01                            | 60,421                               |              |         |  |      |
| RF0060           | Epilessia mioclonica progressiva                    | 0,60                                  | 6,642                                | 2            | 0,97    | 0,3-1,7  | 0,38                            | 4,412                                | 1            | 0,38    | 0,4-0,4  |      |
| RF0070           | Micidone essenziale ereditario                      |                                       |                                      |              |         |  | 0,23                            | 4,412                                | 1            | 0,23    | 0,2-0,2  |      |
| RF0080           | Corea di Huntington                                 | 6,58                                  | 21,423                               | 7            | 5,18    | 2,4-10,8   | 1,59                            | 22,599                               | 6            | 1,28    | 0,6-2,6  | 0,00 |
| RF0090           | Distonia di torsione idiopatica                     | 1,92                                  | 12,143                               | 4            | 1,51    | 0,8-2,4  | 1,56                            | 29,703                               | 7            | 1,21    | 0,4-4,8  | 0,45 |
| RF0100           | Sclerosi laterale amiotrofica                       | 24,01                                 | 23,003                               | 8            | 25,95   | 13,7-43,3  | 16,10                           | 33,563                               | 9            | 15,05   | 6,8-23,7   | 0,01 |
| RF0110           | Sclerosi laterale primaria                          | 0,51                                  | 6,492                                | 2            | 0,63    | 0,4-0,8  | 0,68                            | 27,138                               | 6            | 0,62    | 0,4-1,3  | 0,35 |
| RF0120           | Adrenoleucodistrofia                                | 0,27                                  | 4,912                                | 1            | 0,27    | 0,3-0,3  | 0,26                            | 16,589                               | 3            | 0,23    | 0,2-1,1  |      |
| RF0130           | Sindrome di Lennox-Gastaut                          | 1,33                                  | 14,994                               | 4            | 0,92    | 0,5-3  |                                 |                                      |              |         |  |      |
| RF0140           | Sindrome di West                                    | 0,80                                  | 12,143                               | 4            | 1,05    | 0,4-1,7  | 0,72                            | 23,197                               | 6            | 0,96    | 0,3-1,5  | 0,37 |
| RF0150           | Narcolessia   | 1,19                                  | 21,366                               | 6            | 1,17    | 0,4-2,5  |                                 |                                      |              |         |  |      |
| RF0160           | Sindrome di Melkersson-Rosenthal                    |                                       |                                      |              |         |  |                                 |                                      |              |         |  |      |
| RF0170           | Sindrome di Steele-Richardson-Olszewski             |                                       |                                      |              |         |  |                                 |                                      |              |         |  |      |
| RF0180           | Polineuropatia cronica infiammatoria demielinizante | 0,78                                  | 20,828                               | 5            | 0,84    | 0,2-1,2  | 0,85                            | 25,390                               | 5            | 0,74    | 0,6-1,1  | 0,33 |
| RF0190           | Sindrome di Eaton-Lambert                           | 5,68                                  | 23,003                               | 8            | 3,86    | 1,1-11   | 2,65                            | 33,750                               | 8            | 2,22    | 0,4-5,3  | 0,04 |
| RF0200           | Vitreo-retinopatia essudativa familiare             | 0,38                                  | 4,425                                | 1            | 0,38    | 0,4-0,4  |                                 |                                      |              |         |  |      |
| RF0210           | Malattia di Eales                                   | 1,12                                  | 0,893                                | 1            | 1,12    | 1,1-1,1  | 0,75                            | 1,326                                | 1            | 0,75    | 0,7-0,7  |      |
| RF0230           | Cielifte eterocromica di Fuchs                      |                                       |                                      |              |         |  |                                 |                                      |              |         |  |      |
| RF0240           | Atrofia essenziale dell'iride                       | 0,50                                  | 9,337                                | 2            | 0,49    | 0,2-0,7  | 0,53                            | 15,697                               | 2            | 0,69    | 0,1-1,3  | 0,40 |
| RF0250           | Emeralopia congenita                                | 0,17                                  | 60,421                               |              |         |  |                                 |                                      |              |         |  |      |
| RF0270           | Sindrome di Cogan                                   | 0,28                                  | 14,348                               | 2            | 0,39    | 0,1-0,7  |                                 |                                      |              |         |  |      |
| RF0280           | Cheratocorno  | 55,83                                 | 18,062                               | 8            | 62,02   | 14,7-175   | 12,78                           | 23,314                               | 5            | 11,87   | 8,1-21,5   | 0,01 |
| RF0290           | Congiuntivite lignea                                |                                       |                                      |              |         |  | 0,01                            | 60,421                               |              |         |  |      |
| RF0300           | Atrofia ottica di Leber                             | 0,95                                  | 11,972                               | 3            | 1,09    | 0,7-1,6  |                                 |                                      |              |         |  |      |
| RG0010           | Endocardite reumatica                               | 2,45                                  | 18,078                               | 6            | 3,22    | 0,7-5,4  | 1,13                            | 4,412                                | 1            | 1,14    | 1,1-1,1  |      |
| RG0020           | Poliangiite microscopica                            | 1,68                                  | 17,113                               | 6            | 2,65    | 0,4-3,6  | 1,51                            | 19,393                               | 4            | 1,22    | 1-2,8  | 0,15 |

