



RAPPORTI ISTISAN 24|28

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

Le persone intersex in Italia: i dati del Registro Nazionale Malattie Rare e delle Schede di Dimissione Ospedaliera

M. De Santis, M. Marconi, A. Rocchetti, P. Torreri, A. Ruocco,
M. Manoli, A.D. Fisher, M.C. Merigiola, M. Pierdominici



EPIDEMIOLOGIA
E SANITÀ PUBBLICA

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

Le persone intersex in Italia: i dati del Registro Nazionale Malattie Rare e delle Schede di Dimissione Ospedaliera

Marta De Santis (a), Matteo Marconi (b), Adele Rocchetti (a), Paola Torreri (a),
Angela Ruocco (b), Martina Manoli (b, c), Alessandra D. Fisher (d),
Maria Cristina Meriggiola (e), Marina Pierdominici (b)

(a) Centro Nazionale Malattie Rare, Istituto Superiore di Sanità, Roma

(b) Centro di Riferimento per la Medicina di Genere, Istituto Superiore di Sanità, Roma

*(c) Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche
e Tecnologie Avanzate "GF Ingrassia", Università di Catania, Catania*

*(d) Struttura Operativa Dipartimentale Andrologia, endocrinologia femminile e incongruenza
di genere, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze*

*(e) Ginecologia e fisiopatologia della riproduzione umana, IRCCS
Azienda Ospedaliera Universitaria Sant'Orsola, Bologna*

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

Rapporti ISTISAN
24/28

Istituto Superiore di Sanità

Le persone intersex in Italia: i dati del Registro Nazionale Malattie Rare e delle Schede di Dimissione Ospedaliera.

Marta De Santis, Matteo Marconi, Adele Rocchetti, Paola Torreri, Angela Ruocco, Martina Manoli, Alessandra D. Fisher, Maria Cristina Meriggiola, Marina Pierdominici
2024, 77 p. Rapporti ISTISAN 24/28

Una collaborazione tra l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) e l'Ufficio Nazionale Anti Discriminazioni Razziali (UNAR), nell'ambito del Programma Operativo Nazionale "Inclusione" 2014-2020, ha avviato un progetto rivolto alla salute delle persone intersex. Il termine "intersex" include le variazioni innate nelle caratteristiche sessuali (cromosomiche, gonadiche e/o anatomiche). Il presente studio, parte del progetto, analizza la numerosità della popolazione intersex in Italia utilizzando dati del Registro Nazionale Malattie Rare e delle Schede di Dimissione Ospedaliera per il periodo 2001-2021. Sono stati identificati 9440 casi, con tre condizioni principali che rappresentano l'89,2% del totale: sindromi adrenogenitali congenite (2900 casi), sindrome di Klinefelter (2792 casi) e sindrome di Turner (2717 casi). Il rapporto evidenzia la necessità di migliorare la raccolta dati e conclude con un appello per una maggiore sensibilizzazione, formazione dei professionisti sanitari e politiche inclusive, al fine di garantire equità nell'accesso ai servizi sanitari per le persone intersex.

Parole chiave: Variazioni delle caratteristiche del sesso; Differenze dello sviluppo del sesso; Persone intersex

Istituto Superiore di Sanità

Intersex population in Italy: data from the national registry of rare diseases and hospital discharge records.

Marta De Santis, Matteo Marconi, Adele Rocchetti, Paola Torreri, Angela Ruocco, Martina Manoli, Alessandra D. Fisher, Maria Cristina Meriggiola, Marina Pierdominici
2024, 77 p. Rapporti ISTISAN 24/28 (in Italian)

A collaboration between the Istituto Superiore di Sanità (ISS, the National Institute of Health in Italy) and the Ufficio Nazionale Anti Discriminazioni Razziali (UNAR, National Office Against Racial Discrimination In defense of differences), within the National Operational Program "Inclusione" 2014-2020, launched a project focused on the health of intersex individuals. The term "intersex" encompasses innate variations in sexual characteristics (chromosomal, gonadal, and/or anatomical). This study, part of the aforementioned project, uses data from the National Rare Diseases Registry and Hospital Discharge Records to analyse the demographics of the intersex population in Italy over the period 2001-2021. A total of 9,440 cases were identified, with three conditions accounting for 89.2% of the total: congenital adrenal hyperplasia (2,900 cases), Klinefelter syndrome (2,792 cases), and Turner syndrome (2,717 cases). The report emphasizes the necessity of enhancing data collection and concludes with recommendations for increased awareness, training of healthcare professionals, and the implementation of inclusive policies to guarantee equitable access to healthcare services for intersex individuals.

Key words: Variations of sex characteristics; Differences of sex development; Intersex people

Progetto finanziato nell'ambito del "PON Inclusione" con il contributo del Fondo Sociale Europeo 2014-2020.

Per informazioni su questo documento scrivere a: marta.desantis@iss.it

Il rapporto è accessibile online dal sito di questo Istituto: www.iss.it

Citare questo documento come segue:

De Santis M, Marconi M, Rocchetti A, Torreri P, Ruocco A, Manoli M, Fisher AD, Meriggiola MC, Pierdominici M. *Le persone intersex in Italia: i dati del Registro Nazionale Malattie Rare e delle Schede di Dimissione Ospedaliera*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2024. (Rapporti ISTISAN 24/28).

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

Direttore responsabile della serie: *Antonio Mistretta*
Redazione: *Sandra Salinetti*

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



INDICE

Introduzione	1
Fonti dei dati	4
Registro Nazionale Malattie Rare	4
Flusso dei dati epidemiologici.....	4
Limiti della fonte in relazione al presente studio	4
Schede di Dimissione Ospedaliera.....	5
Limiti della fonte in relazione al presente studio	6
Analisi dei dati del Registro Nazionale Malattie Rare	7
Dati generali.....	7
Dati per singola patologia o gruppo di patologie.....	10
Sindromi adrenogenitali congenite.....	11
Sindrome di Smith-Lemli-Opitz.....	14
Sindrome di Turner	16
Sindrome di Aarskog.....	19
Sindrome WAGR.....	21
Estrofia vescicale	23
Displasia campomelica.....	25
Difetti dello sviluppo sessuale con ambiguità dei genitali e/o discordanza cariotipo/sviluppo gonadico e/o fenotipo	25
Sindrome da insensibilità parziale agli androgeni (o sindrome di Reifenstein)	27
Sindrome da insensibilità completa agli androgeni	29
Disgenesia gonadica.....	30
Sindrome di Perrault	32
Ermafroditismo vero	33
Sindrome di Denys-Drash	36
Pseudoermafroditismi	37
Altri difetti gravi e invalidanti dello sviluppo sessuale con ambiguità dei genitali e/o discordanza cariotipo/sviluppo gonadico e/o fenotipo.....	39
Altre malformazioni congenite gravi e invalidanti dell'apparato genito-urinario	40
Epispadia.....	41
Sindrome di Klinefelter.....	42
Analisi delle Schede di Dimissione Ospedaliera	45
Conclusioni	53
Bibliografia	54
Appendice A	
Dettaglio delle strutture che rilasciano certificazioni RNMR, 2001-2021.....	59

INTRODUZIONE

La Commissione Europea si è posta l'obiettivo di sviluppare iniziative per favorire l'inclusione sociale di soggetti vulnerabili a rischio di emarginazione e/o di discriminazione multipla (1). Nell'ambito della programmazione dei fondi Strutturali e di Investimento Europei (Fondi SIE) per il periodo 2014-2020, sono state previste politiche attive volte a definire i livelli minimi di alcune prestazioni sociali, affinché queste siano garantite in modo uniforme a tutti i soggetti. In particolare, con Decisione C(2014) n. 10130 del 17 dicembre 2014 la Commissione Europea ha approvato il Programma Operativo Nazionale (PON) "Inclusione", a titolarità del Ministero del lavoro e delle politiche sociali. Questo PON contribuisce alla strategia dell'Unione per una crescita intelligente, sostenibile e inclusiva, promuovendo, attraverso azioni di sistema e progetti pilota, modelli innovativi di intervento sociale e di integrazione delle comunità e delle persone a rischio di emarginazione e di discriminazione. All'interno del PON "Inclusione" si colloca la collaborazione tra l'Ufficio Nazionale Anti Discriminazioni Razziali (UNAR) della Presidenza del Consiglio dei Ministri e l'Istituto Superiore di Sanità (ISS). La collaborazione in oggetto ha dato impulso a uno specifico progetto finalizzato alla salute delle persone intersex, con l'obiettivo della implementazione di azioni positive atte a ridurre le possibili criticità sperimentate nell'accesso ai servizi sanitari e, più in generale, al miglioramento delle loro condizioni di salute.

"Intersex" è un termine ombrello che include tutte le variazioni innate nelle caratteristiche del sesso (cromosomiche, gonadiche e/o anatomiche) rispetto a quelle attese. Questo termine, originato in ambito medico nei primi decenni del secolo scorso, è attualmente il più diffuso nell'attivismo, estendendosi anche all'ambito accademico e ai documenti degli organismi internazionali.

È importante sottolineare come il dibattito terminologico relativo alla tematica intersex sia tuttora molto acceso con un coinvolgimento diretto dell'utenza, del personale sanitario e della ricerca e del mondo dell'attivismo (2). Storicamente, per indicare le persone intersex si utilizzava il termine "ermafroditi", oggi tuttavia ritenuto fuorviante, stigmatizzante e scientificamente scorretto. Nel 2006, sulla base di una *consensus conference* internazionale sull'argomento, è stata introdotta la definizione di disordini dello sviluppo del sesso (3). Questa definizione è stata fortemente criticata da parte dei movimenti intersex e da una parte della comunità scientifica in quanto assume che si tratti di una condizione patologica da "riordinare" attraverso l'intervento medico (4,5). Ciò ha portato in tempi più recenti a evitare l'utilizzo del termine "disordine", favorendo invece l'adozione di nuove espressioni come "differenze dello sviluppo del sesso" (*Differences of Sex Development, DSD*) e "variazioni delle caratteristiche del sesso" (*Variations of Sex Characteristics, VSC*). In particolare, l'espressione "variazioni delle caratteristiche del sesso" è sempre più diffusa nell'ambito delle scienze sociali, dei movimenti intersex e degli organismi internazionali, anche se continua a essere poco utilizzata nella letteratura scientifica biomedica, dove rimane predominante l'uso di "disordini/differenze dello sviluppo del sesso" (6).

In questo testo saranno utilizzate tutte le espressioni terminologiche menzionate, con una predilezione per quelle considerate meno patologizzanti e stigmatizzanti (variazioni delle caratteristiche del sesso/differenze dello sviluppo del sesso/intersex).

Le VSC/DSD possono essere determinate da fattori genetici che, in alcuni casi, possono causare un'esposizione a livelli non usuali di ormoni sessuali durante il periodo prenatale e perinatale, o una risposta non usuale agli stessi (7, 8). In alcuni casi, le VSC/DSD sono visibili alla nascita, come indicato dalla presenza di genitali non riconosciuti come tipicamente femminili o maschili (genitali atipici), mentre in altri casi diventano evidenti durante la pubertà (7). Esistono inoltre condizioni che non sono rilevabili a livello fenotipico e che spesso non vengono

riconosciute nel corso della vita della persona. In generale, le VSC/DSD non compromettono la salute e la sopravvivenza della persona. Solo alcune VSC/DSD possono associarsi a quadri clinici complessi potenzialmente pericolosi per la vita, come l'iperplasia surrenalica congenita con perdita di sali (7).

Storicamente, le raccomandazioni per l'assegnazione del sesso anagrafico nei bambini con genitali non riconosciuti come tipicamente maschili o femminili erano quelle di assegnarli, tramite interventi chirurgici precoci, al sesso anagrafico maggiormente concordante con l'apparenza dei genitali esterni, anche se discordante con il cariotipo. L'obiettivo primario era quello di fornire alla persona maggiori opportunità in termini di funzionalità e di supposta "normalità" (almeno secondo il giudizio del professionista). Si suggeriva inoltre ai genitori di mantenere segreta l'atipia genitale del neonato, al fine di eliminare ogni possibile influenza ambientale sulla costruzione dell'espressione di genere e dell'identità di genere della persona, la quale veniva tenuta all'oscuro dei trattamenti chirurgici precoci a cui era stata sottoposta. Tuttavia, questo approccio è stato messo in discussione dall'emergere del distress psicologico e, in alcuni casi, della disforia/incongruenza di genere in coloro che hanno subito tali interventi (9). Sulla base di tali considerazioni, le più recenti raccomandazioni internazionali, supportate dalle principali organizzazioni per i diritti umani, sostengono la necessità di posticipare gli interventi medico-chirurgici non urgenti al momento in cui la persona intersex abbia raggiunto una sufficiente maturità cognitiva e sia in grado di esprimere un consenso consapevole in merito ad eventuali trattamenti. La letteratura più recente propone inoltre che per le persone con VSC/DSD non venga effettuata un'assegnazione arbitraria a uno specifico genere in età precoce, ma che un gruppo interdisciplinare di professionisti della salute effettui, durante il periodo evolutivo, una valutazione attenta e individualizzata dell'identità di genere e delle risorse proprie della persona circa la sua capacità di prendere una decisione autonoma, procedendo, eventualmente sia necessario, ad effettuare una modifica dei registri dello stato civile come "errore alla nascita" (7, 10-13).

Come riportato da alcune delle principali istituzioni internazionali (Nazioni Unite, Agenzia Europea per i Diritti Fondamentali, Parlamento Europeo), le persone intersex sono soggette a numerose forme di violenza e discriminazione in tutti gli aspetti della vita quotidiana, compreso l'accesso ai servizi sanitari (14-16). Le raccomandazioni Europee vanno quindi nella direzione di una maggiore tutela nei confronti delle persone intersex attraverso azioni positive volte a garantire l'equità nell'accesso e nell'utilizzo dei servizi sanitari.

Tra le criticità da affrontare, vi è la scarsità di dati ufficiali sulla numerosità di questa fascia di popolazione. La raccolta di informazioni sulla numerosità delle persone intersex è complicata da molteplici fattori. Tra i principali, vi sono la mancanza di una registrazione accurata dei dati sulle diagnosi intersex e la variabilità della popolazione intersex considerata nei diversi studi. Ad esempio, alcuni studi si concentrano esclusivamente sulle condizioni caratterizzate da atipie genitali, mentre altri includono un range più ampio di condizioni. In aggiunta, lo stigma attorno alle caratteristiche intersex rende anche molte persone con VSC/DSD riluttanti a divulgare il proprio status. I dati della letteratura internazionale attualmente disponibili suggeriscono che la numerosità delle VSC/DSD nella popolazione generale può variare significativamente tra le diverse VSC/DSD, nonché tra i diversi paesi e gruppi etnici, con percentuali comprese tra lo 0,018% e l'1,7% (17, 18). Si tratta di un *range* ampio in cui le stime più basse si riferiscono soltanto a quelle variazioni innate in cui il sesso cromosomico non è in linea con il sesso fenotipico, oppure in cui il fenotipo non è classificabile né come tipicamente maschile né come tipicamente femminile. Le stime più alte includono invece tutte le variazioni innate nelle caratteristiche del sesso che non rientrano nelle tipiche nozioni dei corpi considerati femminili o maschili (17, 18).

In Italia, ad oggi, non esistono stime ufficiali sulla numerosità della popolazione con VSC/DSD. Da qui la necessità di condurre studi mirati per colmare il vuoto informativo esistente e fornire una base scientifica essenziale per la progettazione e l'attuazione di interventi sanitari specifici. Il presente rapporto illustra i risultati dello studio condotto dal Centro Nazionale Malattie Rare, in collaborazione con il Centro di Riferimento per la Medicina di Genere dell'ISS e con il supporto dell'Azienda Ospedaliera Careggi e dell'IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, volto a valutare la numerosità della popolazione intersex in Italia. Lo studio ha utilizzato diverse fonti di dati, nello specifico i dati anonimizzati del Registro Nazionale delle Malattie Rare (RNMR) dell'ISS e le Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO) relative al ventennio 2001-2021.

FONTI DEI DATI

Registro Nazionale Malattie Rare

Il Registro Nazionale Malattie Rare (RNMR) è stato istituito presso l'ISS in attuazione dell'articolo 3 del Decreto Ministeriale 279 del 18 maggio 2001 (DM 279/2001) (19). Questo Registro rappresenta uno strumento scientifico e istituzionale con importanti potenzialità, in grado di fornire informazioni utili alla sorveglianza nazionale epidemiologica di queste malattie, alla programmazione sanitaria e al miglioramento della *governance* della Rete Nazionale Malattie Rare, costituita da Centri esperti (in strutture ospedaliere, IRCSS o altre aziende sanitarie) individuati e accreditati dalle Regioni tramite atto normativo. Esso rappresenta altresì una importante fonte per lo studio della numerosità di questa parte della popolazione perché la codifica della realtà intersex nasce in ambito medico, e confluisce ad oggi in particolari condizioni a bassa prevalenza, pertanto rare. Senza entrare nel merito dell'ampia discussione sulla corretta e adeguata definizione che esula dallo scopo di questo studio, è chiaro che il Registro può fornire alcune utili indicazioni per una prima stima a livello nazionale delle persone con VSC/DSD.

Flusso dei dati epidemiologici

Tutte le Regioni e le Province Autonome (PA) hanno Registri Regionali o Interregionali per le malattie rare; tuttavia, i sistemi di registrazione e le modalità di invio dei dati differiscono da Regione a Regione e PA. Ciò comporta in taluni casi una differente modalità di registrazione e di trasferimento dei dati all'RNMR.

Il flusso dei dati epidemiologici prevede che i Centri della rete malattie rare raccolgano i dati delle persone con malattia rara e li trasmettano ai Registri Regionali/Interregionali. Successivamente, come definito dall'Accordo Stato-Regioni del 10 maggio 2007 (20), tali Registri Regionali/Interregionali possono inviare all'RNMR uno specifico set di dati comprendente:

- identificativo univoco dell'utente, corredato dalle informazioni dell'anagrafica standard dei flussi informativi sanitari;
- stato in vita del soggetto (con specifica della data del decesso);
- diagnosi della patologia (definita in base al codice di esenzione del DM 279/2001 e aggiornamenti successivi);
- Regione, ente o struttura (codici nazionali standard) che ha effettuato la diagnosi;
- data di esordio della malattia;
- data della diagnosi;
- eventuale farmaco orfano erogato.

Limiti della fonte in relazione al presente studio

Ai fini del presente studio sulla numerosità si fanno presenti alcuni limiti dovuti all'attuale stato dell'arte nazionale in tema di malattie rare. Innanzitutto, la logica con cui è stata elaborata la lista delle malattie rare con codice di esenzione prevede una suddivisione in capitoli che segue la classificazione ICD-9-CM (*International Classification of Diseases, 9th revision – Clinical Modification*). All'interno di questi capitoli, attraverso l'assegnazione di codici alfanumerici, sono elencate più nel dettaglio le malattie o i gruppi di malattie incluse. In alcuni casi, il codice

di esenzione è univoco e riconduce ad una singola e specifica condizione rara. Tuttavia, in altri casi, il codice si riferisce ad un gruppo di malattie anche molto eterogenee. In questi casi, i Registri Regionali o Interregionali inviano all’RNMR solo il codice di gruppo senza dettagli sulla condizione specifica all’interno del gruppo. Di conseguenza, in alcuni casi non è stato possibile condurre analisi approfondite su questi gruppi, creando un *gap* di conoscenza nell’ambito dello studio. Esemplicativo in tal senso, ad esempio, il gruppo denominato “Altre malformazioni congenite gravi e invalidanti dell’apparato genito-urinario – codice esenzione RNG264”, al quale afferiscono condizioni quali ad esempio la sindrome di Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser, ma anche condizioni di interesse renale con coinvolgimento di altri organi, come la sindrome papillo-renale.