| Codice esenzione | Patologie o Gruppi di patologie            | Occorrenze con data di certificazione |                                      |              |         | Occorrenze con data di diagnosi                    |                                |                                      |              | P    |         |  |
|------------------|--|---------------------------------------|--------------------------------------|--------------|---------|--|--------------------------------|--------------------------------------|--------------|------|---------|--|
|                  |  | Incidenza media annuale (/106)        | Popolazione di riferimento (milioni) | Regioni (n.) | Mediana | Intervallo delle incidenze medie annuali regionali | Incidenza media annuale (/106) | Popolazione di riferimento (milioni) | Regioni (n.) |      | Mediana | Intervallo delle incidenze medie annuali regionali |
| RG0030           | Poliarterite nodosa                        | 0,65                                  | 17,977                               | 5            | 0,90    | 0,2-1,4  | 0,45                           | 4,412                                | 1            | 0,46 | 0,5-0,5 |  |
| RG0040           | Sindrome di Kawasaki                       | 3,18                                  | 17,113                               | 6            | 2,65    | 1,1-10,1   | 1,87                           | 33,750                               | 8            | 1,62 | 0,4-4,2 | 0,12   |
| RG0050           | Sindrome di Churg-Strauss                  | 3,22                                  | 11,078                               | 4            | 3,25    | 2,9-5,8  | 1,70                           | 31,779                               | 7            | 1,67 | 0,8-3,5 | 0,02   |
| RG0060           | Sindrome di Goodpasture                    |                                       |                                      |              |         |  |                                |                                      |              |      |         |  |
| RG0070           | Granulomatosi di Wegener                   | 3,58                                  | 16,482                               | 7            | 3,62    | 2-13   | 1,24                           | 22,305                               | 5            | 1,04 | 0,9-2,3 | 0,02   |
| RG0080           | Arterite a cellule giganti                 | 6,98                                  | 11,512                               | 5            | 7,77    | 3,5-17,4   | 7,63                           | 4,412                                | 1            | 7,63 | 7,6-7,6 |  |
| RG0090           | Malattia di Takayasu                       | 1,13                                  | 14,994                               | 4            | 0,91    | 0,7-1,8  | 0,94                           | 8,144                                | 2            | 0,94 | 0,9-1   | 0,29   |
| RG0100           | Teleangectasia emorragica ereditaria       | 4,72                                  | 10,739                               | 4            | 5,13    | 1,9-10,6   | 1,06                           | 4,412                                | 1            | 1,06 | 1,1-1,1 |  |
| RG0110           | Sindrome di Budd-Chiari                    | 0,30                                  | 13,414                               | 3            | 0,27    | 0,2-0,4  |                                |                                      |              |      |         |  |
| RI0010           | Acalasia                                   | 6,24                                  | 10,997                               | 4            | 5,43    | 2,7-7  | 4,73                           | 11,841                               | 3            | 6,08 | 1,8-6,6 | 0,43   |
| RI0030           | Gastroenterite eosinofila                  | 0,92                                  | 16,220                               | 5            | 0,82    | 0,5-2,4  | 1,36                           | 4,412                                | 1            | 1,36 | 1,4-1,4 |  |
| RI0040           | Sindrome da pseudo-obstruzione intestinale | 0,40                                  | 13,414                               | 3            | 0,33    | 0,3-0,5  | 0,53                           | 4,412                                | 1            | 0,53 | 0,5-0,5 |  |
| RI0050           | Colangite primitiva sclerosante            | 2,43                                  | 16,047                               | 6            | 2,77    | 2-3,9  | 1,06                           | 9,470                                | 3            | 0,76 | 0,7-1,4 | 0,00   |
| RI0080           | Linfangectasia intestinale                 |                                       |                                      |              |         |  |                                |                                      |              |      |         |  |
| RJ0010           | Diabete insipido nefrogenico               | 0,30                                  | 8,989                                | 2            | 0,29    | 0,2-0,3  |                                |                                      |              |      |         |  |
| RJ0020           | Fibrosi retroperitoneale                   | 0,68                                  | 24,820                               | 9            | 1,06    | 0,2-2,7  | 1,22                           | 10,116                               | 3            | 0,99 | 0,5-1,7 | 0,36   |
| RJ0030           | Cistite interstiziale                      | 2,89                                  | 5,427                                | 2            | 2,47    | 2-3  | 1,36                           | 4,412                                | 1            | 1,36 | 1,4-1,4 |  |
| RL0020           | Dermatite erpetiforme                      | 1,30                                  | 16,655                               | 6            | 1,42    | 0,4-8,5  | 0,91                           | 4,412                                | 1            | 0,91 | 0,9-0,9 |  |
| RL0030           | Pemfigo                                    | 5,41                                  | 14,299                               | 8            | 5,66    | 2,6-7,4  | 4,46                           | 4,412                                | 1            | 4,46 | 4,5-4,5 |  |
| RL0040           | Pemfigoide bolloso                         | 6,54                                  | 17,169                               | 7            | 7,46    | 2,7-14,6   | 6,88                           | 4,412                                | 1            | 6,88 | 6,9-6,9 |  |
| RL0050           | Pemfigoide benigno delle mucose            | 1,84                                  | 7,231                                | 3            | 2,74    | 0,9-4,1  |                                |                                      |              |      |         |  |
| RL0060           | Lichen sclerosus et atrophicus             | 11,18                                 | 13,985                               | 7            | 6,70    | 4,3-34   | 9,72                           | 10,185                               | 2            | 9,65 | 9,5-9,8 | 0,24   |
| RM0010           | Dermatomirosite                            | 3,28                                  | 17,169                               | 7            | 3,80    | 2,3-9,1  | 1,44                           | 4,412                                | 1            | 1,43 | 1,4-1,4 |  |
| RM0020           | Polimiosite                                | 3,49                                  | 13,092                               | 6            | 3,15    | 2,6-7,1  | 2,44                           | 15,467                               | 4            | 2,31 | 1,6-3,5 | 0,08   |
| RM0030           | Connettivite mista                         | 3,33                                  | 17,627                               | 7            | 3,35    | 2-5,5  | 1,27                           | 28,372                               | 7            | 1,16 | 0,6-2   | 0,00   |
| RM0040           | Fascite eosinofila                         | 0,34                                  | 4,912                                | 1            | 0,34    | 0,3-0,3  | 0,45                           | 4,412                                | 1            | 0,46 | 0,5-0,5 |  |
| RM0050           | Fascite diffusa                            | 0,17                                  | 5,834                                | 1            | 0,17    | 0,2-0,2  |                                |                                      |              |      |         |  |
| RM0060           | Policondrite                               | 0,32                                  | 9,337                                | 2            | 0,32    | 0,2-0,4  |                                |                                      |              |      |         |  |
| RN0010           | Sindrome di Arnold-Chiari                  | 7,03                                  | 13,092                               | 6            | 7,25    | 4,6-11,8   | 7,48                           | 4,412                                | 1            | 7,48 | 7,5-7,5 |  |
| RN0150           | Blue rubber bleb nevus                     |                                       |                                      |              |         |  |                                |                                      |              |      |         |  |
| RN0220           | Malattia di Carol                          | 0,33                                  | 8,989                                | 2            | 0,33    | 0,3-0,3  |                                |                                      |              |      |         |  |
| RN0230           | Malattia del fegato policistico            | 0,69                                  | 13,929                               | 4            | 0,73    | 0,2-3,2  | 0,66                           | 20,109                               | 3            | 0,30 | 0,2-2,1 | 0,36   |