Altro limite da segnalare è l’aggiornamento dei cosiddetti Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) mediante la pubblicazione del DPCM 12 gennaio 2017 (21) che ha comportato la modifica dell’elenco delle malattie per cui è prevista esenzione dalla partecipazione al costo. Questo aggiornamento ha comportato:

- l’inclusione di 110 nuove entità, che comprendono singole malattie rare e gruppi, alcune di interesse per il presente studio, ma per le quali i primi dati disponibili risalgono al 2018 o successivamente;
- l’esclusione di alcune condizioni di interesse, quali la sindrome di Klinefelter, per le quali i dati sono disponibili fino a dicembre 2016.

Tale modifica ha chiaramente influito sui dati inviati all’RNMR a partire dalla fine del 2017, periodo di attivazione dei nuovi codici.

Inoltre, il mancato invio da parte di alcune Regioni all’RNMR di dati personali (a seguito della nuova normativa sulla *privacy* in vigore dal 2016) non consente un adeguato controllo di qualità e una corretta e completa eliminazione di duplicati regionali e nazionali.

Infine, alcuni campi contengono dati mancanti, per i quali non è possibile recuperare o integrare le informazioni. Ciò ha comportato la scelta, nel presente report, di non presentare alcuni dati (es. quelli relativi all’età) che presentavano lacune significative.

Schede di Dimissione Ospedaliera

La Scheda di Dimissione Ospedaliera (SDO) viene istituita dal DM 28 dicembre 1991 (22) come strumento ordinario per la raccolta delle informazioni relative ad ogni persona dimessa da tutti gli istituti di ricovero pubblici e privati, in tutto il territorio nazionale. Con il DM 26 luglio 1993 (23) si istituisce il flusso informativo delle SDO, definendo le modalità di trasmissione delle informazioni dalle strutture di ricovero alle Regioni e PA e, da queste, al Ministero della Sanità. Successivamente al DM 380/2000 (24) e al DM 35/2010 (25), sono stati aggiornati e disciplinati il flusso informativo delle schede e ridefinito e ampliato il loro contenuto.

La SDO contiene informazioni di tipo anagrafico (es. sesso, data e luogo di nascita, comune di residenza), clinico (es. diagnosi, procedure diagnostiche, informazioni sul ricovero e la dimissione), nonché informazioni relative alla struttura dove è stato effettuato il ricovero ospedaliero. Tutte le informazioni sono desunte dalla cartella clinica.

Data la natura censuaria e la frequenza di aggiornamento dei dati (trimestrale), l’elevato contenuto informativo consente di effettuare importanti analisi statistiche di natura clinico-epidemiologica. Inoltre, la SDO fornisce informazioni amministrative utili per valutare la qualità e l’efficacia dell’assistenza erogata, nonché per pianificare interventi nel campo della programmazione sanitaria.

Nell’ambito del presente studio, le SDO ci permettono di delineare una fotografia più puntuale rispetto a quella offerta dall’RNMR, perché tali schede segnalano:

- la “diagnosi principale”, la patologia o la circostanza che ha causato il ricovero ospedaliero o quella che ha comportato il maggior consumo di risorse durante l’episodio di ricovero;
- le “diagnosi secondarie o concomitanti”, che specificano ulteriori condizioni o patologie presenti che contribuiscono a fornire un quadro clinico più completo. Nella SDO le diagnosi vengono codificate utilizzando la classificazione ICD-9-CM;
- l’“intervento principale”, cioè quello che comporta il maggior consumo di risorse durante il ricovero. Si può far riferimento a veri e propri interventi di sala operatoria o a più semplici procedure diagnostico-terapeutiche (es. ecografie, ECG, somministrazione di farmaci).

Si specifica che nelle SDO (così come nell’RNMR), anche se le informazioni sono anonimizzate, a ogni persona è assegnato un codice univoco. Pertanto, è possibile, anche in presenza di più ricoveri, ottenere un quadro completo per l’individuo nel periodo temporale considerato.

Limiti della fonte in relazione al presente studio

Un primo limite da segnalare è l’impossibilità di correlare i dati dell’RNMR con quelli delle SDO a causa della vigente normativa sulla *privacy*. Non è possibile utilizzare dati personali (in particolare il codice fiscale) per pulire i dati eliminando eventuali duplicati. Questo influisce chiaramente sui risultati qui presentati.

Inoltre, molte valutazioni diagnostiche vengono effettuate durante visite ambulatoriali, senza ricovero e quindi senza la compilazione delle SDO. È importante ricordare che le SDO sono state create come sistema informativo finanziario per il rimborso degli erogatori. Pertanto, la diagnosi principale è determinata dal problema che ha richiesto la maggior parte delle risorse e non necessariamente rappresenta la malattia principale dell’individuo.

Infine, un altro limite è l’utilizzo della classificazione ICD-9-CM come filtro di ricerca. Questo sistema, nel contesto delle malattie e delle condizioni rare, non permette di individuare in maniera precisa alcune condizioni.

ANALISI DEI DATI DEL REGISTRO NAZIONALE MALATTIE RARE

Dati generali

Le elaborazioni qui illustrate fanno riferimento ai dati presenti nell’RNMR dall’anno della sua attivazione nel 2001 fino a dicembre 2021. Si rende noto che l’adesione dei vari Registri Regionali/Interregionali al flusso verso il Registro Nazionale è avvenuta nel tempo con modalità e tempistiche differenti, raggiungendo una copertura nazionale completa nel 2012. Si ricorda che il succitato DPCM 12 gennaio 2017 ha comportato l’inserimento di oltre 110 nuove entità, tra singole malattie rare e gruppi, nell’elenco delle patologie rare con codice di esenzione (Allegato 7) prese in esame dall’RNMR e lo spostamento tra le malattie croniche (Allegato 8) di quattro patologie già esenti come malattie rare, fra cui la Sindrome di Klinefelter, per la quale i dati analizzati si fermano al 2016. Non saranno riportati in questo report i dati riferibili a informazioni demografiche quali titolo di studio e occupazione perché incompleti o non segnalati nella maggior parte delle schede, così come le segnalazioni di decesso.

Nel ventennio oggetto di studio l’RNMR ha stimato complessivamente 9440 casi di VSC/DSD. I numeri più alti sono da riferirsi in particolare a tre variazioni che rappresentano da sole quasi l’89,2% delle condizioni presenti: le sindromi adrenogenitali congenite con 2900 casi (30,7% del totale), la sindrome di Klinefelter con 2792 casi (29,6% del totale, dati a dicembre 2016), e la sindrome di Turner con 2717 casi (28,8% del totale).

Le Tabelle 1 e 2 mostrano il sesso anagrafico delle persone con VSC/DSD che sono state segnalate all’RNMR; in particolare, la Tabella 1 si riferisce al totale delle condizioni, mentre la Tabella 2 si riferisce alle specifiche condizioni.

Tabella 1. Sesso anagrafico sul totale delle segnalazioni per tutte le sindromi. RNMR, 2001-2021 (per la sindrome di Klinefelter i dati sono limitati al periodo 2001-2016)

Sesso anagrafico	n.	%
Femmina	5044	53,4
Maschio	4108	43,5
Dato non disponibile	288	3,1

Tabella 2. Sesso anagrafico per specifiche condizioni (ordine alfabetico). RNMR, 2001-2021

Condizione	Femmina	Maschio	Dato non disponibile
Altri difetti gravi e invalidanti dello sviluppo sessuale con ambiguità dei genitali e/o discordanza cariotipo/sviluppo gonadico e/o fenotipo	3	4	1
Altre malformazioni congenite gravi e invalidanti dell'apparato genito-urinario	75	34	11
Difetti dello sviluppo sessuale con ambiguità dei genitali e/o discordanza cariotipo/sviluppo gonadico e/o fenotipo	67	20	11
Disgenesia gonadica	8	1	7
Displasia campomelica	1	0	0
Epispadia	2	1	2
Ermafroditismo vero	16	19	1
Estrofia vescicale	30	42	9

Condizione	Femmina	Maschio	Dato non disponibile
Pseudoermafroditismi	310	137	8
Sindrome da insensibilità completa agli androgeni	8	0	1
Sindrome da insensibilità parziale agli androgeni	26	11	1
Sindrome di Aarskog	6	63	6
Sindrome di Denys-Drash	4	6	0
Sindrome di Klinefelter	0	2792	0
Sindrome di Perrault	0	1	1
Sindrome di Smith-Lemli-Opitz	25	26	6
Sindrome di Turner	2576	37	104
Sindrome WAGR	9	10	1
Sindromi adrenogenitali congenite	1878	904	118

La distribuzione geografica delle segnalazioni non risulta omogenea sul territorio nazionale, come evidenziato dalla Figura 1. Sei Regioni, ovvero Veneto, Lombardia, Lazio, Emilia-Romagna, Campania e Piemonte ospitano da sole oltre il 60% dei soggetti.

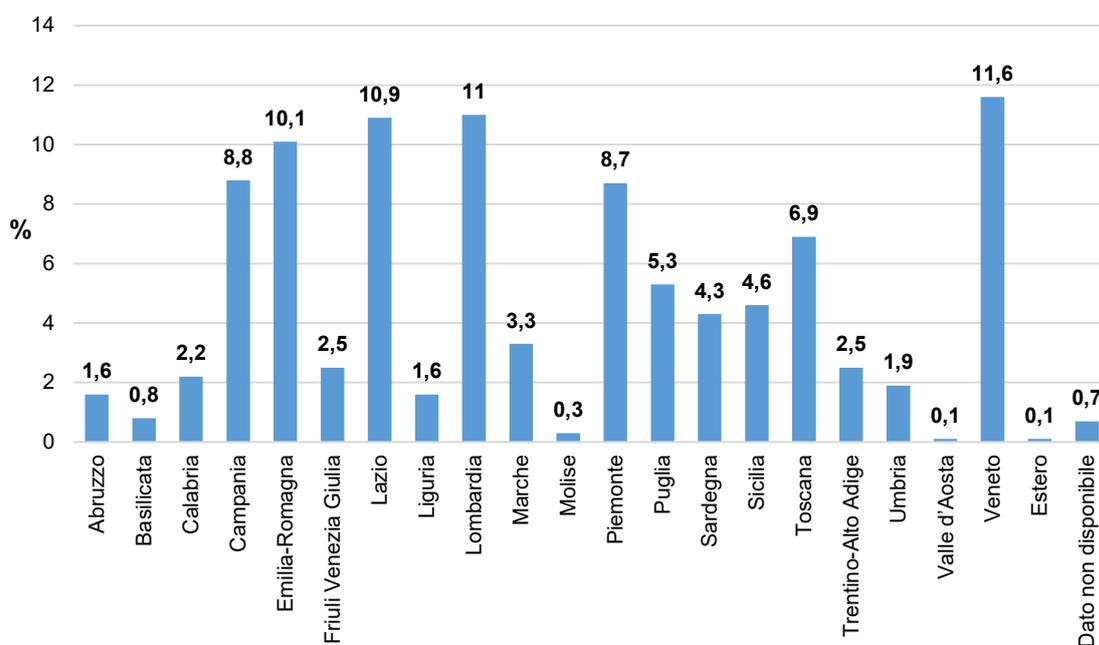


Figura 1. Segnalazioni delle sindromi per Regione di residenza. RNMR, 2001-2021 (per la sindrome di Klinefelter i dati sono limitati al periodo 2001-2016)

Queste stesse Regioni hanno inviato all’RNMR il maggior numero di segnalazioni di certificazione, come illustrato dalla Figura 2. In particolare, cinque ospedali presentano un numero significativamente più elevato di segnalazioni, superando quota 400 ciascuno: l’Azienda Ospedale Università di Padova, l’Azienda Ospedaliero-Universitaria S. Orsola-Malpighi – Bologna, l’IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù – Roma e l’Azienda Universitaria Policlinico Umberto I – Roma (Tabella A1 dell’Appendice A).

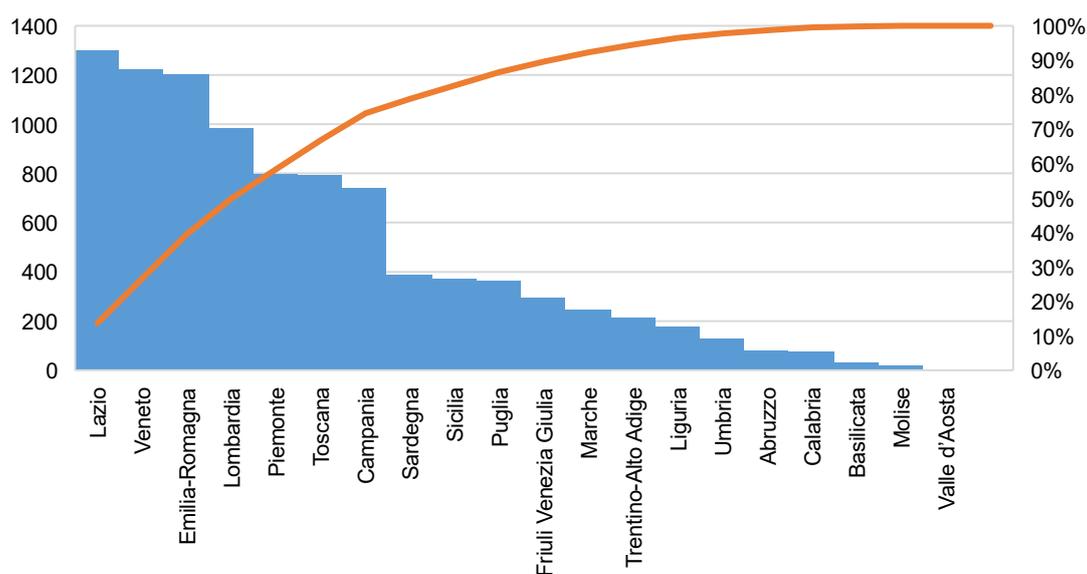


Figura 2. Dati di certificazione (n., %) per Regione di certificazione. RNMR, 2001-2021

Tuttavia, quando tali dati vengono messi in relazione con il numero di abitanti per Regione al 31.12.2021, soltanto il Veneto e l'Emilia-Romagna si confermano per un più alto numero di segnalazioni (Tabella 3).

Tabella 3. Regione di residenza: confronto segnalazioni dell'RNMR su popolazione residente. RNMR, 2001-2021

Regione di residenza	n.	%	Popolazione residente al 31/12/2021	N segnalazioni su popolazione residente * 10.000 abitanti
Abruzzo	150	1,6	1275950	1,18
Basilicata	78	0,8	541168	1,44
Calabria	212	2,2	1855454	1,14
Campania	832	8,8	5624420	1,48
Emilia-Romagna	955	10,1	4425366	2,16
Friuli Venezia Giulia	240	2,5	1194647	2,01
Lazio	1033	10,9	5714882	1,81
Liguria	153	1,6	1509227	1,01
Lombardia	1041	11,0	9943004	1,05
Marche	308	3,3	1487150	2,07
Molise	30	0,3	292150	1,03
Piemonte	819	8,7	4256350	1,92
Puglia	503	5,3	3922941	1,28
Sardegna	402	4,3	1587413	2,53
Sicilia	437	4,6	4833329	0,90
Toscana	655	6,9	3663191	1,79
Trentino-Alto Adige	239	2,5	1073574	2,23
Umbria	176	1,9	858812	2,05
Valle d'Aosta	9	0,1	123360	0,73
Veneto	1092	11,6	4847745	2,25
Stranieri	6	0,1	x	x
Dato mancante	70	0,7	x	x

L'analisi dei dati evidenzia una migrazione sanitaria totale pari al 29,5%, la cui quasi totalità (94%) fa riferimento a quattro condizioni: sindromi adrenogenitali congenite; sindrome di Turner; sindrome di Klinefelter; pseudoermafroditismi. Maggiori dettagli sono illustrati nei paragrafi dedicati a ciascuna condizione.

Dati per singola patologia o gruppo di patologie

Le analisi dei dati che seguono sono esclusivamente descrittive e aderiscono alla struttura di suddivisione in capitoli e gruppi presente nell'Allegato 7 del DPCM 12 gennaio 2017, nonché alle denominazioni ufficiali presente nella normativa vigente. Di conseguenza, se una specifica condizione segnalata è fatta afferire ad un gruppo (es. la *sindrome da insensibilità completa agli androgeni* afferisce al gruppo più ampio dei *difetti dello sviluppo sessuale con ambiguità dei genitali e/o discordanza cariotipo/sviluppo gonadico e/o fenotipo*), statistiche e descrizioni saranno presentate nel paragrafo dedicato a tale gruppo.

Per completezza di informazione, ogni condizione e/o gruppo sono accompagnati da una breve descrizione, corredata da codice di esenzione, codice ICD-9-CM e Orphacode, che rappresentano i riferimenti principali utilizzati nell'ambito delle attività dell'RNMR. Ogni descrizione include un elenco di referenze. Dove non specificato, tutte le informazioni si basano su quanto indicato sui portali web Orpha.net e Infintersex.it.

Si ricorda che i dati relativi all'intero ventennio non sono disponibili per tutte le variazioni delle caratteristiche del sesso qui presentate, poiché – come spiegato precedentemente – alcuni aggiornamenti normativi hanno modificato nel tempo l'elenco delle condizioni aventi diritto al codice di esenzione.

Gruppi e/o condizioni che seguiranno l'ordine dell'Allegato 7 del DPCM 12 gennaio 2017 sono:

- Capitolo 3. Malattie delle ghiandole endocrine
 - sindromi adrenogenitali congenite – RCG020
- Capitolo 4. Malattie del metabolismo
 - sindrome di Smith-Lemli-Opitz – RN1200*
- Capitolo 15. Malformazioni congenite, cromosomopatie e sindromi genetiche
 - sindrome di Turner – RN0680
 - sindrome di Aarskog – RN0790*
 - sindrome WAGR – RN1730*
 - estrofia vescicale – RN1810
 - displasia campomelica – RNG050*
 - difetti dello sviluppo sessuale con ambiguità dei genitali e/o discordanza cariotipo/sviluppo gonadico e/o fenotipo – RNG262
 - i. sindrome da insensibilità parziale agli androgeni (o sindrome di Reifenstein) – RNG262
 - ii. sindrome da insensibilità completa agli androgeni – RNG262
 - iii. disgenesia gonadica – RNG262
 - iv. sindrome di Perrault – RNG262
 - v. ermafroditismo vero – RN0240
 - vi. sindrome di Denys-Drash – RN1430
 - vii. pseudoermafroditismi – RNG010

* Le variazioni contraddistinte da un * afferiscono ad un gruppo di patologie che non hanno alcun riferimento alle condizioni intersex

- altri difetti gravi e invalidanti dello sviluppo sessuale con ambiguità dei genitali e/o discordanza cariotipo/sviluppo gonadico e/o fenotipo – RNG263
- altre malformazioni congenite gravi e invalidanti dell'apparato genito-urinario – RNG264
 - i. epispadia – RNG264.

Gruppi e/o condizioni che seguiranno l'ordine dell'Allegato 8 del DPCM 12 gennaio 2017 sono:

- sindrome di Klinefelter – 066 (vecchio codice fino al 2016: RN0690).