| Codice esenzione | Patologie o Gruppi di patologie           | Occorrenze con data di certificazione |                                      |              |         |  |                                | Occorrenze con data di diagnosi      |              |         |  |      | p |
|------------------|---|---------------------------------------|--------------------------------------|--------------|---------|--|--------------------------------|--------------------------------------|--------------|---------|--|------|---|
|                  |   | Incidenza media annuale (/106)        | Popolazione di riferimento (milioni) | Regioni (n.) | Mediana | Intervallo delle incidenze medie annuali regionali | Incidenza media annuale (/106) | Popolazione di riferimento (milioni) | Regioni (n.) | Mediana | Intervallo delle incidenze medie annuali regionali |      |   |
| RN0250           | Rene con midollare a spugna               | 0,54                                  | 9.337                                | 2            | 0,53    | 0,5-0,5  | 1,06                           | 4.412                                | 1            | 1,06    | 1,1-1,1  |      |   |
| RN0270           | Deformità di Sprengel                     | 9,41                                  | 60.421                               |              |         |  |                                |                                      |              |         |  |      |   |
| RN0300           | Sindrome da regressione caudale           |                                       |                                      |              |         |  |                                |                                      |              |         |  |      |   |
| RN0310           | Sindrome di Klippel-Feil                  | 0,27                                  | 8.502                                | 2            | 0,27    | 0,2-0,3  | 0,53                           | 4.412                                | 1            | 0,53    | 0,5-0,5  |      |   |
| RN0330           | Sindrome di Ehlers-Danlos                 | 1,75                                  | 2.095                                | 2            | 2,26    | 1,3-3,2  | 2,86                           | 31.779                               | 7            | 1,43    | 0,8-5,5  | 0,50 |   |
| RN0350           | Sindrome di Coffin-Lowry                  |                                       |                                      |              |         |  |                                |                                      |              |         |  |      |   |
| RN0370           | Sindrome di Dyggve-Melchior-Clausen (DMC) |                                       |                                      |              |         |  |                                |                                      |              |         |  |      |   |
| RN0480           | Sindrome trisoma-pseudocampodattilia      | 0,24                                  | 60.421                               |              |         |  |                                |                                      |              |         |  |      |   |
| RN0520           | Xeroderma pigmentoso                      |                                       |                                      |              |         |  |                                |                                      |              |         |  |      |   |
| RN0550           | Malattia di Darier                        | 0,94                                  | 20.908                               | 6            | 1,15    | 0,2-3,1  | 0,67                           | 18.979                               | 4            | 0,69    | 0,2-1,3  | 0,12 |   |
| RN0560           | Discheratosi congenita                    |                                       |                                      |              |         |  | 0,02                           | 60.421                               |              |         |  |      |   |
| RN0580           | Eritrocheratoderma simmetrica progressiva |                                       |                                      |              |         |  |                                |                                      |              |         |  |      |   |
| RN0590           | Eritrocheratoderma variabile              |                                       |                                      |              |         |  |                                |                                      |              |         |  |      |   |
| RN0610           | Ipoplasia focale dermica                  |                                       |                                      |              |         |  |                                |                                      |              |         |  |      |   |
| RN0620           | Pachidermoperiostosi                      | 0,01                                  | 60.421                               |              |         |  |                                |                                      |              |         |  |      |   |
| RN0630           | Pseudoxantoma elastico                    | 0,81                                  | 10.286                               | 4            | 1,35    | 0,6-2,7  |                                |                                      |              |         |  |      |   |
| RN0650           | Sindrome di Parry-Romberg                 | 0,37                                  | 10.746                               | 2            | 0,39    | 0,2-0,6  |                                |                                      |              |         |  |      |   |
| RN0690           | Sindrome di Klinefelter                   | 6,01                                  | 23.896                               | 9            | 6,38    | 3,8-8,9  | 2,87                           | 4.412                                | 1            | 2,88    | 2,9-2,9  |      |   |
| RN0710           | Melas Sindrome                            |                                       |                                      |              |         |  | 0,82                           | 30.453                               | 6            | 0,85    | 0,3-2,1  |      |   |
| RN0720           | Merrf Sindrome                            |                                       |                                      |              |         |  |                                |                                      |              |         |  |      |   |
| RN0750           | Sclerosi tuberosa                         | 1,80                                  | 22.054                               | 6            | 1,73    | 1,2-2,5  | 0,83                           | 4.412                                | 1            | 0,83    | 0,8-0,8  |      |   |
| RN0760           | Sindrome di Peutz-Jeghers                 | 0,52                                  | 11.462                               | 4            | 0,62    | 0,2-1,1  |                                |                                      |              |         |  |      |   |
| RN0780           | Sindrome di Von Hippel-Lindau             | 0,40                                  | 4.970                                | 2            | 0,68    | 0,2-1,1  |                                |                                      |              |         |  |      |   |
| RN0960           | Sindrome di Maffucci                      | 0,20                                  | 4.912                                | 1            | 0,20    | 0,2-0,2  |                                |                                      |              |         |  |      |   |
| RN0970           | Sindrome di Marshall                      |                                       |                                      |              |         |  | 0,01                           | 60.421                               |              |         |  |      |   |
| RN0980           | Sindrome di Meckel                        | 0,53                                  | 60.421                               |              |         |  |                                |                                      |              |         |  |      |   |
| RN1120           | Sindrome di Simpson-Golabi-Behmel         |                                       |                                      |              |         |  |                                |                                      |              |         |  |      |   |
| RN1220           | Sindrome di Stickler                      | 0,33                                  | 4.077                                | 1            | 0,33    | 0,3-0,3  | 0,45                           | 4.412                                | 1            | 0,45    | 0,5-0,5  |      |   |
| RN1280           | Sindrome di Winchester                    |                                       |                                      |              |         |  | 0,01                           | 60.421                               |              |         |  |      |   |
| RN1290           | Sindrome di Wolfram                       | 0,23                                  | 5.834                                | 1            | 0,23    | 0,2-0,2  |                                |                                      |              |         |  |      |   |

| Codice esenzione | Patologie o Gruppi di patologie   | Occorrenze con data di certificazione |                                      |              |         |  |                                | Occorrenze con data di diagnosi      |              |         |  |      | p |
|------------------|---|---------------------------------------|--------------------------------------|--------------|---------|--|--------------------------------|--------------------------------------|--------------|---------|--|------|---|
|                  |   | Incidenza media annuale (/106)        | Popolazione di riferimento (milioni) | Regioni (n.) | Mediana | Intervallo delle incidenze medie annuali regionali | Incidenza media annuale (/106) | Popolazione di riferimento (milioni) | Regioni (n.) | Mediana | Intervallo delle incidenze medie annuali regionali |      |   |
| RN1300           | Sindrome di Angelman  | 0,70                                  | 15,257                               | 4            | 0,79    | 0,4-3,5  | 0,27                           | 19,429                               | 3            | 0,24    | 0,2-0,5  | 0,12 |   |
| RN1320           | Sindrome di Marfan  | 2,13                                  | 7,058                                | 4            | 2,01    | 1,9-3,2  | 1,13                           | 4,412                                | 1            | 1,13    | 1,1-1,1  |      |   |
| RN1360           | Sindrome di Alport  | 1,19                                  | 5,303                                | 2            | 1,35    | 1,1-1,6  | 0,39                           | 32,201                               | 7            | 0,45    | 0,3-0,8  | 0,09 |   |
| RN1370           | Sindrome di Alstrom   |                                       |                                      |              |         |  |                                |                                      |              |         |  |      |   |
| RN1480           | Ipomelanosi di Ito  | 0,29                                  | 5,834                                | 1            | 0,29    | 0,3-0,3  |                                |                                      |              |         |  |      |   |
| RN1490           | Sindrome di Isaacs  |                                       |                                      |              |         |  |                                |                                      |              |         |  |      |   |
| RN1500           | Sindrome KID  |                                       |                                      |              |         |  | 0,01                           | 60,421                               |              |         |  |      |   |
| RN1520           | Sindrome di Landau-Kleffner   |                                       |                                      |              |         |  |                                |                                      |              |         |  |      |   |
| RN1570           | Neuroacantocitosi   |                                       |                                      |              |         |  |                                |                                      |              |         |  |      |   |
| RN1600           | Sindrome di Pearson   | 0,01                                  | 60,421                               |              |         |  |                                |                                      |              |         |  |      |   |
| RN1610           | Poems Sindrome  |                                       |                                      |              |         |  |                                |                                      |              |         |  |      |   |
| RN1650           | Sindrome del nevo displastico   | 2,23                                  | 2,095                                | 2            | 3,01    | 1,5-4,6  | 0,70                           | 19,429                               | 3            | 0,28    | 0,1-2,8  | 0,21 |   |
| RN1690           | Sindrome trombocitopenica con assenza di radio (TAR)                                | 2,80                                  | 60,421                               |              |         |  |                                |                                      |              |         |  |      |   |