Sindromi adrenogenitali congenite

Capitolo 3	Malattie delle ghiandole endocrine
Codice di esenzione di gruppo	RCG020
ICD-9-CM	255.2
Orphacode	181412

Le sindromi adrenogenitali congenite, più conosciute in letteratura semplicemente come iperplasia surrenalica congenita, rappresentano un gruppo di condizioni autosomiche recessive che comportano variazioni ormonali complesse, dovute a carenze enzimatiche nella cascata steroidogenica surrenalica, tra le quali il deficit di 21-idrossilasi, il deficit di 11-beta-idrossilasi, il deficit di 17-alfa-idrossilasi, il deficit di 3-beta-idrossisteroide deidrogenasi, il deficit di 20,22-desmolasi, il deficit di StAR, e il deficit di citocromo P450 ossidoreduttasi. Di seguito riportiamo i dettagli relativi al deficit di 21-idrossilasi (21OH) che è la causa più comune di iperplasia surrenalica congenita. Tale variazione è causata da una mutazione nel gene CYP21A2 situato sul cromosoma 6p21.3. Questa mutazione causa il blocco della sintesi surrenalica di glucocorticoidi e di mineralcorticoidi, aumentando i livelli di 17-idrossiprogesterone (17OHP) e deviando i precursori steroidei nella via di sintesi degli androgeni. L'insufficienza di glucocorticoidi causa un incremento compensatorio dei livelli di ormone adrenocorticotropo (ACTH), con iperplasia surrenale e incremento dei precursori steroidei a monte del blocco enzimatico. A seconda dell'entità del difetto dell'enzima, tale variazione è classificata nelle forme classiche "con perdita di sali" o "virilizzante semplice" e nella forma non classica (26–29). La forma classica di deficit di 21OH ha una prevalenza di circa 1:14.000-1:18.000; la forma non classica ha una prevalenza di circa 1:200 nella popolazione caucasica, ma essendo una condizione spesso asintomatica, è probabile che molti casi non siano identificati e che la prevalenza sia quindi più elevata. Nella forma classica "con perdita di sali", la carenza del cortisolo e dell'aldosterone determina nel neonato una grave crisi surrenalica, caratterizzata da disidratazione e perdita di sodio fino allo shock che, se non trattato, porta rapidamente a morte nelle prime due settimane di vita. Nella forma "virilizzante semplice", l'attività dell'enzima è fortemente ridotta, ma tale da produrre sufficienti livelli di cortisolo e aldosterone e quindi da evitare la crisi surrenalica, a spese di un'eccessiva produzione di androgeni; quest'ultima determina una virilizzazione dei genitali esterni negli individui con cariotipo 46,XX. Questo meccanismo si verifica anche nella forma con perdita di sali. In particolare, i neonati con forme classiche e con cariotipo 46,XX possono presentare genitali tipicamente maschili oppure genitali esterni atipici con gonadi non palpabili; gli organi riproduttivi interni sono tipicamente femminili, e sono presenti ovaie funzionanti. Il neonato con cariotipo 46,XY ha invece genitali esterni e organi riproduttivi interni tipicamente maschili. Nelle forme di deficit di 21OH non classiche, l'attività residua dell'enzima è tale per cui la produzione di aldosterone e cortisolo è conservata o solo minimamente ridotta, tale da essere del tutto asintomatica; l'eccesso di androgeni è molto lieve, tanto che alla nascita i genitali esterni sono tipicamente femminili nelle persone con cariotipo 46,XX. Per questo motivo, questa

condizione raramente viene identificata nel neonato, a maggior ragione negli individui con cariotipo 46,XY, in cui non è presente alcun segno di deficit o eccesso ormonale.

Durante l'infanzia, l'eccesso di ormoni maschili prodotti dalle ghiandole surrenaliche può determinare, negli individui di entrambi i sessi cromosomici, la prematura comparsa dei peli pubici e ascellari, e in alcuni casi anche i primi segni della pubertà, con il possibile esito del raggiungimento di un'altezza da adulto inferiore rispetto a quella attesa. Di solito, le persone con cariotipo 46,XX presentano un menarca spontaneo, spesso associato ad acne, irsutismo, alopecia androgenetica, oligomenorrea. Le persone con cariotipo 46,XY possono presentare un ridotto volume testicolare e una forma particolare di tumore benigno del testicolo.

Per quanto riguarda la diagnosi, essendo la forma non classica del deficit di 21OH molto comune, è previsto uno screening neonatale che consiste nel dosaggio dei livelli ematici di 17OHP. Se i livelli di 17OHP risultano elevati, la diagnosi viene confermata dal test di stimolazione con ACTH ed eventualmente dall'analisi genetica. Lo stesso inquadramento può essere effettuato se la condizione è sospettata durante le fasi successive della vita, ad esempio in seguito all'individuazione di genitali atipici. In questi casi, spesso la prima valutazione avviene per la precoce comparsa di peli pubici e ascellari o di segni di pubertà, oppure, in età adulta, per oligomenorrea, infertilità o segni di eccesso di androgeni (es. acne e/o irsutismo) in persone con cariotipo 46,XX. L'inquadramento richiede, anche in questo caso, una valutazione ormonale (in particolare, è indicativo il valore di 17OHP marcatamente elevato) e l'analisi genetica.

Secondo quanto riportato dalla letteratura scientifica, i neonati con cariotipo 46,XX e deficit di 21OH con genitali esterni atipici vengono generalmente assegnati alla nascita al genere femminile e riportano più frequentemente un'identità di genere femminile. Ovviamente, solo l'individuo stesso sarà in grado di esprimere la propria identità di genere, che potrebbe essere o meno congruente con il genere assegnato alla nascita. Pertanto, le più recenti raccomandazioni sostengono la necessità di posticipare interventi parzialmente reversibili o irreversibili (compresi eventuali interventi chirurgici volti alla femminilizzazione dei genitali) ad un momento in cui la persona potrà esprimere un consenso consapevole in merito. Laddove la presenza di genitali atipici rappresenti una fonte di disagio per la persona o la famiglia, deve essere offerto un supporto e *counselling* professionale multidisciplinare; tale supporto ha gli obiettivi di ottimizzare il benessere psicosociale della persona e di esplorare i desideri e le necessità relative ad eventuali trattamenti di affermazione di genere, compresa la chirurgia di femminilizzazione dei genitali esterni, che in ogni caso deve essere effettuata da un team chirurgico esperto. Nel caso in cui la persona assegnata al genere femminile alla nascita riporti un'identità di genere maschile, potrà effettuare, in caso ne senta la necessità, un percorso medico e/o chirurgico di affermazione di genere.

Le forme classiche di deficit di 21OH generalmente richiedono una terapia sostitutiva degli ormoni carenti (30). In primo luogo, è necessario un trattamento con glucocorticoidi, con finalità non solo sostitutiva, ma anche per ridurre la produzione degli androgeni in eccesso. Inoltre, almeno nel primo anno di vita è generalmente necessario il trattamento con fluoridrocortisone, per compensare il deficit di aldosterone. Nelle forme classiche con perdita di sali, l'individuazione tempestiva di questa condizione e il conseguente trattamento sostitutivo degli ormoni carenti è un'emergenza medica, perché il mancato trattamento può condurre a morte il neonato.

In alcuni casi, i glucocorticoidi vengono prescritti anche nei bambini e adolescenti con forme non classiche, che di per sé non avrebbero necessità di un trattamento sostitutivo degli ormoni carenti, ma che possono necessitare di questa terapia per evitare l'eccesso degli androgeni, che potrebbero portare a precoci segni di pubertà o ad un'altezza finale inferiore a quella attesa. Nelle persone con forme classiche di deficit di 21OH, il trattamento sostitutivo è generalmente mantenuto per tutta la vita. Nel caso di persone con forme non classiche, una volta raggiunta l'età adulta è necessaria una valutazione individuale. Le persone con deficit di 21OH possono

presentare un grado variabile di riduzione della fertilità. In caso di gravidanza, è importante un *counseling* genetico prenatale per individuare il rischio di trasmissione del deficit di 21OH alla prole, al fine di individuare tempestivamente il rischio di crisi surrenalica nel neonato. Fino al 2016, la definizione usata nei decreti di riferimento è stata “iperplasia surrenalica congenita” e, a quella data, l’RNMR riportava 400 casi, 297 di sesso anagrafico femminile e 103 di sesso anagrafico maschile. Con l’aggiornamento dei LEA la definizione è stata cambiata in sindromi adrenogenitali congenite. Il presente report riporta i dati del gruppo nel suo insieme. Nel ventennio 2001-2021 le certificazioni del codice RCG020 hanno riguardato 2900 soggetti, di cui poco meno della metà (47,5%) residenti nel Nord Italia (Tabella 4). La migrazione per motivi sanitari ha riguardato il 37,6% delle persone.

Tabella 4. SINDROMI ADRENOGENITALI CONGENITE: dati demografici. RNMR, 2001-2021

Dato	n.
Sesso anagrafico	
Femmina	1878
Maschio	904
Dato mancante	118
Regione di residenza	
Abruzzo	52
Basilicata	24
Calabria	83
Campania	245
Emilia-Romagna	347
Friuli Venezia Giulia	92
Lazio	249
Liguria	24
Lombardia	315
Marche	106
Molise	10
Piemonte	208
Puglia	174
Sardegna	130
Sicilia	190
Toscana	177
Trentino-Alto Adige	81
Umbria	68
Valle d’Aosta	3
Veneto	307
Estero	2
Dato mancante	13
Migrazione sanitaria	
Sì	1091

La Figura 3 mostra il numero delle certificazioni inviate per ciascuna Regione.

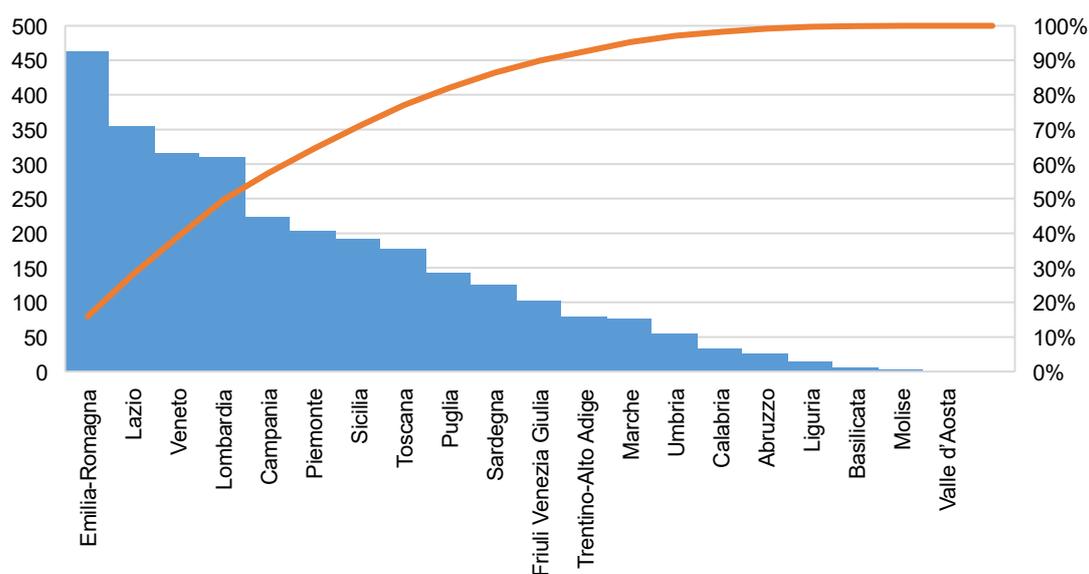


Figura 3. SINDROMI ADRENOGENITALI: dati (n., %) di certificazione per Regione. RNMR, 2001-2021

In linea con l'indicazione della residenza, emerge un'ampia predominanza dell'Emilia-Romagna (in particolare, le certificazioni provengono principalmente dal Policlinico Sant'Orsola-Malpighi - Bologna), seguita da Lazio (principalmente dall'IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù - Roma), dal Veneto (l'attività riguarda soprattutto l'Azienda Ospedale Università di Padova) e dalla Lombardia (con invii soprattutto dall'IRCCS Ospedale San Raffaele - Milano) (Tabella A2 dell'Appendice A).

Sindrome di Smith-Lemli-Opitz

Capitolo 4	Malattie del metabolismo
Gruppo di afferenza	Difetti congeniti della sintesi del colesterolo
Codice di esenzione sindrome	RN1200
ICD-9-CM	759.89
Orphacode	818

La sindrome di Smith-Lemli-Opitz (SLOs) è provocata da un difetto della produzione del colesterolo secondaria a mutazioni del gene DHCR7 localizzato sul cromosoma 11 (11q13.4) che codifica per l'enzima 3-beta-idrossisteroide-delta 7-reduttasi (31). Questo enzima è responsabile della conversione del 7-deidrocolesterolo (7DHC) in colesterolo. La trasmissione della sindrome è autosomica recessiva. La sua incidenza è stimata tra 1:10.000 e 1:70.000 (32). Circa l'1-2% della popolazione bianca è portatore sano. L'incidenza delle persone con SLOs è inferiore a causa della mortalità perinatale nei casi gravi e della sottodiagnosi nei casi lievi (33). Nella maggior parte dei casi, il quadro clinico è evidente fin dalla nascita, tuttavia sono possibili anche forme lievi identificate durante l'infanzia o in età adulta. La diagnosi si basa sul riscontro di un aumento dei valori di 7DHC nel plasma o nei tessuti e viene confermata dall'analisi molecolare. Le analisi di *imaging* (TC, risonanza magnetica, ecocardiogramma) sono utili per individuare le varie condizioni anatomiche associate. Le caratteristiche cranio-facciali comuni includono la

microcefalia (riscontrata nell'80% dei casi), il restringimento bitemporale, la ptosi, una sella nasale larga con radice corta, narici anteverse (presenti nel 90% dei casi), un mento ridotto e la micrognazia. Talvolta si possono osservare anche cataratta, strabismo e nistagmo. Altri segni clinici possono comprendere palatoschisi (riscontrata nel 33% dei pazienti), fotosensibilità, rizomelia, polidattilia postassiale alle mani e ai piedi, sindattilia del II-III dito dei piedi (presente nel 95% dei casi) e pollici corti con impianto prossimale. Negli individui con cariotipo 46,XY si osservano spesso (70% dei casi) variazioni genitali come pene di dimensioni ridotte, ipospadia e altre atipie genitali. È possibile che si verifichino anche cardiopatie congenite come difetti del setto atriale e ventricolare, pervietà del dotto arterioso, canale atrioventricolare. Tra le variazioni gastrointestinali comuni vi sono problemi alimentari, reflusso gastroesofageo, stenosi pilorica, malrotazione e aganglionosi del colon.

Il trattamento della persona con SLOs è sintomatico; la maggior parte dei pazienti viene trattata con integrazioni di colesterolo. La chirurgia è indicata in presenza di disturbi secondari alle variazioni anatomiche. La prognosi dipende dalla gravità della malattia e dalle variazioni anatomiche correlate.

L'RNMR ha ricevuto nel ventennio di riferimento 57 segnalazioni. Rispetto al sesso anagrafico, in sei schede il dato è mancante; per il resto, il sesso anagrafico maschile e femminile sono equamente rappresentati (Tabella 5). La Regione di residenza maggiormente rappresentata è la Campania. La migrazione sanitaria è riportata nel 40,3% dei casi.

Tabella 5. SINDROME DI SMITH-LEMLI-OPITZ: dati demografici. RNMR, 2001-2021

Dato	n.
Sesso anagrafico	
Femmina	25
Maschio	26
Dato non disponibile	6
Regione di residenza	
Abruzzo	3
Basilicata	1
Calabria	3
Campania	13
Friuli Venezia Giulia	5
Emilia-Romagna	1
Lazio	2
Liguria	1
Lombardia	5
Marche	1
Molise	1
Piemonte	2
Puglia	6
Sicilia	6
Veneto	7
Migrazione sanitaria	
Sì	23

La Figura 4 fornisce il dettaglio delle Regioni che hanno rilasciato le certificazioni. Si evince che la maggior parte delle segnalazioni in questo ambito sono pervenute dalla Campania (29,8%), Regione che registra anche numeri più alti nel campo relativo alla residenza, seguita dal Lazio (15,8%) e dal Friuli Venezia Giulia (14,0%). Il dettaglio delle strutture certificanti è riportato nella Tabella A3 dell'Appendice A.

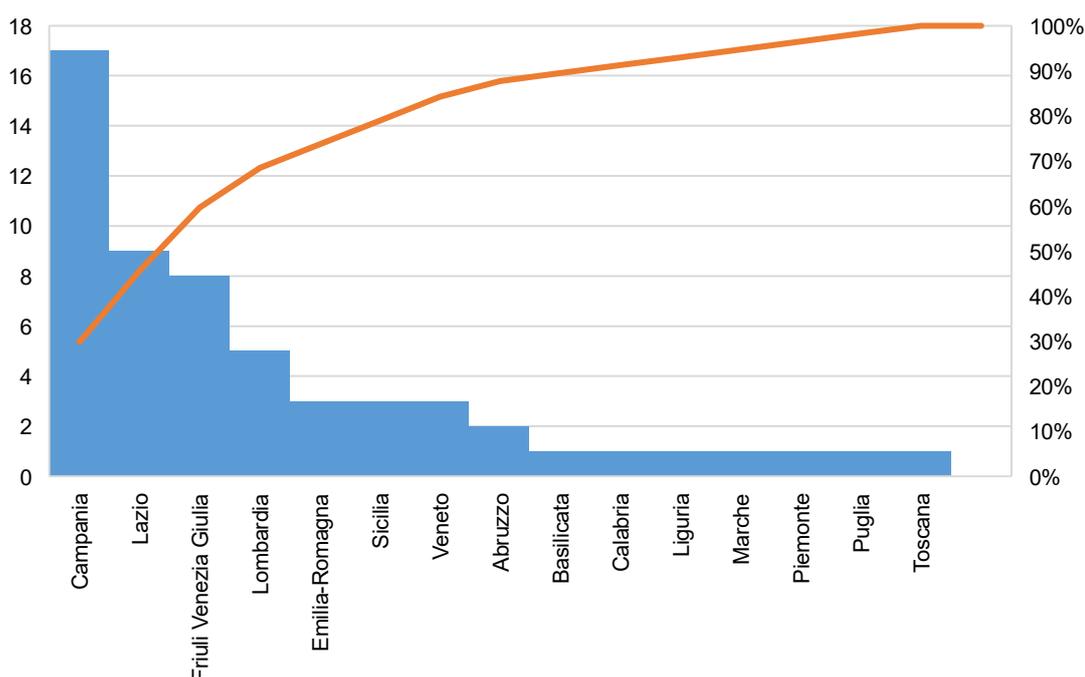


Figura 4. SINDROME DI SMITH-LEMLI-OPITZ:
dati (n., %) di certificazione per Regione. RNMR, 2001-2021

Sindrome di Turner

Capitolo 15	Malformazioni congenite, cromosomopatie e sindromi genetiche
Gruppo di afferenza	Sindromi da aneuploidia cromosomica
Codice di esenzione sindrome	RN0680
ICD-9-CM	758.6
Orphacode	881

La sindrome di Turner è una condizione caratterizzata da un'alterazione numerica o strutturale del cromosoma sessuale X. La monosomia del cromosoma X è responsabile di meno della metà dei casi di sindrome di Turner, mentre molti altri sono dovuti a condizioni come il mosaicismo (con una linea cellulare 45,X), o ad anomalie dei cromosomi X o Y (come delezione, isocromosoma X, cromosoma dicentrico). Queste variazioni cromosomiche non sono di natura ereditaria, ma sono il risultato di errori durante la gametogenesi o le prime divisioni cellulari successive alla fecondazione. La sindrome di Turner riguarda circa 5 su 10.000 nascite femminili.

Le persone con sindrome di Turner possono manifestare una vasta gamma di segni e sintomi (34,35). La caratteristica più frequente è la velocità di crescita inferiore alla media, che inizia a manifestarsi intorno ai 5-6 anni e porta alla bassa statura dell'individuo. Al momento della nascita, possono essere presenti linfedemi congeniti alle mani e ai piedi, torace ampio, basso impianto delle orecchie e dei capelli. Altri segni includono torace "a scudo", capezzoli distanziati, *pterygium colli*, cubito valgo, micrognazia, retrognazia, palato arcuato, ptosi palpebrale, epicanto, e ipertelorismo oculare.

Le persone con questa sindrome presentano un aumentato rischio di sviluppare malattie autoimmuni come la tiroidite di Hashimoto e la malattia celiaca, insieme a variazioni dell'apparato cardiovascolare (specialmente aorta bicuspidale e/o ipertensione arteriosa), dell'apparato urinario e scheletrico. Con l'avanzare dell'età, possono manifestarsi perdita dell'udito e cambiamenti nella funzionalità epatica.

La sindrome di Turner è una delle cause più comuni di insufficienza ovarica prematura dovuta a un processo accelerato di degenerazione dei follicoli ovarici. La maggior parte delle persone con questa sindrome non presenta uno sviluppo mammario e presenta amenorrea primaria. Tuttavia, circa il 15-30% delle persone può manifestare uno sviluppo puberale iniziale del seno seguito da amenorrea secondaria e insufficienza ovarica prematura. Una piccola percentuale di persone può avere uno sviluppo puberale normale e mestruazioni regolari.

Le funzioni cognitive solitamente non sono compromesse, anche se possono esserci specifici deficit neurocognitivi con difficoltà nell'attenzione e nell'orientamento spazio-temporale.

La sindrome di Turner viene occasionalmente diagnosticata durante i test prenatali (amniocentesi, villocentesi, DNA fetale). Più comunemente, si sospetta dopo la nascita sulla base dei segni clinici caratteristici, in caso di ritardo di crescita inspiegato, ritardo puberale, amenorrea primaria o secondaria. La diagnosi è confermata dall'analisi del cariotipo (35).

La gestione delle persone con sindrome di Turner richiede un approccio multidisciplinare che coinvolge specialisti diversi (pediatra, endocrinologo, ginecologo esperto in medicina della riproduzione e ostetrico, cardiologo) alla luce degli innumerevoli aspetti da prendere in carico (35). È inoltre di fondamentale importanza offrire alla persona un adeguato supporto psicologico.

Alla luce delle svariate comorbidità che si accompagnano alla sindrome di Turner è necessario uno stretto monitoraggio attraverso controlli clinici periodici, in modo da prevenire/gestire tempestivamente le possibili complicanze. Dal punto di vista ginecologico, la terapia ormonale ha un ruolo fondamentale nelle persone che si presentano con amenorrea primaria o secondaria. Tale terapia ha come scopo sia l'induzione della pubertà (attraverso dosi crescenti di estradiolo e successivamente di progesterone) sia il mantenimento dei caratteri sessuali secondari, una adeguata crescita uterina, una preservazione della salute ossea e la prevenzione dei rischi cardiovascolari. La terapia ormonale sostitutiva deve continuare fino a circa 50-51 anni, ovvero l'età media della menopausa. Dal punto di vista della fertilità è importante ricordare che in queste persone la probabilità di concepimento spontaneo cala rapidamente con il passare degli anni e che le tempistiche dell'esaurimento ovarico sono imprevedibili. Per questo è necessario eseguire un accurato *counseling* in merito alle varie opzioni di fertilità e preservazione degli ovociti (o del tessuto ovarico in età prepubere) il prima possibile. Nelle pazienti con sindrome di Turner, la gravidanza viene classificata ad alto rischio e spesso richiede la sorveglianza da parte di un gruppo multidisciplinare composto, oltre che dal ginecologo, anche dal cardiologo, dall'endocrinologo e da altri specialisti.

Nel ventennio 2001-2021, l'RNMR ha ricevuto 2717 segnalazioni, evidenziando nel 94,8% dei casi l'indicazione del sesso anagrafico femminile, rispetto a solo l'1,4% relativo a quello maschile. In 104 casi il dato è mancante (Tabella 6). Il dato di migrazione si riferisce a circa il 35% delle segnalazioni.

Per quanto riguarda la residenza delle persone con sindrome di Turner, le Regioni maggiormente rappresentate, che insieme accolgono il 53,4% dei soggetti segnalati, sono il Veneto, la Lombardia e il Lazio, seguite dalla Campania e dall'Emilia-Romagna. Nel 35,0% dei casi è stata registrata una migrazione sanitaria.

La Figura 5 illustra per ciascuna Regione il numero di certificazioni inviate all'RNMR, mentre la Tabella A4 dell'Appendice A fornisce il dettaglio delle strutture che le hanno rilasciate.

Tabella 6. SINDROME DI TURNER: dati demografici. RNMR, 2001-2021

Dato	n.
Sesso anagrafico	
Femmina	2576
Maschio	37
Dato mancante	104
Regione di residenza	
Abruzzo	55
Basilicata	18
Calabria	70
Campania	296
Emilia-Romagna	227
Friuli Venezia Giulia	74
Lazio	300
Liguria	63
Lombardia	312
Marche	91
Molise	10
Piemonte	196
Puglia	139
Sardegna	126
Sicilia	124
Toscana	141
Trentino-Alto Adige	75
Umbria	47
Valle d'Aosta	10
Veneto	316
Estero	2
Dato mancante	25
Migrazione sanitaria	
Sì	952

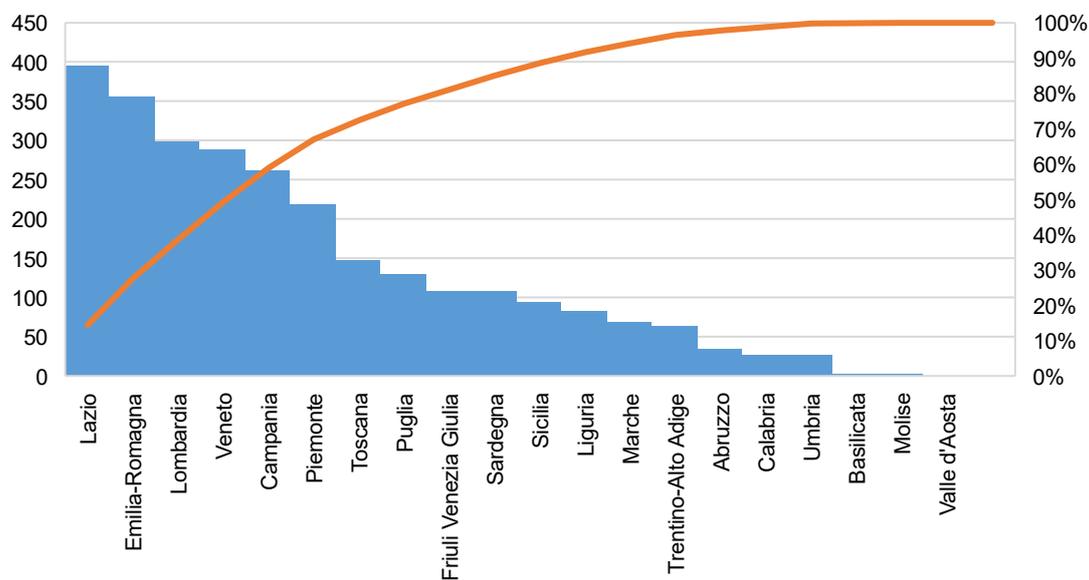


Figura 5. SINDROME DI TURNER: dati (n., %) di certificazione per Regione. RNMR, 2001-2021

La Regione con il maggior numero di certificazioni è il Lazio (soprattutto dall’Ospedale Pediatrico Bambino Gesù e dal Policlinico Umberto I), seguita da tre Regioni del Nord: Emilia-Romagna (con particolare riferimento al Policlinico Sant’Orsola-Malpighi), Lombardia (soprattutto dall’Ospedale San Raffaele di Milano) e Veneto (principalmente dall’Azienda Ospedale Università di Padova). Insieme, queste quattro Regioni hanno prodotto poco meno della metà di tutte le certificazioni (49,3%) nel corso degli anni.

Sindrome di Aarskog

Capitolo 15	Malformazioni congenite, cromosomopatie e sindromi genetiche
Gruppo di afferenza	Sindromi malformative congenite gravi e invalidanti con bassa statura come segno principale
Codice di esenzione sindrome	RN0790
ICD-9-CM	759.89
Orphacode	915

La sindrome di Aarskog-Scott (AAS), nota anche come displasia faciogenitale, è una condizione geneticamente e clinicamente eterogenea. La prevalenza stimata è di circa 1:25.000. La forma meglio caratterizzata è associata alle mutazioni del gene *FGD1* (*faciogenital dysplasia 1*), che si trova nel locus Xp11.21 (36). È possibile che siano coinvolti uno o più altri geni, in quanto nella maggior parte dei casi familiari non è ancora stata identificata la base genetica. A causa di questa eterogeneità la trasmissione può essere autosomica dominante, autosomica recessiva, recessiva legata al cromosoma X. L’età di esordio è quella infantile. La AAS interessa prevalentemente le persone con cariotipo 46,XY. I segni facciali includono un caratteristico aspetto “a V” dei capelli nella porzione mediana della fronte (noto come “picco della vedova”), ipertelorismo, rime palpebrali oblique verso il basso, radice del naso larga, narici anteverse, ipoplasia della mascella, una plica trasversale sotto il labbro inferiore e/o padiglioni auricolari prominenti e con basso impianto. Le persone con AAS presentano anche mani e piedi larghi e corti, pliche interdigitali, clinodattilia, iperestensione delle articolazioni interfalangee prossimali e flessione delle articolazioni interfalangee distali (“dita a collo di cigno”). I parametri auxologici sono di solito normali alla nascita, ma la crescita è lenta durante la prima e la seconda infanzia, con bassa statura fino alla pubertà, che spesso è ritardata. Durante la tarda adolescenza, solitamente si verifica un aumento improvviso della crescita, risultando comunque in una statura finale moderatamente bassa. Le atipie genitali possono includere criptorchidismo, macroorchidismo, scroto “a scialle” e, più raramente, ipospadia. Tuttavia, la fertilità è generalmente preservata. Le persone con AAS possono presentare anche difficoltà di apprendimento e comportamentali, spesso riscontrate nella prima infanzia. Le persone non affette da AAS ma portatrici di una delle mutazioni possono manifestare un fenotipo più attenuato caratterizzato da ipertelorismo e impianto a V dei capelli sulla fronte. La diagnosi clinica è supportata dall’esame fisico e dal riconoscimento dei segni clinici più caratteristici e può essere confermata dai test molecolari, basati sull’analisi del gene *FGD1*. Quando la diagnosi molecolare non è conclusiva, devono essere prese in considerazione le possibili diagnosi differenziali. La diagnosi prenatale per le gravidanze ad alto rischio è tecnicamente possibile quando la mutazione segregante nella famiglia è nota. La maggior parte delle persone con AAS presenta una buona prognosi con una evoluzione favorevole verso l’età adulta; il quadro mentale migliora con il progredire dell’età.

Nel ventennio 2001-2021, sono state registrate 75 segnalazioni inviate all’RNMR, con una prevalenza del sesso anagrafico maschile (84%) e la maggior parte dei soggetti residenti in Campania, Lazio, Veneto e Sicilia (Tabella 7). Alta percentuale di mobilità sanitaria che raggiunge il 56%.

Tabella 7. SINDROME DI AARSKOG: dati demografici. RNMR, 2001-2021

Dato	n.
Sesso anagrafico	
Femmina	6
Maschio	63
Dato mancante	6
Regione di residenza	
Abruzzo	4
Campania	14
Emilia-Romagna	3
Friuli Venezia Giulia	2
Lazio	11
Lombardia	3
Piemonte	6
Puglia	2
Sardegna	5
Sicilia	7
Toscana	6
Umbria	1
Veneto	8
Dato non disponibile	3
Migrazione sanitaria	
Sì	42

La Tabella A5 dell'Appendice A e la Figura 6 la mostrano che la Regione che ha effettuato un numero maggiore di certificazioni è la Toscana (in particolare l'Azienda Ospedaliero-Universitaria Senese), seguita da Lazio, Campania e Friuli Venezia Giulia.

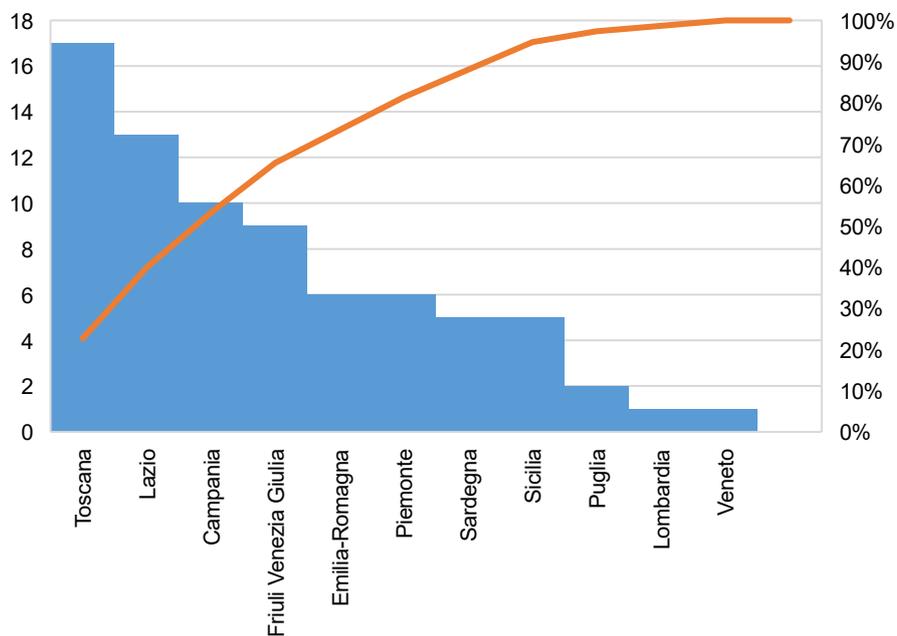


Figura 6. SINDROME DI AARSKOG: dati (n., %) di certificazione per Regione. RNMR, 2001-2021

Sindrome WAGR

Capitolo 15	Malformazioni congenite, cromosomopatie e sindromi genetiche
Gruppo di afferenza	Sindromi da riarrangiamenti strutturali sbilanciati cromosomici e genomici
Codice di esenzione sindrome	RN1730
ICD-9-CM	759, 743.45, 189.0
Orphacode	893

La sindrome WAGR è caratterizzata da una variabilità di presentazione clinica dipendente dalla combinazione delle condizioni comprese nell'acronimo WAGR (W: tumore di Wilms; A: aniridia; G: anomalie genito-urinarie; R: ritardo mentale) (37,38). Tale condizione è causata da una delezione *de novo* a carico del cromosoma 11p13 (39,40). I geni interessati includono PAX6 e WT1. Può essere interessato anche il gene BDNF in una variante di tale sindrome, chiamata WAGRO, caratterizzata dalla comparsa di obesità in età evolutiva. La maggior parte dei casi è sporadica. In casi rari, la sindrome può essere ereditata in modo autosomico dominante. La prevalenza è di circa 1:500.000-1:1.000.000. Non c'è predominanza né maschile né femminile. La sindrome WAGR ha un'ampia gamma di manifestazioni cliniche; la maggior parte delle persone con tale sindrome presenta ≥ 2 caratteristiche cliniche. L'esordio è alla nascita, ma può essere diagnosticata in età più avanzata, poiché le caratteristiche cliniche possono essere difficili da individuare o non si manifestano in molti pazienti. L'aniridia congenita di gravità variabile è quasi sistematicamente presente alla nascita ed è spesso associata ad altre atipie oculari come cataratta, glaucoma, deficit limbare, ipoplasia del nervo ottico e opacizzazione/vascolarizzazione corneale, con conseguente compromissione visiva. Alcune persone sono a rischio di sviluppare insufficienza renale in fase terminale, specialmente quando presentano il tumore di Wilms (45-60% dei pazienti). Possono anche essere presenti atipie genito-urinarie, ad esempio genitali atipici, difficoltà di svuotamento della vescica, duplicazione ureterale, ipospadia e criptorchidismo nelle persone con cariotipo 46,XY, atipie a carico di utero e ovaie nelle persone con cariotipo 46,XX, disabilità intellettiva variabile e disturbi comportamentali. Un gran numero di persone con tale sindrome sviluppa obesità. La diagnosi si basa sui segni clinici e può essere ritardata poiché alcune manifestazioni si sviluppano tardi o sono più facili da rilevare nell'adulto. L'aniridia congenita nei neonati dovrebbe indurre a un test genetico per rilevare le delezioni specifiche associate al fenotipo e invalidare o confermare la diagnosi di sindrome WAGR. La gestione e il trattamento sono complessi e richiedono un approccio multidisciplinare. Dovrebbero essere fornite misure di supporto per la disabilità visiva e la sensibilità alla luce. Può essere necessario un intervento medico o chirurgico per anomalie oculari come cataratta, glaucoma o complicanze corneali. Chirurgia, chemioterapia e radioterapia possono essere raccomandate per il trattamento dei tumori. I pazienti richiedono un monitoraggio oncologico e oftalmologico continuo per tutta la vita. Il trapianto può essere necessario per la malattia renale. La gestione dell'obesità richiede un approccio personalizzato, adattato alle esigenze e circostanze di ciascun individuo. I pazienti e le loro famiglie spesso necessitano di supporto psicologico. Lo sviluppo dei tumori di Wilms è il principale fattore di mortalità precoce. Con una diagnosi precoce e un trattamento appropriato, la prognosi è migliorata.

Considerando la sua rarità, le segnalazioni all'RNMR relative alla condizione WAGR negli ultimi vent'anni sono risultate solamente 20, di cui il 50,0% riguardava individui di sesso anagrafico maschile. Dai dati disponibili, emerge che la popolazione affetta da WAGR è distribuita in modo piuttosto omogeneo sul territorio nazionale. Tuttavia, si nota che la metà (50%) delle persone ha lasciato la propria Regione per motivi sanitari, rivolgendosi a strutture sanitarie al di fuori della Regione di residenza (Tabella 8).

Tabella 8. SINDROME WAGR: dati demografici. RNMR, 2001-2021

Dato	n.
Sesso anagrafico	
Femmina	9
Maschio	10
Dato non disponibile	1
Regione di residenza	
Abruzzo	1
Basilicata	1
Campania	1
Emilia-Romagna	1
Lazio	2
Lombardia	2
Piemonte	2
Puglia	2
Sardegna	1
Sicilia	1
Toscana	3
Trentino-Alto Adige	1
Veneto	2
Migrazione sanitaria	
Sì	10

La Figura 7 rappresenta il numero delle certificazioni complessive per ciascuna Regione. La linea di deviazione sottolinea che oltre il 70% delle certificazioni si riferiscono in particolare a quattro Regioni: Lazio, Piemonte, Puglia e Toscana. Il dettaglio delle strutture certificanti è fornito nella Tabella A6 dell'Appendice A.