| RN1700           | Sindrome di Sjögren-Larsson   | 2,07                                  | 5,303                                | 2            | 2,39    | 1,8-3  | 0,40                           | 8,360                                | 3            | 0,51    | 0,2-1  | 0,08 |   |
| RN1720           | Sindrome di Vogt-koyanagi-harada  | 0,27                                  | 4,912                                | 1            | 0,27    | 0,3-0,3  | 0,34                           | 13,917                               | 3            | 0,30    | 0,2-0,5  |      |   |
| RN1750           | Sindrome di Weill-Marchesani  |                                       |                                      |              |         |  |                                |                                      |              |         |  |      |   |
| RP0070           | Fibrosi epatica congenita   | 0,20                                  | 4,912                                | 1            | 0,20    | 0,2-0,2  | 0,10                           | 9,924                                | 1            | 0,10    | 0,1-0,1  |      |   |
| RBG010           | Neurofibromatosi  | 16,87                                 | 23,896                               | 9            | 13,05   | 7,2-30,2   | 9,97                           | 4,412                                | 1            | 9,98    | 10-10  |      |   |
| RCG010           | Iperaldosteronismi primitivi  | 2,13                                  | 20,988                               | 6            | 2,69    | 0,6-3,2  | 1,74                           | 4,412                                | 1            | 1,74    | 1,7-1,7  |      |   |
| RCG020           | Sindromi adrenogenitali congenite   | 3,29                                  | 23,896                               | 9            | 3,84    | 1,2-10,4   | 0,91                           | 4,412                                | 1            | 0,91    | 0,9-0,9  |      |   |
| RCG030           | Poliendocrinopatie autoimmuni   | 3,87                                  | 25,433                               | 9            | 2,52    | 1,2-15,3   | 2,49                           | 4,412                                | 1            | 2,50    | 2,5-2,5  |      |   |
| RCG050           | Disturbi del ciclo dell'urea  | 0,47                                  | 17,629                               | 5            | 0,73    | 0,2-0,8  | 0,23                           | 4,412                                | 1            | 0,23    | 0,2-0,2  |      |   |
| RCG060           | Disturbi del metabolismo e del trasporto dei carboidrati (escluso: diabete mellito) | 2,53                                  | 13,414                               | 3            | 3,19    | 1,1-3,3  | 1,21                           | 4,412                                | 1            | 1,21    | 1,2-1,2  |      |   |
| RCG070           | Alterazioni congenite del metabolismo delle lipoproteine                            | 2,33                                  | 12,578                               | 5            | 3,16    | 1,4-3,9  | 1,21                           | 4,412                                | 1            | 1,21    | 1,2-1,2  |      |   |
| RCG080           | Disturbi da accumulo di lipidi  | 2,69                                  | 17,977                               | 5            | 1,69    | 1,4-3,8  | 1,49                           | 18,765                               | 6            | 1,65    | 1-1,9  | 0,11 |   |
| RCG090           | Mucopolidosi  |                                       |                                      |              |         |  |                                |                                      |              |         |  |      |   |
| RCG100           | Alterazioni congenite del metabolismo del ferro                                     | 15,32                                 | 18,062                               | 8            | 15,20   | 4,6-25,3   | 7,03                           | 27,607                               | 8            | 6,95    | 2-18,2   | 0,02 |   |
| RCG110           | Porfirie  |                                       |                                      |              |         |  |                                |                                      |              |         |  |      |   |