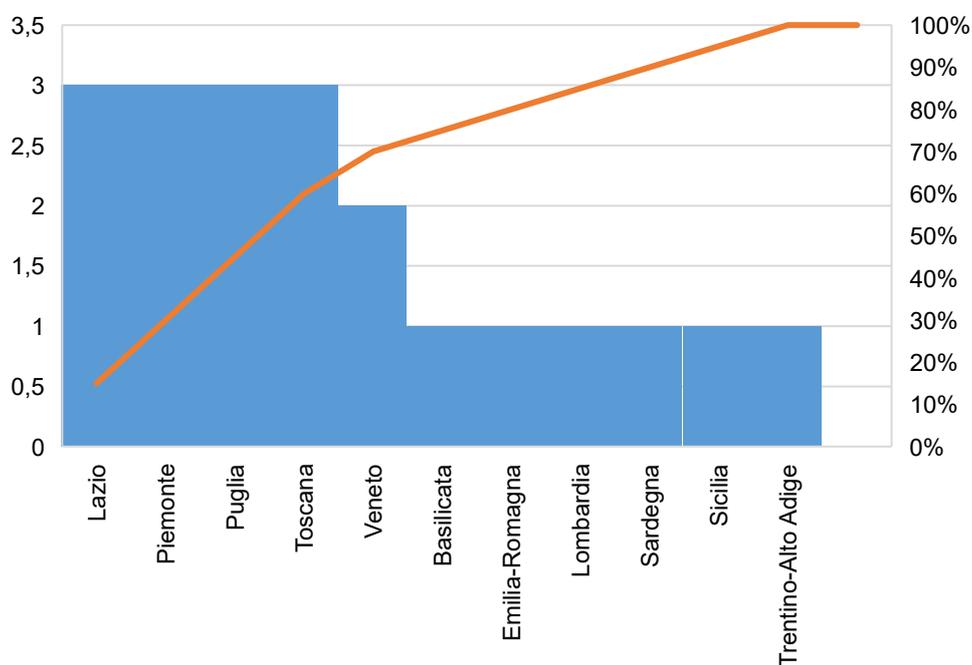


Figura 7. SINDROME WAGR: dati (n., %) di certificazione per Regione. RNMR, 2001-2021

Estrofia vescicale

Capitolo 15	Malformazioni congenite, cromosomopatie e sindromi genetiche
Codice di esenzione sindrome	RN1810
ICD-9-CM	753.5
Orphacode	93930

L'estrofia vescicale è una variazione genitourinaria congenita caratterizzata da un incompleto sviluppo della porzione anteriore della vescica, dell'uretra e della parete addominale anteriore (41). Inoltre, la parte posteriore della vescica è estroflessa e fusa lateralmente con la parete addominale residua. L'estrofia completa della vescica, che rappresenta la varietà più frequente, si associa ad una diastasi delle ossa pubiche e a epispadia con scroto piatto e largo nelle persone con cariotipo 46,XY e un clitoride fissurato nelle persone con cariotipo 46,XX. Le atipie genitali possono interferire con la vita sessuale. Indipendentemente dal sesso anagrafico, l'uretra si presenta come un lembo breve e piatto di mucosa e il collo vescicale è rudimentale o assente. Le alterazioni spinali si verificano in circa il 7% dei casi, mentre quelle gastrointestinali sono rare. L'estrofia vescicale, nella sua forma più classica, ha un'incidenza di 2,1-4,0 per 100.000 nati vivi con una distribuzione fra i due sessi sbilanciata su quello maschile. Non si conosce l'esatta embriogenesi dell'estrofia. Un'ipotesi è quella secondo cui la mancata regressione della membrana cloacale nelle fasi iniziali della gestazione impedisca la crescita del mesoderma nella parete addominale anteriore e la chiusura della vescica stessa, e mantenga distanti le ossa pubiche ischiatiche. Nonostante la causa sottostante rimanga ancora sconosciuta, è probabile che fattori genetici e ambientali giochino un ruolo nel suo sviluppo. Le analisi citogenetiche e molecolari hanno rivelato variazioni cromosomiche, anche se nessuna di queste sembra essere causativa. Alcuni studi hanno inoltre riportato l'insorgenza di questa condizione dopo esposizione materna periconcezionale a infezioni e a teratogeni, come farmaci o alcol. La diagnosi viene generalmente fatta con la semplice ispezione, ma la ricerca di altre atipie associate e la valutazione della funzionalità delle vie urinarie superiori richiedono ulteriori accertamenti. L'approccio chirurgico è orientato verso un recupero anatomico-funzionale degli organi e delle strutture compromesse dalla disembriopatia, per quanto possibile. Nelle persone non sottoposte a chirurgia, l'incontinenza urinaria persistente determina un'escoriazione e un'ulcerazione della vescica e della cute circostante. La mucosa vescicale infiammata assume un aspetto iperplastico e polipoide ed è frequente una trasformazione neoplastica maligna. Si possono verificare varianti più lievi o più gravi della classica forma di estrofia descritta. L'estrofia incompleta è una condizione meno frequente in cui le ossa pubiche sono integre e i genitali non presentano atipie, con le uniche alterazioni a carico della parete addominale e della vescica. L'estrofia della cloaca, d'altra parte, rappresenta un problema più grave dell'estrofia completa della vescica poiché, accanto a questa, c'è uno sventramento con prolasso dell'intestino e di altri organi addominali.

L'RNMR ha iniziato a ricevere segnalazioni alla fine del 2017, successivamente all'aggiornamento dei LEA. Dall'entrata in vigore dei nuovi LEA al 31 dicembre 2021, le segnalazioni sono state 81. L'analisi del sesso anagrafico (Tabella 15), per il quale risultano incomplete nove schede, evidenzia una percentuale più alta per i maschi (51,8%). La Lombardia risulta essere la Regione di residenza con oltre un terzo delle segnalazioni (35,8%), seguita da Lazio (11, 1%) e Veneto (8,6%). Si registra una migrazione sanitaria del 25,9% (Tabella 9).

Come evidenziato dalla Figura 8 e dalla Tabella A7 dell'Appendice A, più della metà (51,8%) delle certificazioni proviene dalla Lombardia, con particolare riferimento alla Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano, mentre ne provengono poco più di una decina dalle strutture del Veneto. Nelle altre Regioni i numeri sono piuttosto esigui.

Tabella 9. ESTROFIA VESCICALE: dati demografici. RNMR, 2017-2021

Dato	n.
Sesso anagrafico	
Femmina	30
Maschio	42
Dato non disponibile	9
Regione di residenza	
Campania	4
Emilia-Romagna	4
Friuli Venezia Giulia	1
Lazio	9
Liguria	3
Lombardia	29
Marche	2
Piemonte	3
Puglia	4
Sardegna	2
Sicilia	2
Toscana	4
Trentino-Alto Adige	4
Umbria	2
Migrazione sanitaria	
Sì	21

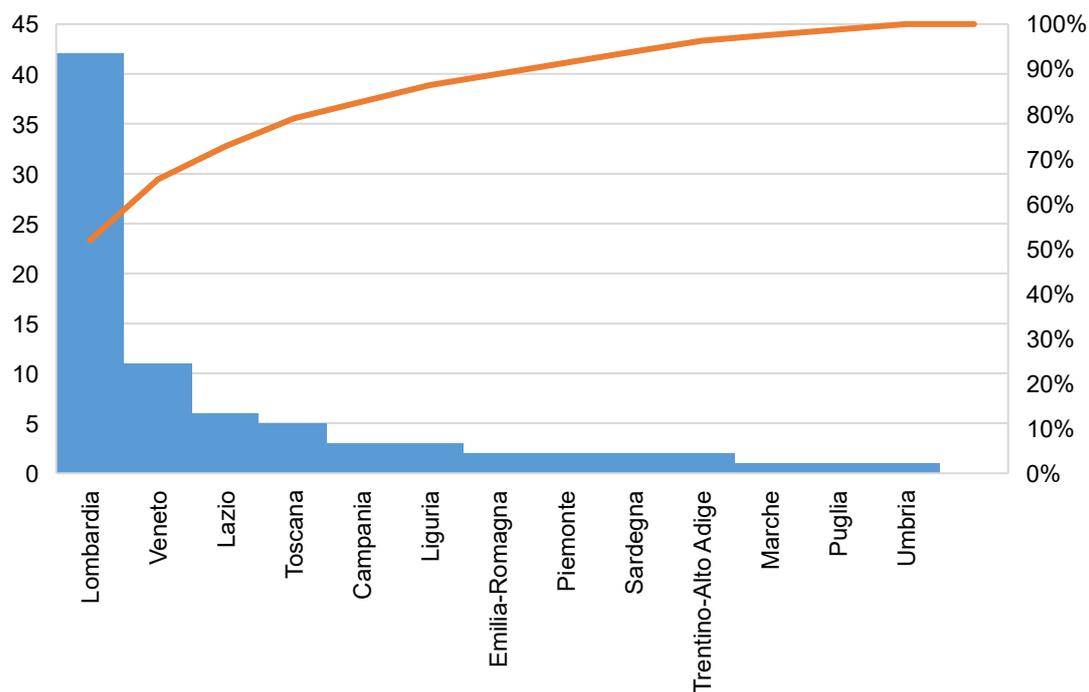


Figura 8. ESTROFIA VESCICALE: dati (n., %) di certificazione per Regione. RNMR, 2017-2021

Displasia campomelica

Capitolo 15	Malformazioni congenite, cromosomopatie e sindromi genetiche
Gruppo di afferenza	Condrodistrofie congenite
Codice di esenzione di gruppo	RNG050
ICD-9-CM	756.4, 759.89
Orphacode	140

La displasia campomelica è stata inserita *pro forma* in tale rapporto poiché oltre ad atipie scheletriche (ossa lunghe incurvate e sottili, anomalie del bacino e del torace, undici paia di costole invece di dodici) e anomalie cardiache, cerebrali e renali, può comportare anche atipie extra scheletriche fra cui atipia genitale o genitali esterni tipicamente femminili in individui con cariotipo 46,XY. Tale condizione è ereditata in modo autosomico dominante. Tuttavia, nella maggior parte dei casi, è dovuta a mutazioni eterozigoti *de novo* nel gene SOX9 (localizzato in 17q24). In alcuni casi, la displasia campomelica è causata da ricombinazioni cromosomiche (delezioni o traslocazioni) che coinvolgono la Regione 17q24. È possibile effettuare un test prenatale per una gravidanza a rischio aumentato se la variante patogenica nella famiglia è nota.

Si evidenzia che le segnalazioni archiviate nell’RNMR fanno sempre riferimento al gruppo delle condrodistrofie congenite, patologie genetiche della cartilagine o delle ossa, e in un unico caso nel ventennio preso in considerazione è stato fornito il dettaglio della condizione specifica di una persona residente in Sicilia, che ha avuto la certificazione rilasciata dall’AO San Camillo Forlanini di Roma.

Difetti dello sviluppo sessuale con ambiguità dei genitali e/o discordanza cariotipo/sviluppo gonadico e/o fenotipo

Capitolo 15	Malformazioni congenite, cromosomopatie e sindromi genetiche
Codice di esenzione di gruppo	RNG262
ICD-9-CM	758.81

Il gruppo “difetti dello sviluppo sessuale con ambiguità dei genitali e/o discordanza cariotipo/sviluppo gonadico e/o fenotipo”, introdotto con l’aggiornamento LEA del 2017, include un ampio numero di condizioni; pertanto, non è possibile fornirne una seppur breve descrizione univoca. Le seguenti condizioni afferenti a tale gruppo, nel dettaglio disgenesia gonadica, sindrome da insensibilità completa agli androgeni e sindrome da insensibilità parziale agli androgeni, sindrome di Perrault, sindrome di Denys-Drash, ermafroditismo vero e pseudoermafroditismi sono state segnalate all’RNMR in modo specifico e pertanto si è ritenuto più opportuno trattarle in paragrafi dedicati. Questo anche in ragione del fatto che alcune di esse erano già tutelate da un codice di esenzione fin dal 2001, e quindi presenti nel Registro nazionale sin dalla sua istituzione.

Le schede totali riguardanti l’insieme dei “difetti dello sviluppo sessuale con ambiguità dei genitali e/o discordanza cariotipo/sviluppo gonadico e/o fenotipo” sono 664. Tuttavia, come da premessa, qui di seguito sono illustrati esclusivamente i dati delle segnalazioni attinenti al codice di gruppo (98 in totale) senza riferimento alle suddette condizioni afferenti. L’analisi evidenzia una marcata prevalenza delle schede relative a persone di sesso anagrafico femminile (68,4%). In 11 schede, i dati relativi al sesso sono mancanti. Per quanto riguarda le Regioni di residenza, tre si distinguono in particolare: Campania, Friuli Venezia Giulia e Veneto. Si segnala la provenienza di due individui dall’estero (Tabella 10). La migrazione sanitaria coinvolge il 13,2% dei casi. La Tabella A8 dell’Appendice A e la Figura 9 evidenziano che le Regioni con il maggior numero di certificazioni rilasciate sono Emilia-Romagna, Veneto, Lombardia e Campania.

Tabella 10. DIFETTI DELLO SVILUPPO SESSUALE CON AMBIGUITÀ DEI GENITALI E/O DISCORDANZA CARIOTIPO/SVILUPPO GONADICO E/O FENOTIPO: dati demografici. RNMR, 2017-2021

Dato	n.
Sesso anagrafico	
Femmina	67
Maschio	20
Dato non disponibile	11
Regione di residenza	
Basilicata	2
Campania	16
Emilia-Romagna	16
Friuli Venezia Giulia	8
Lazio	2
Lombardia	8
Piemonte	5
Puglia	9
Toscana	4
Trentino-Alto Adige	4
Umbria	6
Veneto	16
Estero	2
Migrazione sanitaria	
Sì	13

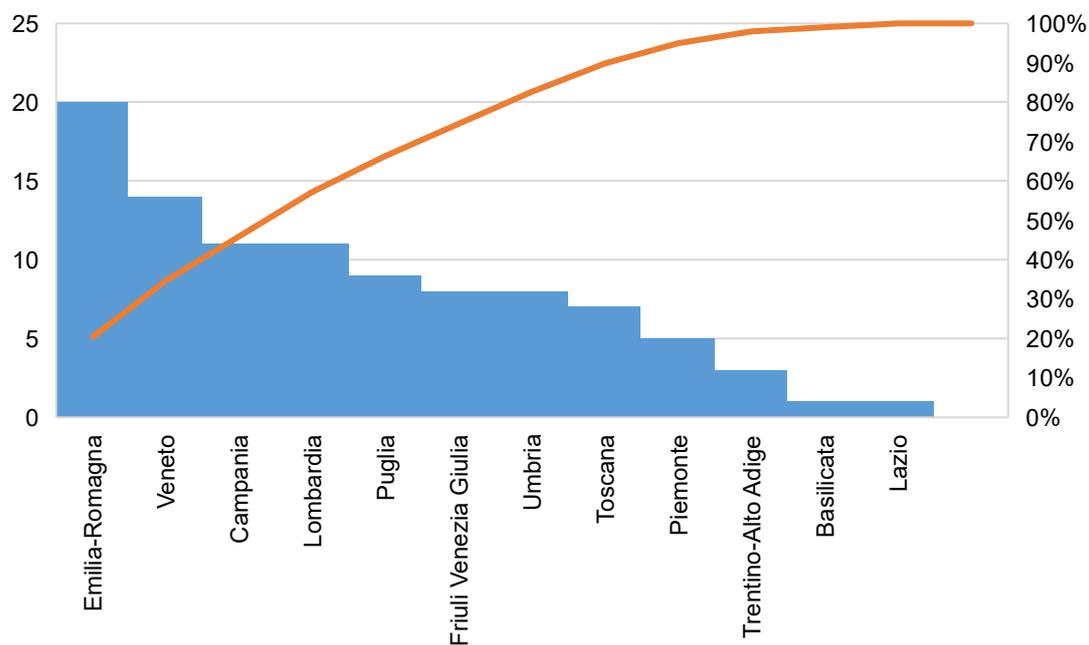


Figura 9. DIFETTI DELLO SVILUPPO SESSUALE CON AMBIGUITÀ DEI GENITALI E/O DISCORDANZA CARIOTIPO/SVILUPPO GONADICO E/O FENOTIPO: dati (n., %) di certificazione per Regione. RNMR, 2017-2021

Tuttavia, focalizzandosi sulle singole strutture ospedaliere, si osserva che l'Azienda Ospedale Università di Padova ha rilasciato il maggior numero di certificazioni, seguita dall'Azienda Ospedaliera Universitaria Consorziata Policlinico Bari e dall'Azienda Ospedaliera di Perugia.

Sindrome da insensibilità parziale agli androgeni (o sindrome di Reifenstein)

Capitolo 15	Malformazioni congenite, cromosomopatie e sindromi genetiche
Gruppo di afferenza	Difetti dello sviluppo sessuale con ambiguità dei genitali e/o discordanza cariotipo/sviluppo gonadico e/o fenotipo
Codice di esenzione di gruppo ICD-9-CM	RNG262
Orphacode	259.51
	90797

La sindrome da insensibilità agli androgeni (*Androgen Insensitivity Syndrome*, AIS) è la più comune tra le forme di VSC/DSD nelle persone con cariotipo 46,XY (42). È dovuta ad una mutazione del gene che codifica per il recettore degli androgeni, localizzato sul cromosoma X (Xq11-12), che determina una ridotta virilizzazione in varie fasi della vita della persona. La modalità di trasmissione è recessiva legata al cromosoma X, anche se in circa un terzo dei casi sono descritte mutazioni *de novo*.

Le gonadi delle persone con AIS sono in grado di produrre ormone anti-mülleriano (AMH) e testosterone. In generale, la produzione di AMH da parte dei testicoli provoca una regressione delle strutture che portano alla formazione dell'utero e di parte della vagina (terzo superiore), mentre il testosterone stimola la differenziazione dell'apparato genitale maschile. In questa sindrome, il testosterone non riesce ad agire perché l'attività del suo recettore è ridotta in modo parziale o completo; quando tale attività è parzialmente conservata, si configura la sindrome da resistenza parziale agli androgeni (PAIS, anche conosciuta come sindrome di Reifenstein), presa in analisi in questo paragrafo. I genitali esterni dei neonati con PAIS presentano un aspetto che può variare da tipicamente femminile, con clitoridomegalia, a tipicamente maschile, con ipospadia. I testicoli possono essere non completamente discesi nello scroto, trovandosi nel canale inguinale, nelle pliche labioscrotali, o più raramente in addome. Alla pubertà spesso si verifica una ridotta acquisizione dei caratteri sessuali secondari maschili rispetto a quella attesa, ed è frequente la comparsa di ginecomastia.

Solitamente, la PAIS viene riconosciuta clinicamente alla nascita per la presenza di genitali esterni non tipicamente maschili e di testicoli palpabili. La valutazione endocrinologica evidenzia livelli lievemente elevati di ormone luteinizzante (LH) e di testosterone; i livelli di ormone follicolo-stimolante (FSH) sono nella norma. La conferma del quadro di PAIS richiede l'identificazione della variante del gene AR, che però viene individuata solo nel 40% dei casi (43). I neonati con PAIS non presentano deficit ormonali che possano mettere a rischio immediato la loro salute.

D'altra parte, l'assegnazione del genere alla nascita (che solitamente avviene in base alle caratteristiche dei genitali esterni) può essere in alcuni casi difficoltosa. La maggior parte degli studi riporta nel 50% dei casi un'assegnazione al genere femminile e nel 50% dei casi un'assegnazione al genere maschile, con una tendenza alla concordanza tra il genere assegnato alla nascita e l'identità/espressione di genere (43). Nonostante ciò, sono stati descritti alcuni casi di incongruenza di genere in individui con PAIS.

Le raccomandazioni attuali suggeriscono una valutazione individuale per l'assegnazione di genere alla nascita, considerando che solo la persona stessa potrà esprimere la propria identità di genere in seguito, che potrebbe o meno coincidere con il sesso anagrafico. Gli interventi medico-

chirurgici non urgenti dovrebbero essere posticipati fino a quando la persona non possa esprimere un consenso informato. Durante la pubertà, se una persona manifesta un'identità di genere femminile può essere considerata l'orchietomia per prevenire la virilizzazione e l'insorgenza di tumori testicolari, seguita da terapia ormonale con estrogeni. Alcune persone potrebbero desiderare interventi chirurgici volti alla femminilizzazione dei genitali, anche al fine di garantire un'adeguata funzione sessuale e urinaria.

I soggetti con PAIS e identità di genere maschile che non sono stati sottoposti ad intervento di orchietomia potrebbero necessitare, alla pubertà, di un trattamento medico o chirurgico di ginecomastia; inoltre, in alcuni casi viene effettuato un breve trattamento con androgeni per ottimizzare la virilizzazione, in particolare lo sviluppo del pene. Non è generalmente necessaria sul lungo termine una terapia sostitutiva con il testosterone.

Negli individui con PAIS con testicoli ritenuti, il rischio di insorgenza di tumore del testicolo dopo la pubertà arriva fino al 50%, pertanto devono essere applicate delle strategie preventive: da un lato si può optare per un approccio chirurgico di orchietomia od orchidopessi, preferibilmente laddove la persona abbia raggiunto un'età tale da poter fornire un consapevole consenso alla procedura; dall'altro si può impostare un monitoraggio annuale tramite ecografia o risonanza magnetica, a seconda dei casi, per individuare con tempestività eventuali nuove lesioni testicolari potenzialmente maligne.

Se i testicoli sono localizzati nello scroto, l'intervento di gonadectomia non è di per sé raccomandato, anche se non è noto il rischio di insorgenza di tumore del testicolo in questi casi.

Dalla fine del 2017 a dicembre 2021 sono stati segnalati all'RNMR 38 casi, per la maggior parte residenti in Lombardia (84,2%), Regione che registra anche il maggior numero di certificazioni (94,7%), come dimostrato dalle Tabelle 11 e A9 dell'Appendice A. Il 13,1% delle persone censite ha effettuato un trasferimento dalla propria Regione di residenza per motivi sanitari.

Tabella 11. SINDROME DA INSENSIBILITÀ PARZIALE AGLI ANDROGENI: dati demografici. RNMR, 2017-2021

Dato	n.
Sesso anagrafico	
Femmina	26
Maschio	11
Dato non disponibile	1
Regione di residenza	
Calabria	1
Liguria	1
Lombardia	32
Sicilia	1
Toscana	3
Migrazione sanitaria	
Sì	5

Sindrome da insensibilità completa agli androgeni

Capitolo 15	Malformazioni congenite, cromosomopatie e sindromi genetiche
Gruppo di afferenza	Difetti dello sviluppo sessuale con ambiguità dei genitali e/o discordanza cariotipo/sviluppo gonadico e/o fenotipo
Codice di esenzione di gruppo ICD-9-CM	RNG262 259.51
Orphacode	99429

La sindrome da insensibilità completa agli androgeni (CAIS), così come la PAIS, è causata da una mutazione del gene che codifica per il recettore degli androgeni, localizzato sul cromosoma X (Xq11-12), che determina una totale compromissione della funzionalità del recettore stesso (44),(45). L'incidenza di tale sindrome varia da 1:20.000 a 1:99.000 persone con cariotipo 46,XY. La modalità di trasmissione è recessiva legata al cromosoma X, anche se in circa un terzo dei casi sono descritte mutazioni *de novo*. Le gonadi delle persone con CAIS sono in grado di produrre ormone anti-mülleriano (AMH) e testosterone. La produzione di AMH da parte dei testicoli provoca una regressione delle strutture che portano alla formazione dell'utero e di parte della vagina (terzo superiore), mentre il testosterone stimola la differenziazione dell'apparato genitale maschile. Tuttavia, a causa della completa insensibilità agli androgeni, i genitali esterni si svilupperanno in senso tipicamente femminile, con la formazione della sola porzione inferiore della vagina, che potrà raggiungere una lunghezza pari a circa due terzi rispetto a quella delle persone non affette.

Il sospetto di CAIS viene può venire posto in adolescenza in persone con sesso anagrafico femminile in presenza di amenorrea primaria. Come conseguenza dell'azione degli estrogeni che si formano dalla conversione periferica del testosterone, alla pubertà la persona con CAIS presenta uno sviluppo mammario e una distribuzione del tessuto adiposo tipicamente femminile; tuttavia, i peli pubici e ascellari sono scarsi o assenti. All'esame obiettivo la vagina risulta a "fondo cieco" con una lunghezza variabile da pochi millimetri a 7-13 centimetri. Le gonadi, costituite da tessuto testicolare, potranno essere localizzate nell'addome, nel canale inguinale o più raramente a livello delle grandi labbra. L'ecografia e/o la risonanza magnetica possono essere utilizzate per definire il sito di localizzazione e la dimensione dei testicoli. L'ecografia pelvica deve essere eseguita per valutare l'assenza dell'utero. L'analisi genetica del cariotipo e l'individuazione di una mutazione del gene per il recettore degli androgeni, riscontrata in più del 95% delle persone con CAIS, permettono di confermare il sospetto e porre diagnosi di CAIS. L'identità di genere è descritta in gran parte dei casi congruente con il sesso assegnato alla nascita (femminile); in letteratura sono tuttavia descritti casi di persone con CAIS e identità di genere maschile. Tale riscontro evidenzia l'importanza di attendere l'età adulta prima di effettuare un eventuale intervento di gonadectomia. In caso la persona sia sottoposta a intervento di gonadectomia, si renderà necessario somministrare trattamento ormonale con estrogeni al fine di indurre la progressione puberale e/o mantenere le funzioni fisiologiche da essi dipendenti, quali metabolismo osseo, salute cardiovascolare, funzionamento neurocognitivo. Anche nel caso in cui la persona non si sottoponga a gonadectomia, la terapia ormonale con estrogeni si dimostra efficace nel mantenere le funzioni fisiologiche estrogeno-dipendenti di cui sopra. In entrambi i casi, la terapia ormonale dovrà essere continuata almeno fino all'età di 50-51 anni, l'età media della menopausa.

La letteratura scientifica internazionale suggerisce che il rischio di tumore a carico delle gonadi nelle persone con CAIS è basso e si mantiene relativamente basso fino all'età adulta per poi aumentare con gli anni. In particolare, si stima che il rischio di tumore delle gonadi sia del 3,6% a 25 anni e del 33% a 50 anni. Di conseguenza, la scelta di un'eventuale gonadectomia può

essere rinviata in età adulta; ciò consente alla persona di prendere una decisione autonoma, nonché di ottimizzare la crescita in altezza e la maturazione delle ossa. Tuttavia, a riguardo è fondamentale un accurato *counseling* sui possibili rischi e sulla necessità di un attento follow-up. Un altro importante aspetto da affrontare, quando la persona si sente pronta ad avere rapporti sessuali, è quello del trattamento dell'agenesia vaginale tramite dilatazioni vaginali o tecniche chirurgiche.

Le schede pervenute all'RNMR sono 9 e si riferiscono al periodo 2017-2021. Quasi la totalità delle certificazioni è stata inviata dalla Regione Toscana (in particolare dall'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Pisa), che registra anche il numero più alto di persone con CAIS residenti (Tabella 12 e A10 dell'Appendice A). La migrazione sanitaria riguarda il 33% dei casi.

Tabella 12. SINDROME DA INSENSIBILITÀ COMPLETA AGLI ANDROGENI: dati demografici. RNMR, 2017-2021

Dato	n.
Sesso anagrafico	
Femmina	8
Dato non disponibile	1
Regione di residenza	
Abruzzo	1
Calabria	1
Lazio	1
Toscana	5
Umbria	1
Migrazione sanitaria	
Sì	3

Disgenesia gonadica

Capitolo 15	Malformazioni congenite, cromosomopatie e sindromi genetiche
Gruppo di afferenza	Difetti dello sviluppo sessuale con ambiguità dei genitali e/o discordanza cariotipo/sviluppo gonadico e/o fenotipo
Codice di esenzione di gruppo ICD-9-CM	RNG262 758.81

Il termine disgenesia gonadica indica una condizione caratterizzata da una alterazione nello sviluppo embrionale delle gonadi, e si distingue in una forma parziale e in una completa (46). L'incidenza riportata è di 1:80.000. Di solito, gli individui con disgenesia gonadica completa hanno un cariotipo 46,XY. Sono stati riportati casi di forme familiari di disgenesia gonadica in molti dei quali non è stata identificata l'alterazione genetica responsabile; probabilmente, la mutazione di ogni gene coinvolto nel processo di sviluppo delle gonadi è potenzialmente responsabile di una forma di disgenesia gonadica (quelli ad oggi maggiormente studiati sono: ARX, ATRX, CBX2, DHH, DMRT1, GATA4, MAMLD1, MAP3K1, NR0B1, NR5A1, SOX9, SRY, WNT4, WT1 e WWOX). La disgenesia gonadica parziale può essere associata ad un mosaicismo nel cariotipo (più comunemente 45,X0/46,XY, meno frequentemente 45,X0/47,XY).

La forma completa è caratterizzata dalla presenza nel neonato con cariotipo 46,XY di genitali interni ed esterni tipicamente femminili; in corrispondenza dell'adolescenza non si verifica lo sviluppo dei caratteri sessuali secondari né il menarca, mentre l'altezza da adulto è uguale o superiore rispetto a quella attesa. L'identità di genere delle persone con disgenesia gonadica completa è riportata come femminile nella grande maggioranza dei casi. Classicamente fa parte

di questa definizione anche la sindrome da regressione testicolare embrionale, caratterizzata da genitali atipici, cioè non attribuibili a quelli tipicamente considerati maschili o femminili, o micropene, associata all'assenza di uno o entrambi i testicoli. In particolare, il grado di virilizzazione dei genitali esterni dipende dalla durata della produzione di ormoni maschili da parte del testicolo, prima che smetta di funzionare, che avviene di solito per motivi che rimangono inspiegati.

La forma parziale è caratterizzata da testicoli con alterazioni nella loro morfologia e funzione, associati alla presenza di genitali atipici, con un'ampia variabilità nella presentazione. Anche gli organi riproduttivi interni presentano un grado variabile di sviluppo in senso maschile o femminile. Le gonadi possono essere rappresentate da due testicoli disgenetici oppure da una gonade *streak* (cioè non correttamente formata) e da un testicolo parzialmente o completamente formato.

In alcuni casi, la disgenesia gonadica completa o parziale è associata a malformazioni di altri organi, a determinare quadri sindromici. In caso di disgenesia gonadica completa, raramente l'inquadramento avviene in età pre-adolescenziale, dal momento che l'aspetto dei genitali interni ed esterni alla nascita è tipicamente femminile. Il sospetto può nascere se la madre ha effettuato, durante la gravidanza, un esame del cariotipo, che rivela un sesso cromosomico maschile, incongruente con l'aspetto femminile dei genitali del neonato. Più spesso la persona giunge all'attenzione medica per la mancanza di uno sviluppo puberale e/o l'assenza del menarca. Per quanto riguarda l'assetto ormonale, la disgenesia gonadica completa si caratterizza per livelli di testosterone marcatamente ridotti, paragonabili a quelli riscontrati durante l'infanzia, mentre nella forma parziale si possono avere valori standard per le persone adulte con cariotipo 46,XY, o solo parzialmente ridotti. I livelli dell'ormone luteinizzante (LH) e follicolostimolante (FSH) sono invece elevati come meccanismo di compenso alla ridotta funzione delle gonadi. L'ecografia può essere utile per identificare le gonadi disgenetiche che spesso si trovano nell'addome anziché nello scroto.

La disgenesia gonadica completa si associa ad un rischio notevolmente aumentato di tumore delle gonadi, e sono descritti casi anche in età prepuberale. Pertanto, è generalmente raccomandata la rimozione delle gonadi non appena la condizione viene riconosciuta, soprattutto laddove la persona riporti stabilmente un'identità di genere femminile. Nei casi di disgenesia gonadica parziale, tenuto conto del basso rischio di tumore delle gonadi prima della pubertà e laddove sia possibile posizionare chirurgicamente le gonadi nello scroto, è possibile considerare uno stretto monitoraggio medico per individuare tempestivamente le lesioni, posticipando l'eventuale intervento di gonadectomia ad un momento in cui la persona potrà esprimere un consenso più consapevole in merito, anche in base alla propria identità di genere.

In ogni caso, nelle persone con disgenesia gonadica completa è necessaria una terapia ormonale sostitutiva per indurre la pubertà e successivamente mantenere le caratteristiche sessuali secondarie, nonché per la salute generale e ossea.

Nonostante l'assenza di ovaie funzionanti, l'utero è generalmente in grado di portare avanti una gravidanza, dopo un'adeguata stimolazione ormonale, e sono riportati diversi casi di gravidanza ottenuti tramite tecniche di procreazione medicalmente assistita con ovodonazione.

Nel RNRM sono presenti 16 casi. In sette schede non è stato riportato il sesso anagrafico, in otto è indicato il sesso anagrafico femminile e in una maschile. Le Regioni di residenza maggiormente rappresentate sono il Lazio (25%) e la Toscana (18,7%), come illustrato dalla Tabella 13. La migrazione sanitaria coinvolge il 43,7%.

La Tabella A11 dell'Appendice A fornisce il dettaglio dei presidi di certificazione per ciascuna Regione, che evidenzia un numero di schede più alto da parte delle strutture del Lazio.

Tabella 13. DISGENESIA GONADICA: dati demografici. RNMR, 2017-2021

Dato	n
Sesso anagrafico	
Femmina	8
Maschio	1
Dato non disponibile	7
Regione di residenza	
Abruzzo	1
Calabria	1
Campania	1
Lazio	4
Liguria	2
Marche	1
Puglia	1
Sicilia	2
Toscana	3
Migrazione sanitaria	
Sì	7

Sindrome di Perrault

Capitolo 15	Malformazioni congenite, cromosomopatie e sindromi genetiche
Gruppo di afferenza	Difetti dello sviluppo sessuale con ambiguità dei genitali e/o discordanza cariotipo/sviluppo gonadico e/o fenotipo
Codice di esenzione di gruppo ICD-9-CM	RNG262 759.89
Orphacode	2855

La sindrome di Perrault è una condizione eterogenea caratterizzata da un quadro clinico di gravità variabile che associa deficit uditivo neurosensoriale a disgenesia ovarica nelle persone con cariotipo 46,XX, talvolta disturbi neurologici progressivi e, eccezionalmente, malattie renali, (47, 48). Sono state identificate mutazioni bialleliche, omozigoti o eterozigoti composte in 8 geni, ma l'analisi molecolare rimane inconcludente in metà dei pazienti. La sindrome di Perrault è dovuta ad alterazioni delle funzioni mitocondriali (geni CLPP, ERAL1, HARS2, LARS2, RMND1, TWNK) o metaboliche (geni HSD17B4, GGSP1). A parte le forme della malattia che presentano disturbi neurologici costanti (che talvolta precedono la perdita uditiva) associati a mutazioni in TWNK, o sintomi renali eccezionali associati a mutazioni in RMND1, non vi è alcuna correlazione tra genotipo e fenotipo. Tale condizione colpisce entrambi i sessi. La prevalenza della sindrome di Perrault è sconosciuta, ma finora sono stati riportati oltre 100 casi con diagnosi confermata tramite analisi molecolare, con un rapporto approssimativo di 2:1 tra femmine e maschi. È molto probabile che questa condizione sia sottodiagnosticata, soprattutto nella popolazione maschile, dove rimane non rilevata in assenza di una sorella affetta.

Dal punto di vista clinico si distinguono due tipi. Il tipo 1, statico, si presenta con sordità e disgenesia ovarica nelle femmine. Il tipo 2 presenta manifestazioni neurologiche aggiuntive e, raramente, manifestazioni muscolari o renali. L'età media alla diagnosi è di 26 anni. Difetti uditivi (età media alla diagnosi di 7 anni) sono stati notati in tutti i casi riportati tranne uno. L'ipogonadismo è riportato in tutti i casi con cariotipo 46,XX, ma in nessun caso con cariotipo 46,XY. L'amenorrea è generalmente primaria, ma può essere anche secondaria. Le caratteristiche neurologiche sono incostanti, progressive e di gravità variabile e includono: disfunzione

cerebellare con atassia, neuropatia sensitiva o sensitivo-motoria e, meno frequentemente, ritardo dello sviluppo. La diagnosi si basa sull'evidenza clinica sopradescritta. I test ormonali (livelli di ormone luteinizzante, ormone follicolo-stimolante e ormone anti-mülleriano), che sono richiesti nelle persone con cariotipo 46,XX in presenza di deficit uditivo neurosensoriale associato ad amenorrea, rivelano ipogonadismo ipergonadotropo. L'analisi genetica può rivelare mutazioni causali nel 50% dei casi. La sindrome di Turner è la principale diagnosi differenziale. La diagnosi prenatale è possibile quando le mutazioni sono state precedentemente identificate in un membro della famiglia. Il trattamento e il follow-up dovrebbero essere multidisciplinari, includendo professionisti/e nell'ambito dell'audiologia, endocrinologia, neurologia e psicologia. Gli apparecchi acustici o gli impianti cocleari possono aiutare per il deficit uditivo. L'induzione della pubertà e la preservazione ovarica dovrebbero essere discusse con la famiglia. L'aspettativa di vita è normale per i casi con sindrome di Perrault di tipo 1. L'esito è variabile nei casi con sindrome di Perrault di tipo 2 che presentano malattia neurologica progressiva.

Nell'ambito del presente studio vi sono solo due segnalazioni relative al periodo 2017-2021: si riferiscono a persone residenti in Sardegna, ma certificate a Roma presso il Policlinico Gemelli (Tabella 14).

Tabella 14. SINDROME DI PERRAULT: dati demografici e di certificazione. RNMR, 2017-2021

Dato	n
Sesso anagrafico	
Maschio	1
Dato non disponibile	1
Regione di residenza	
Sardegna	2
Migrazione sanitaria	
Sì	2
Presidio di certificazione	
Policlinico Universitario A. Gemelli - Roma	2

Ermafroditismo vero

Capitolo 15	Malformazioni congenite, cromosomopatie e sindromi genetiche
Gruppo di afferenza	Difetti dello sviluppo sessuale con ambiguità dei genitali e/o discordanza cariotipo/sviluppo gonadico e/o fenotipo
Codice di esenzione ICD-9-CM	sindrome RN0240 752.7
Orphacode	2138

Il termine, ritenuto ormai desueto e fuorviante seppure ancora presente negli elenchi in vigore, si riferisce ad una variazione delle caratteristiche del sesso – attualmente chiamata ovotestis – in cui tessuto ovarico e testicolare funzionale coesistono in un singolo individuo (49). Il cariotipo è quasi sempre 46,XX, raramente 46,XX/46,XY o 46,XX/47,XXY (chimerismo). Sono stati identificati diversi meccanismi che possono contribuire allo sviluppo di tessuto testicolare nelle gonadi XX. Ciò include la traslocazione di SRY sul cromosoma X o su un autosoma. In assenza di SRY, altri geni associati allo sviluppo dei testicoli possono essere sovra espressi o può esserci una riduzione dell'attività di fattori pro-ovarici/anti-testicolari.

Tuttavia, è importante notare che un numero significativo di individui con questa variazione non ha una diagnosi genetica. Questo suggerisce che ci siano *pathway* genetici o meccanismi epigenetici aggiuntivi che devono ancora essere identificati (50).

La prevalenza è stimata in circa 1:20.000. L'espressione di questa condizione è estremamente variabile, e si può associare alla presenza di genitali atipici. Durante la pubertà, l'ovaio e il testicolo spesso producono steroidi sessuali, determinando lo sviluppo simultaneo e in grado variabile di caratteristiche corporee tipicamente maschili e femminili. Non è raro che compaia anche il ciclo mestruale. Anche l'identità di genere delle persone con ovotestis è estremamente variabile nei casi descritti.