| Codice esenzione | Patologie o Gruppi di patologie                           | Occorrenze con data di certificazione |                                      |              |         |  |                                | Occorrenze con data di diagnosi      |              |         |  |      | p |
|------------------|---|---------------------------------------|--------------------------------------|--------------|---------|--|--------------------------------|--------------------------------------|--------------|---------|--|------|---|
|                  |   | Incidenza media annuale (/106)        | Popolazione di riferimento (milioni) | Regioni (n.) | Mediana | Intervallo delle incidenze medie annuali regionali | Incidenza media annuale (/106) | Popolazione di riferimento (milioni) | Regioni (n.) | Mediana | Intervallo delle incidenze medie annuali regionali |      |   |
| RCG120           | Disordini del metabolismo delle purine e delle pirimidine | 0,25                                  | 4,077                                | 1            | 0,25    | 0,2-0,2  | 1,97                           | 34,080                               | 8            | 1,52    | 0,6-4,4  |      |   |
| RCG130           | Amiloidosi primarie e familiari                           |                                       |                                      |              |         |  |                                |                                      |              |         |  |      |   |
| RCG140           | Mucopolisaccaridosi                                       | 0,58                                  | 16,751                               | 4            | 0,48    | 0,3-1  | 0,38                           | 4,412                                | 1            | 0,38    | 0,4-0,4  |      |   |
| RCG150           | Istiocitosi croniche                                      | 1,67                                  | 14,994                               | 4            | 1,52    | 1-2,5  | 1,44                           | 4,412                                | 1            | 1,43    | 1,4-1,4  |      |   |
| RDG160           | Immunodeficienze primarie                                 | 8,94                                  | 22,568                               | 7            | 8,23    | 7,1-15,5   | 4,16                           | 4,412                                | 1            | 4,16    | 4,2-4,2  |      |   |
| RDG010           | Anemie ereditarie   | 27,01                                 | 23,461                               | 8            | 25,78   | 3,3-52,1   | 10,36                          | 13,061                               | 4            | 9,28    | 6,9-11,6   | 0,01 |   |
| RDG020           | Difetti ereditari della coagulazione                      | 27,06                                 | 23,896                               | 9            | 24,19   | 3,5-107,6  | 31,81                          | 4,412                                | 1            | 31,83   | 31,8-31,8  |      |   |
| RDG030           | Piastrinopatie ereditarie                                 | 1,04                                  | 21,720                               | 6            | 0,90    | 0,4-4,5  | 0,45                           | 4,412                                | 1            | 0,45    | 0,5-0,5  |      |   |
| RDG040           | Trombocitopenie primarie ereditarie                       | 2,88                                  | 4,970                                | 2            | 3,06    | 2,8-3,4  | 0,30                           | 4,412                                | 1            | 0,30    | 0,3-0,3  |      |   |
| RFG010           | Leucodistrofie  | 0,91                                  | 16,831                               | 5            | 1,36    | 0,5-3,3  | 0,60                           | 4,412                                | 1            | 0,61    | 0,6-0,6  |      |   |
| RFG020           | Ceroidolipofusinosi                                       |                                       |                                      |              |         |  |                                |                                      |              |         |  |      |   |
| RFG030           | Gangliosidosi   | 0,27                                  | 9,911                                | 2            | 0,29    | 0,2-0,4  |                                |                                      |              |         |  |      |   |
| RFG040           | Malattie spinocerebellari                                 | 23,16                                 | 6,348                                | 2            | 13,75   | 2,6-24,9   | 3,82                           | 15,885                               | 3            | 3,85    | 3,6-5,2  | 0,27 |   |
| RFG050           | Atrofie muscolari spinali                                 | 2,08                                  | 11,512                               | 5            | 2,61    | 1,4-3,3  | 1,06                           | 4,412                                | 1            | 1,06    | 1,1-1,1  |      |   |
| RFG060           | Neuropatie ereditarie                                     | 9,53                                  | 22,802                               | 8            | 8,68    | 3,3-19,1   | 7,24                           | 8,144                                | 2            | 7,27    | 7-7,6  | 0,11 |   |
| RFG070           | Miopatie congenite ereditarie                             | 0,98                                  | 5,427                                | 2            | 1,41    | 0,9-1,9  | 1,10                           | 27,046                               | 6            | 1,16    | 0,4-2,6  | 0,50 |   |
| RFG080           | Distrofie muscolari                                       | 15,25                                 | 18,926                               | 7            | 7,25    | 3,9-33,6   | 4,70                           | 16,466                               | 5            | 4,48    | 1,6-6,9  | 0,07 |   |
| RFG090           | Distrofie miotoniche                                      | 7,74                                  | 17,088                               | 7            | 4,89    | 2,3-13,7   | 5,36                           | 4,412                                | 1            | 5,36    | 5,4-5,4  |      |   |
| RFG100           | Paralisi normokaliemiche, ipo e iperkaliemiche            | 0,19                                  | 10,259                               | 2            | 0,20    | 0,2-0,2  |                                |                                      |              |         |  |      |   |
| RFG110           | Distrofie retiniche ereditarie                            |                                       |                                      |              |         |  |                                |                                      |              |         |  |      |   |
| RFG120           | Distrofie ereditarie della coroida                        | 0,56                                  | 25,021                               | 5            | 0,28    | 0,2-1,4  |                                |                                      |              |         |  |      |   |
| RFG130           | Degenerazioni della cornea                                | 0,63                                  | 9,504                                | 3            | 0,65    | 0,3-3,2  | 0,29                           | 5,773                                | 1            | 0,29    | 0,3-0,3  |      |   |
| RFG140           | Distrofie ereditarie della cornea                         | 2,33                                  | 17,169                               | 7            | 1,88    | 0,8-3,8  |                                |                                      |              |         |  |      |   |
| RCG010           | Microangiopatie trombotiche                               | 2,89                                  | 11,896                               | 5            | 2,85    | 1,2-7,8  | 0,69                           | 22,762                               | 7            | 0,65    | 0,4-2,3  | 0,03 |   |
| RMG010           | Connettivi indifferenziate                                | 25,78                                 | 19,718                               | 9            | 23,06   | 1,8-54,8   | 12,09                          | 4,412                                | 1            | 12,09   | 12,1-12,1  |      |   |