La maggior parte dei casi di ovotestis riceve un inquadramento alla nascita per la presenza di atipia genitale. Le indagini si possono avvalere di dosaggi ormonali e di un'indagine genetica.

Nonostante un accurato inquadramento clinico, alla nascita e nei primi anni di vita è difficile quantificare la proporzione delle due componenti -testicolare e ovarica- anche con metodiche invasive (come il prelievo di tessuti della gonade), il che rende altrettanto difficile predire, alla pubertà, il grado di femminilizzazione e/o mascolinizzazione del corpo.

Il rischio di tumori della gonade non è generalmente aumentato in questa forma di VSC/DSD, eccetto che per quegli individui che presentano il cromosoma Y nel proprio cariotipo, in cui il rischio è significativo e meritevole di attenzione medica.

Nei neonati con ovotestis l'assegnazione del sesso alla nascita è particolarmente complessa rispetto ad altre forme di VSC/DSD, e deve essere fatta dopo un'attenta valutazione da parte di un team multidisciplinare. Alcuni dei parametri che devono essere presi in considerazione sono la stima della quantità di tessuto testicolare o ovarico, la presenza o meno di organi riproduttivi interni ben sviluppati e l'aspetto dei genitali esterni. Ovviamente, solo l'individuo stesso sarà in grado di esprimere la propria identità di genere che potrebbe essere o meno congruente con il sesso assegnato alla nascita. Pertanto, le più recenti raccomandazioni sostengono la necessità di posticipare interventi parzialmente reversibili o irreversibili (compresi eventuali interventi chirurgici di rimozione di tutte o una parte delle gonadi) ad un momento in cui la persona potrà esprimere un consenso consapevole in merito.

La produzione di ormoni maschili da parte della componente testicolare è generalmente insufficiente, e richiede una terapia sostituiva nella maggior parte dei casi; non sono descritti casi di produzione efficace di spermatozoi. D'altra parte, spesso le ovaie sono in grado di sostenere la produzione di ormoni femminili e il ciclo mestruale. Per quanto siano stati descritti casi di gravidanze spontanee nelle persone con ovotestis, è opportuno proporre alla persona tecniche di preservazione della fertilità (in particolare la crioconservazione degli ovociti) dal momento che è difficile predire la possibilità nel tempo di un deterioramento della funzione riproduttiva, data la casistica molto ridotta.

L'RNMR ha iniziato a ricevere segnalazione già nel 2001 e nel ventennio oggetto di studio ha registrato trentasei segnalazioni: il 27,8% è residente nella Regione Lazio, il 22,2% nel Veneto, il 17,6% in Lombardia e il 13,9% in Piemonte. Delle schede segnalate con ermafroditismo vero, il 52,8%, identifica un sesso anagrafico maschile e una migrazione sanitaria del 36,1% (Tabella 15).

Nella Tabella A12 dell'Appendice A e nella Figura 10, si osserva che il Lazio risulta essere la Regione con la più alta percentuale di certificazioni (30,5%), tutte registrate presso l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma.

Tabella 15. ERMAFRODITISMO VERO: dati demografici. RNMR, 2001-2021

Dato	n
Sesso anagrafico	
Femmina	16
Maschio	19
Dato non disponibile	1
Regione di residenza	
Lazio	10
Liguria	1
Lombardia	6
Marche	1
Piemonte	5
Puglia	2
Sardegna	1
Sicilia	1
Umbria	1
Veneto	8
Migrazione sanitaria	
N	
Sì	13

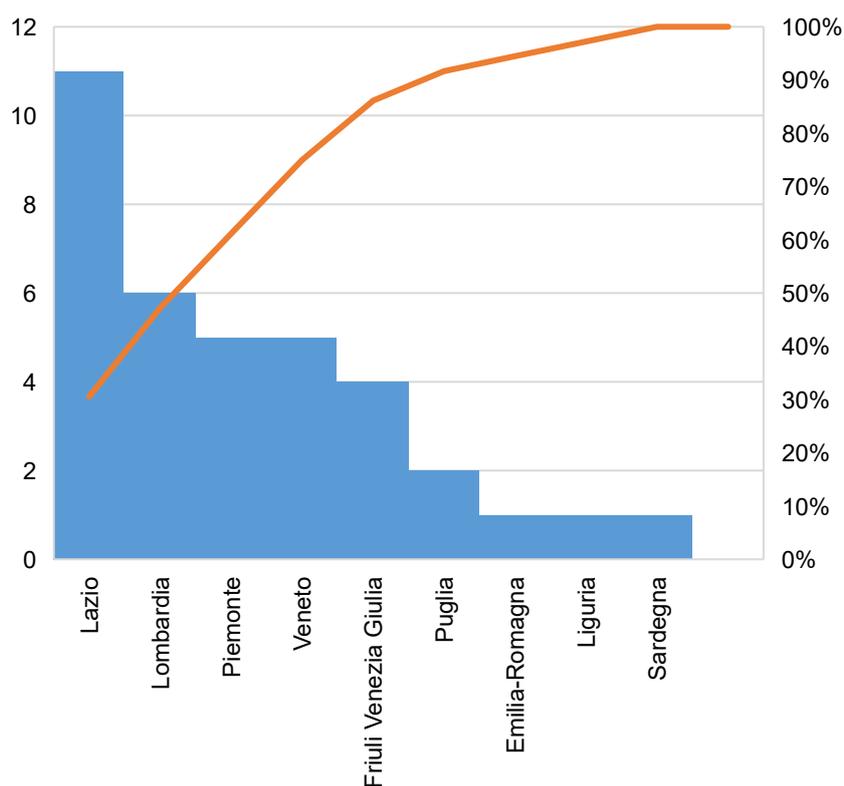


Figura 10. ERMAFRODITISMO VERO: dati (n., %) di certificazione per Regione. RNMR, 2001-2021

Sindrome di Denys-Drash

Capitolo 15	Malformazioni congenite, cromosomopatie e sindromi genetiche
Gruppo di afferenza	Difetti dello sviluppo sessuale con ambiguità dei genitali e/o discordanza cariotipo/sviluppo gonadico e/o fenotipo
Codice di esenzione ICD-9-CM	sindrome RN1430
Orphacode	752.7; 581.1 220

La sindrome di Denys-Drash è una glomerulopatia sindromica genetica rara, caratterizzata da nefropatia che esordisce come proteinuria persistente o sindrome nefrosica, tumore di Wilms e anomalie strutturali dell'apparato genitourinario. Inoltre, nei soggetti con cariotipo 46,XY sono comuni atipie dello sviluppo testicolare (51). Nella maggior parte delle persone sono state descritte varianti patogenetiche costituzionali nei geni di predisposizione al tumore di Wilms, WT1 (11p13), la maggior parte dei quali mappa negli esoni 8 e 9. WT1 codifica per una proteina che svolge il ruolo di fattore di trascrizione regolatorio, importante per lo sviluppo renale e gonadico. La trasmissione è autosomica dominante, con penetranza incompleta ed espressività variabile. La maggior parte delle persone con sindrome di Denys-Drash presenta una mutazione *de novo*. La sua prevalenza non è nota, ma è stimata a meno di 1:10.000 (52).

Di solito la sindrome di Denys-Drash esordisce come sindrome nefrosica infantile che progredisce verso la malattia renale terminale (ESRD) tra 1 e 15 anni. In alternativa, il quadro clinico d'esordio comprende l'atipia dei genitali esterni (ad es. ipospadia, criptorchidismo) nei soggetti con cariotipo 46,XY o il tumore di Wilms mono- o bilaterale. Le persone con cariotipo 46,XY possono presentare un'ampia gamma di atipie nello sviluppo testicolare e sono a rischio di sviluppare un gonadoblastoma nelle gonadi disgenetiche. Il 10% delle persone con sindrome di Denys-Drash presenta anomalie congenite dei reni e delle vie urinarie (CAKUT), che comprendono il doppio distretto renale o i reni a ferro di cavallo, il seno urogenitale e il reflusso vescico-ureterale.

La diagnosi viene ipotizzata in presenza di una glomerulopatia infantile associata ad atipie urogenitali e/o tumore di Wilms. L'individuazione della variante patogenetica di WT1 conferma la diagnosi. Il cariotipo è raccomandato per tutti i soggetti con genitali atipici o disgenesia gonadica. I test genetici prenatali sono possibili se la variante patogenetica è stata individuata nella famiglia.

La presa in carico è multidisciplinare e comprende l'intervento di professionisti/e nell'ambito della nefrologia, urologia, endocrinologia, oncologia e chirurgia. La sindrome nefrosica è resistente ai corticosteroidi e agli immunosoppressori. L'insufficienza renale cronica viene trattata inizialmente con la terapia farmacologica nefroprotettiva, e successivamente con la terapia renale sostitutiva o il trapianto quando insorge la ESRD. Le persone con ESRD devono essere sottoposte a nefrectomia bilaterale al momento del posizionamento del catetere per la dialisi peritoneale o del trapianto renale per prevenire lo sviluppo/recidiva del tumore di Wilms. Il tumore di Wilms viene trattato con la nefrectomia, con o senza chemioterapia. Nei pazienti a cariotipo 46,XY e disgenesia gonadica completa, la gonadectomia precoce potrebbe essere presa in considerazione per prevenire lo sviluppo di un tumore (53); nel caso in cui si decida di evitare tale procedura è fondamentale un accurato *counseling* sui possibili rischi e sulla necessità di un attento follow-up.

La prognosi è molto variabile. La maggior parte delle persone con sindrome di Denys-Drash sopravvive fino all'età adulta. La principale causa di morte è l'insufficienza renale e il tumore di Wilms metastatizzato, insieme all'insufficienza respiratoria e cardiaca. Dopo il trapianto renale,

la sindrome nefrosica solitamente non recidiva. I soggetti a cariotipo 46,XY con disgenesia gonadica completa non sono fertili.

Nonostante il fatto che la sindrome possieda un codice di esenzione già dal 2001, il numero delle segnalazioni all'RNMR è piuttosto esiguo con sole 10 schede, di cui il 60% di sesso anagrafico maschile. Il 70% delle schede rileva una migrazione sanitaria (Tabella 16).

Tabella 16. SINDROME DI DENYS-DRASH: dati demografici. RNMR, 2001-2021

Dato	n
Sesso anagrafico	
Femmina	4
Maschio	6
Regione di residenza	
Campania	2
Piemonte	3
Puglia	2
Trentino-Alto Adige	1
Veneto	2
Migrazione sanitaria	
Sì	7

La Tabella A13 dell'Appendice A fornisce il dettaglio degli ospedali che hanno certificato la diagnosi.

Pseudoermafroditismi

Capitolo 15	Malformazioni congenite, cromosomopatie e sindromi genetiche
Gruppo di afferenza	Difetti dello sviluppo sessuale con ambiguità dei genitali e/o discordanza cariotipo/sviluppo gonadico e/o fenotipo
Codice di esenzione ICD-9-CM	RNG010 752.7

Il termine pseudoermafroditismo, sebbene dispregiativo per la persona e intrinsecamente confondente, è tuttora presente nella normativa di riferimento dell'RNMR.

Il codice RNG010 è attivo fin dal 2001 e comprende difetti dello sviluppo sessuale con atipie genitali e/o discordanza cariotipo/sviluppo gonadico e/o fenotipo non identificati con altri codici di esenzione.

Nel ventennio preso in esame l'RNMR ha ricevuto 455 segnalazioni, con prevalenza del sesso anagrafico femminile (68,1%). Il 44,2% dei soggetti censiti risiede fra Veneto, Lombardia, Piemonte ed Emilia-Romagna (Tabella 17). La percentuale di migrazione sanitaria è pari al 50,3%.

La Tabella A14 dell'Appendice A e la Figura 11 confermano l'ampia mobilità per motivi sanitari. Infatti, la Regione che ha effettuato il numero più alto di certificazioni (e quindi quella ad aver dimostrato importante indice di attrazione) è la Toscana, con 128 su 455 casi (28,1%), la maggior parte effettuate dall'Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana. Seguono Lazio e Veneto, Regioni che tuttavia rappresentano anche un buon numero di residenti.

Tabella 17. PSEUDOERMAFRODITISMI: dati demografici. RNMR, 2001-2021

Dato	n
Sesso anagrafico	
Femmina	310
Maschio	137
Dato non disponibile	8
Regione di residenza	
Abruzzo	6
Basilicata	1
Calabria	7
Campania	40
Emilia-Romagna	32
Friuli Venezia Giulia	10
Lazio	59
Liguria	4
Lombardia	59
Marche	13
Molise	2
Piemonte	41
Puglia	24
Sardegna	10
Sicilia	27
Toscana	30
Trentino-Alto Adige	5
Umbria	8
Veneto	69
Dato non disponibile	8
Migrazione sanitaria	
Sì	229

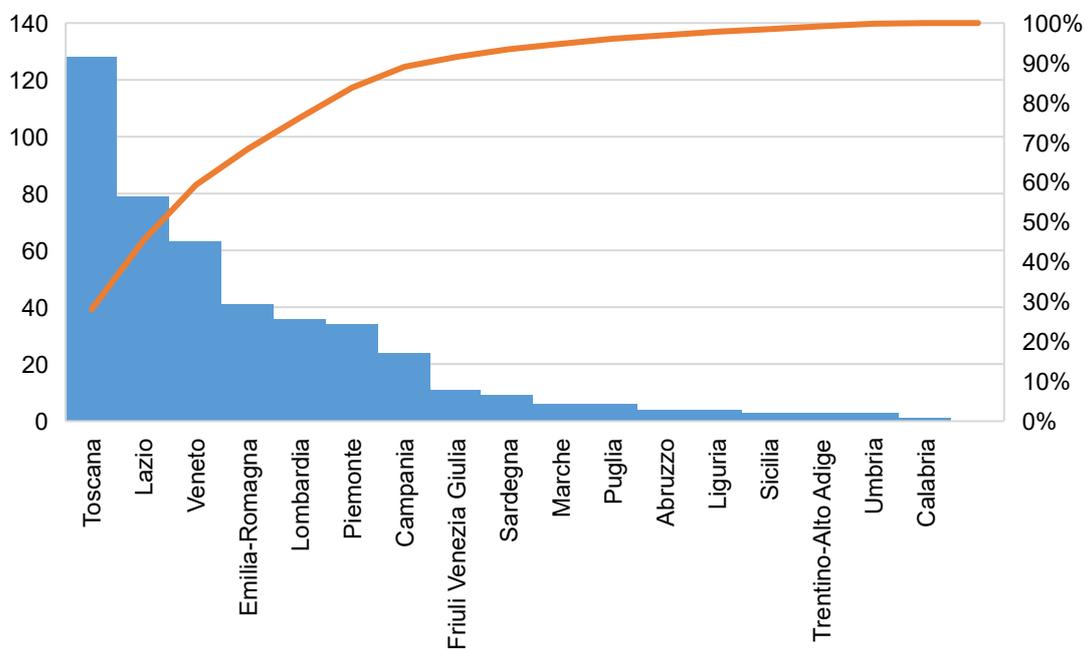


Figura 11. PSEUDOERMAFRODITISMI: dati (n., %) di certificazione per Regione. RNMR, 2001-2021

Altri difetti gravi e invalidanti dello sviluppo sessuale con ambiguità dei genitali e/o discordanza cariotipo/sviluppo gonadico e/o fenotipo

Capitolo 15	Malformazioni congenite, cromosomopatie e sindromi genetiche
Codice di esenzione di gruppo	RNG263
ICD-9-CM	752.7; 752.8; 752.9

Il gruppo include un ampio numero di condizioni molto eterogenee per segni, caratteristiche e prognosi, fra le quali ad esempio la sindrome di Frasier e la sindrome SERKAL (*SEx Reversion, Kidneys, Adrenal and Lung dysgenesis*).

In alcuni casi si tratta di condizioni estremamente rare con una prevalenza anche di minore di 1:1.000.000 persone, per cui molto scarse sono le informazioni disponibili. L'RNMR ha iniziato ad avere i primi dati a partire dalla fine del 2017.

Tuttavia, la natura aggregata ed eterogenea dei dati provenienti dalle diverse Regioni ha reso difficile distinguere tra le diverse sindromi e condizioni all'interno del gruppo.

Il totale di 8 segnalazioni, quindi, fa riferimento al periodo 2017-2021, il 50% dei casi sono di sesso anagrafico maschile. Il 50% delle certificazioni proviene da ospedali della Regione Toscana. La migrazione sanitaria è pari al 62,5%, in particolare verso la Toscana (Tabella 18). L'Azienda Ospedaliera di Pisa ha certificato oltre un terzo (37,5%) delle diagnosi.

Tabella 18. ALTRI DIFETTI GRAVI E INVALIDANTI DELLO SVILUPPO SESSUALE CON AMBIGUITÀ DEI GENITALI E/O DISCORDANZA CARIOTIPO/SVILUPPO GONADICO E/O FENOTIPO: dati demografici e di certificazione. RNMR, 2017-2021

Dato		n.
Sesso anagrafico		
Femmina		3
Maschio		4
Dato non disponibile		1
Regione di residenza		
Marche		1
Piemonte		2
Puglia		2
Sicilia		2
Dato non disponibile		1
Migrazione sanitaria		
Sì		5
Presidio di certificazione		
Campania	AOU Luigi Vanvitelli - Napoli	1
Marche	AOU Ospedali Riuniti - Ancona	1
Piemonte	AOU Ospedale Maggiore della Carità - Novara	1
Sicilia	AO Ospedali Riuniti Villa Sofia- Cervello - Palermo	1
Toscana	Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana - Pisa	3
	AOU Meyer IRCCS - Firenze	1

Altre malformazioni congenite gravi e invalidanti dell'apparato genito-urinario

Capitolo 15	Malformazioni congenite, cromosomopatie e sindromi genetiche
Codice di esenzione di gruppo	RNG264
ICD-9-CM	752; 753

Questo gruppo include condizioni molto eterogenee per segni, caratteristiche e prognosi. Di queste, alcune riguardano atipie del rene e non sono pertanto strettamente collegate al presente studio.

Tuttavia, si è scelto di includere i dati del Registro Nazionale nel rapporto poiché, nella maggior parte dei casi registrati, si tratta di condizioni come epispadia, afallia, e altre simili, che sono invece rilevanti per l'analisi condotta. I dati analizzati (per un totale di 125 schede) coprono il periodo quinquennale dal 2017 al 2021, in quanto il codice di esenzione è stato introdotto con l'aggiornamento dei LEA. L'unica fra le condizioni afferenti segnalata in modo specifico è l'epispadia, che avrà un breve focus dedicato.

Il numero segnalazioni nell'RNMR per la generica definizione di gruppo è pari a 120; nel 62,5% il sesso anagrafico è femminile, nel 28,3% è maschile, mentre in 11 casi il dato è mancante. Le Regioni di residenza più rappresentate sono Piemonte, Campania, Veneto ed Emilia-Romagna (Tabella 19). Il dato relativo alla Regione di residenza non è riportato nel 10,8% delle segnalazioni. La migrazione sanitaria è pari al 6,7% dei casi.