p: Valore p del test-t di Student

## GLOSSARIO

**Contributi.** Il contributo corrisponde alla percentuale di segnalazioni di una data patologia (codice di esenzione del DM 279/2001) rispetto al totale nazionale delle segnalazioni della stessa patologia. È un valore compreso tra 0 e 100. Per il contributo alla segnalazione di casi pediatrici e adulti, il calcolo è eseguito nello stesso modo ma considerando separatamente i casi con età alla prima diagnosi o alla certificazione inferiore o superiore a 18 anni. In questo modo, la misura ottenuta è indipendente dalla numerosità delle segnalazioni nazionali della patologia e il valore corrispondente alle 195.452 segnalazioni totali presenti nel database nazionale, corrispondenti complessivamente a 322 codici di esenzione (275 codici individuali e 47 codici di gruppo), è pari a 32200 punti percentuali. Per quanto riguarda il contributo alla segnalazione dei casi pediatrici e adulti, i totali di riferimento sono pari, rispettivamente, a 30800 e 25300, corrispondenti a 308 e 253 codici di esenzione con almeno un caso diagnosticato/certificato, rispettivamente, prima e dopo il compimento del 18-esimo anno di età (6574 giorni di età).

**Contributo complessivo.** Il contributo complessivo, che è attribuito a Regioni o Presidi di invio, è la somma dei contributi relativi a tutte le patologie segnalate dalla Regione di invio o dal Presidio. Il suo valore è pertanto la somma di % ed è, quindi espresso in punti percentuali e può superare 100

**Occorrenze.** Ciascuno dei casi in cui si verifica un dato fenomeno, o ricorre un dato elemento

**Presidio di invio.** È il Presidio che invia i dati, cioè la segnalazione di un caso al Registro Regionale. Per le Regioni “DC” coincide con il Presidio che certifica il caso.

**Quartili.** Data una popolazione di  $n$  elementi che mostra un carattere quantitativo oppure qualitativo ordinabile, i quartili sono quei valori del carattere che ripartiscono la popolazione, ordinata per quel carattere, in quattro parti di uguale numerosità, cioè ognuna con  $n/4$  elementi (arrotondato nel caso di  $n$  non divisibile per 4). Il secondo quartile corrisponde alla mediana della distribuzione.

**Regioni DD.** Regioni che comunicano i dati secondo il Tracciato record “A” (vedi la lista completa delle variabili presentata nell’Allegato I): data di prima diagnosi, ente di prima diagnosi, Presidio di invio e le restanti variabili del set di dati condiviso, escluso la condizione in vita (viene comunicata solo la data del decesso). La segnalazione del Presidio di invio è facoltativa. La sigla “DD” si riferisce alla variabile (Data di prima Diagnosi) che è più rilevante per le elaborazioni.

**Regioni DC.** Regioni che comunicano i dati secondo il Tracciato record “B” (vedi la lista completa delle variabili presentata nell’Allegato I): data di certificazione e le restanti variabili del set di dati condiviso esclusi la data di prima diagnosi e l’ente di prima diagnosi. La sigla “DC” si riferisce alla variabile (Data di Certificazione) che è più rilevante per le elaborazioni. In questo gruppo si annoverano anche le due PA e il Friuli Venezia Giulia che, pur utilizzando un proprio tracciato record, invia le segnalazioni con la data di certificazione.

**Segnalazioni DD.** Segnalazioni che riportano i dati del Tracciato record “A” (vedi la lista completa delle variabili presentata nell’Allegato I). La sigla “DD” si riferisce alla variabile (Data di prima Diagnosi) che è più rilevante per le elaborazioni.

**Segnalazioni DC.** Segnalazioni che riportano i dati del Tracciato record “B” (vedi la lista completa delle variabili presentata nell’Allegato I). La sigla “DC” si riferisce alla variabile (Data di Certificazione) che è più rilevante per le elaborazioni.



*Serie Rapporti ISTISAN  
numero di maggio 2017, 1° Suppl.*

*Stampato in proprio  
Attività Editoriali – Istituto Superiore di Sanità*

*Roma, maggio 2017*