Tabella 19. ALTRE MALFORMAZIONI CONGENITE GRAVI E INVALIDANTI DELL'APPARATO GENITO-URINARIO: dati demografici. RNMR, 2017-2021

Dato	n.
Sesso anagrafico	
Femmina	75
Maschio	34
Dato non disponibile	11
Regione di residenza	
Abruzzo	4
Basilicata	1
Calabria	2
Campania	14
Emilia-Romagna	10
Friuli Venezia Giulia	5
Lazio	5
Liguria	6
Lombardia	3
Marche	8
Piemonte	21
Puglia	3
Sardegna	5
Sicilia	1
Toscana	4
Trentino-Alto Adige	1
Umbria	2
Veneto	12
Dato non disponibile	13
Migrazione sanitaria	
Sì	8

La Tabella A15 dell'Appendice A e la Figura 12 evidenziano come le Regioni Piemonte, Veneto ed Emilia-Romagna siano le Regioni con il più alto numero di certificazioni.

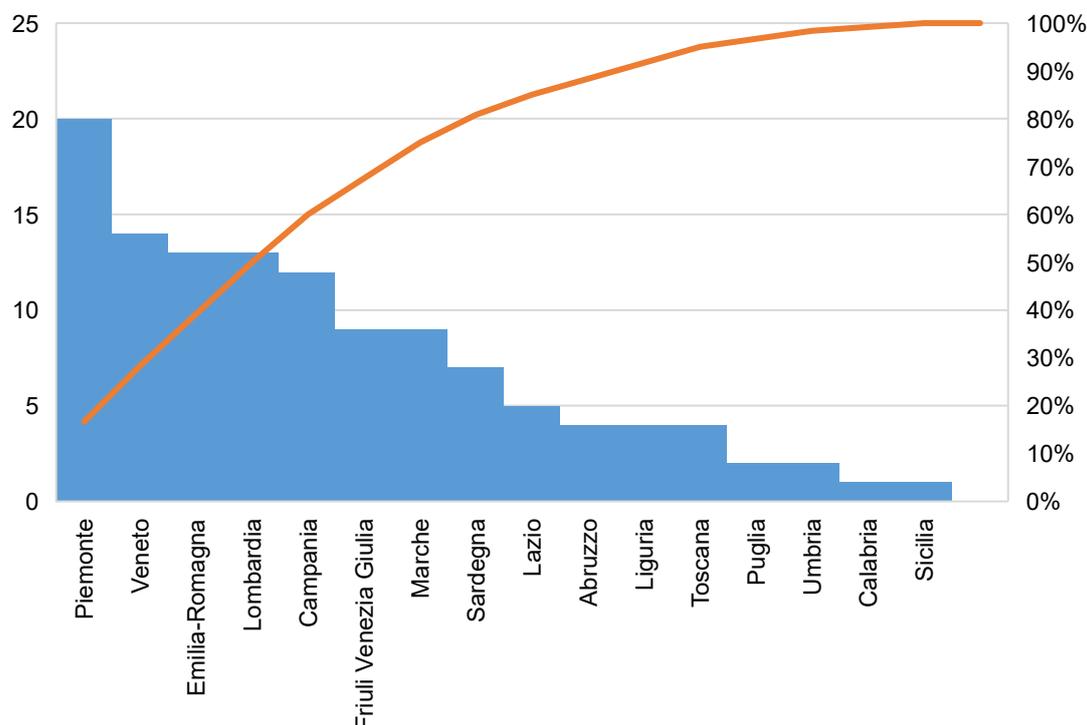


Figura 12. ALTRE MALFORMAZIONI CONGENITE GRAVI E INVALIDANTI DELL'APPARATO GENITO-URINARIO: dati (n., %) di certificazione per Regione. RNMR, 2017-2021

Epispadia

Capitolo 15	Malformazioni congenite, cromosomopatie e sindromi genetiche
Gruppo di afferenza	Altre malformazioni congenite gravi e invalidanti dell'apparato genito-urinario
Codice di esenzione di gruppo	RNG264
ICD-9-CM	752.62
Orphacode	93928

L'epispadia è una rara atipia urogenitale caratterizzata dalla mancata tubulizzazione del dotto uretrale sul versante dorsale (54). L'epispadia fa parte di un gruppo di atipie che variano dalla più complessa estrofia della cloaca, all'estrofia vescicale classica e alla più lieve epispadia in uno spettro continuo di gravità. L'epispadia isolata costituisce meno del 10% dei casi totali di epispadia. L'epispadia maschile ha un'incidenza inferiore a 1:100.000 nati vivi. L'epispadia femminile è ancora più rara, con un'incidenza che varia da 1:160.000 a 1:480.000 nati vivi. La diagnosi viene posta con la semplice ispezione. Nelle persone con cariotipo 46,XY, l'epispadia può essere classificata come penopubica, peniena o ghiandolare a seconda della posizione del meato uretrale. La curvatura dorsale del pene è osservata in tutti i casi, sebbene il grado possa

variare. Nelle persone con cariotipo 46,XX, l'epispadia può essere grave (con una spaccatura coinvolgente l'intera uretra e il collo vescicale, insieme a prolasso della mucosa vescicale), intermedia o lieve (con un meato aperto). La parete addominale, i muscoli retti addominali e l'ombelico sono normali; le anomalie pelviche e del pavimento pelvico sono lievi o assenti. L'incontinenza urinaria è il principale sintomo clinico, che va dalla perdita permanente di urina attraverso il meato nelle forme gravi, alla perdita involontaria di urina sotto stress (tosse e sforzo intenso) nelle forme più lievi. L'epispadia viene di solito riconosciuta alla nascita, ma le forme più distali, che presentano solo lievi atipie cliniche, possono essere trascurate alla nascita, soprattutto nelle persone con cariotipo 46,XX; il trattamento chirurgico è finalizzata al recupero anatomico-funzionale degli organi e delle strutture compromesse.

A dicembre 2021, nell'RNMR erano presenti cinque schede: due riportavano il sesso anagrafico femminile, mentre per altre due il dato era mancante. Le certificazioni fanno riferimento a tre ospedali, afferenti a diverse Regioni (Tabella 20).

Tabella 20. EPISPADIA: dati demografici e di certificazione. RNMR, 2017-2021

Dato	n.
Sesso anagrafico	
Femmina	2
Maschio	1
Dato non disponibile	2
Regione di residenza	
Lazio	2
Liguria	1
Lombardia	1
Marche	1
Migrazione sanitaria	
Sì	2
Presidio di certificazione	
IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù - Roma	3
IRCCS Ospedale Policlinico San Martino - Genova	1
Ospedale S. Spirito - Pescara	1

Tuttavia, tali numeri potrebbero essere non rispondenti a realtà, poiché come nel caso di altri gruppi, al momento dell'invio al Registro, alcune Regioni potrebbero aver segnalato il solo codice di gruppo senza ulteriori specifiche.

Sindrome di Klinefelter

Codice di esenzione ICD-9-CM	sindrome 066.758.7 (vecchio codice fino al 2016: RN0690) 758.7
-------------------------------------	---

La sindrome di Klinefelter (SK) rappresenta una delle più comuni cause di insufficiente produzione di testosterone e di infertilità negli individui assegnati maschi alla nascita, con una prevalenza stimata di circa 1:500-1:1000 (55, 56). Per questo motivo, nel 2017 la sindrome è stata tolta dall'elenco delle condizioni rare (vecchio codice RN0690 ai sensi dell'Allegato 1 del DM 279/2001) e inserita in quelle delle croniche (Allegato 8 del DPCM 12 gennaio 2017). La SK è

causata dalla presenza di uno o più cromosomi X sovranumerari che possono derivare da un fenomeno di non disgiunzione durante la meiosi materna o paterna. In particolare, in circa il 90% dei casi è presente un cariotipo 47,XXY (56, 57).

La presenza di uno o più cromosomi X sovranumerari provoca una progressiva ialinizzazione dei tubuli seminiferi, che si manifesta a partire dalla pubertà e che comporta la presenza di testicoli di dimensioni ridotte e consistenza molto aumentata. I genitali esterni dei neonati con SK sono tipicamente maschili. Le persone con SK vanno incontro alla pubertà spontaneamente e in epoca fisiologica, anche se una minoranza può sviluppare ipogonadismo e segni di ipovirilizzazione già in età adolescenziale. Quello che si verifica tipicamente è un disaccoppiamento tra la progressione dello sviluppo puberale – sviluppo del pene e dei caratteri sessuali secondari – e l’incremento del volume dei testicoli, che ad un certo punto si arresta e può andare incontro a regressione. In età adulta, le persone con SK possono presentare statura alta, fianchi larghi e spalle strette, ridotta distribuzione pilifera, ginecomastia. Si osserva un rischio maggiore di sviluppare osteoporosi, diabete di tipo 2, patologie cardiovascolari, disturbi tiroidei, malattie autoimmuni (es. lupus eritematoso sistemico) e neoplasie maligne come il carcinoma della mammella. Il quoziente intellettivo (QI) globale è normale o vicino alla normalità, mentre il QI verbale è ridotto nel periodo prepubere, normalizzandosi poi alla pubertà.

Questa condizione viene sospettata solitamente in età adulta, sulla base delle caratteristiche cliniche, in tutti i soggetti con aspetto tipicamente maschile con: testicoli di dimensioni inferiori e di consistenza aumentata rispetto a quanto atteso, ginecomastia, alta statura, ridotto rapporto tra il segmento superiore e inferiore del corpo, fianchi larghi e spalle strette, ridotta quantità di peli e capelli, azoospermia con elevati livelli di gonadotropine (in particolare l’ormone follicolo-stimolante, FSH). Talvolta, il riscontro in età adulta è casuale e avviene in corso di accertamenti eseguiti per infertilità. La conferma della SK viene eseguita tramite analisi del cariotipo che metterà in evidenza l’alterazione del numero di cromosomi X. Più raramente questa condizione può essere riconosciuta in epoca prenatale, in corso di amniocentesi o villocentesi, o in infanzia/adolescenza.

Non ci sono deficit ormonali alla nascita o in età pediatrica e la produzione di testosterone è di solito sufficiente a garantire la comparsa e la progressione dello sviluppo puberale. Tuttavia, nella maggior parte degli individui con SK i livelli di testosterone in età adulta sono ridotti o ai limiti inferiori rispetto a quanto atteso. Quando il deficit di testosterone diventa evidente, dovrebbe essere iniziata una terapia sostitutiva con questo ormone. In età adulta, se la persona interessata ne sente il bisogno, la ginecomastia può essere trattata chirurgicamente.

La SK è caratterizzata da un danno testicolare che comporta una compromissione della fertilità con un quadro di azoospermia nella maggior parte dei casi. Per questo motivo può essere necessario, nel caso si desiderino figli, ricorrere a tecniche di procreazione medicalmente assistita.

Ai fini del presente studio sulla numerosità, i dati inseriti nell’RNMR relativi alla SK si fermano, per i motivi sopradetti, a dicembre 2016, con un totale di 2792 segnalazioni. Le Regioni a più alta densità di residenti con Klinefelter sono il Lazio con il 13,5% dei casi, il Veneto con il 12,0% dei casi, l’Emilia-Romagna con l’11,2% dei casi e il Piemonte con l’11% dei casi, che accolgono poco meno della metà dei soggetti (47,7%) di interesse per il presente studio (Tabella 21). La migrazione sanitaria complessiva coinvolge 360 persone (pari al 12,9%).

La Figura 13 illustra il numero totale di certificazioni per ciascuna Regione, mentre la Tabella A16 dell’Appendice A fornisce i dettagli sulle strutture che rilasciano tali certificazioni. Anche in questo contesto, emergono le stesse quattro Regioni per il numero di certificazioni: il Veneto (17,6%), il Lazio (13,8%), l’Emilia-Romagna (10,9%) e il Piemonte (9,9%).

Tabella 21. SINDROME DI KLINEFELTER: dati demografici. RNMR, 2001-2016

Dato	n.
Regione di residenza	
Abruzzo	23
Basilicata	30
Calabria	44
Campania	190
Emilia-Romagna	314
Friuli Venezia Giulia	43
Lazio	377
Liguria	47
Lombardia	265
Marche	83
Molise	7
Piemonte	308
Puglia	116
Sardegna	135
Sicilia	80
Toscana	270
Trentino-Alto Adige	71
Umbria	45
Valle d'Aosta	2
Veneto	337
Dato non disponibile	5
Migrazione	
Sì	360

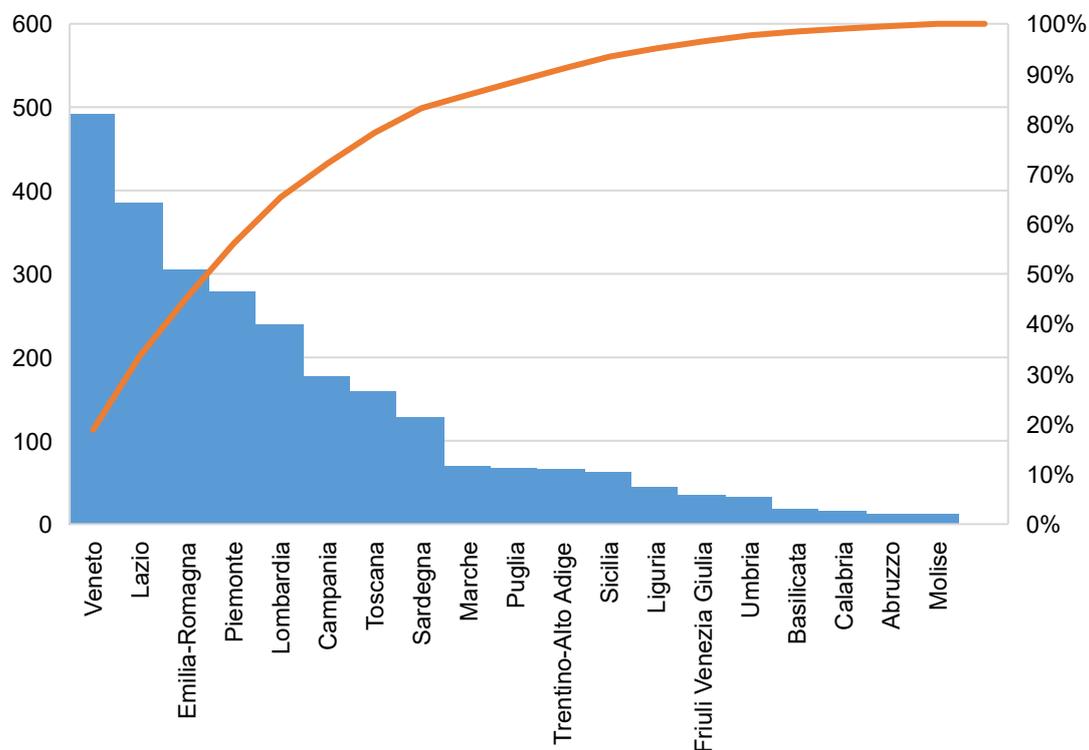


Figura 13. SINDROME DI KLINEFELTER: dati (n., %) di certificazione per Regione. RNMR, 2001-2016

ANALISI DELLE SCHEDE DI DIMISSIONE OSPEDALIERA

I dati di seguito illustrati si basano sulle informazioni ottenute in forma anonima dalla consultazione delle SDO per il ventennio 2001-2021, attraverso una ricerca che ha utilizzato come chiave i codici ICD-9-CM delle diagnosi. Anche se questa fonte non fornisce un dato esaustivo sulla numerosità delle persone intersex in Italia, offre sicuramente una stima più verosimile rispetto a quella del Registro Nazionale Malattie Rare. Questo perché raccoglie informazioni su tutti gli episodi di ricovero nelle strutture ospedaliere pubbliche e private su tutto il territorio nazionale. È chiaro che anche questo caso nel corso degli anni si è assistito ad una disomogeneità della compilazione da parte degli operatori, problema per il quale nel tempo sono state prodotte diverse Linee Guida per precisare le corrette modalità di compilazione delle informazioni cliniche contenute nella SDO ai fini dell'utilizzo, sempre più rilevante, del flusso informativo per gli aspetti gestionali, di programmazione sanitaria ed epidemiologici. Fra gli altri limiti di questa fonte si segnalano: i) problemi di completezza e accuratezza per alcune variabili (soprattutto nei primi anni) e ii) variazione dei sistemi di classificazione nel corso degli anni. Il numero totale delle persone intersex registrate nelle SDO per il periodo di riferimento è 237.351 individui.

La Tabella 22 elenca le VSC/DSD che sono state individuate nelle SDO.

Tabella 22. Elenco delle variazioni selezionate sulla base dell'ICD-9-CM e numero dei soggetti per ciascuna condizione. SDO, 2001-2021

Denominazione secondo ICD-9 CM	n.	%
Altre anomalie del pene (ICD-9-CM 752.69)	24260	10,2
Altre anomalie dell'utero (ICD-9-CM 752.3)	57414	24,2
Altre anomalie specificate degli organi genitali (ICD-9-CM 752.9)	7148	3,0
Altre manifestazioni dovute ad anomalie dei cromosomi sessuali (ICD-9-CM 752.89)	3497	1,5
Altro di altre manifestazioni dovute ad anomalie cromosomiche (ICD-9-CM 758.89)	25	0,0
Anomalie non specificate degli organi genitali (ICD-9-CM 752.9)	10766	4,5
Anomalie non specificate della cervice, della vagina e dei genitali esterni femminili (ICD-9-CM 752.40)	2116	0,9
Epispadia (ICD-9-CM 752.62)	1355	0,6
Estrofia della vescica urinaria (ICD-9-CM 753.5)	2189	0,9
Ipospasia (ICD-9-CM 752.61)	84817	35,7
Micropene (ICD-9-CM 752.64)	1425	0,6
Sesso indeterminato e pseudoermafroditismo (ICD-9-CM 752.7)	1450	0,6
Sindrome di Klinefelter (ICD-9-CM 755.7)	6750	2,8
Sindrome di Turner (ICD-9-CM 758.6)	15497	6,5
Sindromi adrenogenitali (ICD-9-CM 255.2)	17821	7,5
Trasposizione dello scroto (ICD-9-CM 752.81)	821	0,3

La Tabella 23 riporta alcune informazioni sociodemografiche che tuttavia, come già spiegato, non possono essere confrontate con quelle del Registro Nazionale Malattie Rare. Il sesso anagrafico predominante è quello maschile (61,5%), con un'età media (18 anni e 3 mesi) e mediana (12 anni) al momento del ricovero.

Le Regioni con più alta densità di residenza delle persone intersex sono la Lombardia (14,4% del totale), la Campania (12,3%) e il Lazio (10, 9%) (Tabella 24).

Tabella 23. Dati socio-demografici. SDO, 2001-2021

Dato	n.
Sesso anagrafico	
Femmina	91397
Maschio	145954
Regione di residenza	
Abruzzo	5552
Basilicata	2143
Calabria	11400
Campania	30259
Emilia-Romagna	16153
Friuli Venezia Giulia	4320
Lazio	25976
Liguria	7254
Lombardia	33591
Marche	6833
Molise	1334
Piemonte	11420
Puglia	16684
Sardegna	5694
Sicilia	20286
Toscana	12653
Trentino-Alto Adige	3252
Umbria	6010
Valle d'Aosta	373
Veneto	14896
Estero	1268

Tabella 24. Dettaglio del numero dei soggetti, del sesso anagrafico e delle età al momento del ricovero, suddivisi per anno. SDO, 2001-2021

Anno	Soggetti	Maschi		Femmine		Età al ricovero					
		n.	%	n.	%	media (SD)	mediana	min-max	I quartile	III quartile	IQR
2001	9440	5870	62,2	3570	37,8	17 a 11 m (18)	12	[0-100]	3	30	27
2002	12504	7729	61,8	4775	38,2	17 a 11 m (18)	12	[0-96]	3	30	27
2003	12341	7533	61,0	4808	39,0	18 a 3 m (18)	13	[0-100]	3	31	28
2004	12706	7647	60,2	5059	39,8	18 a 5 m (18)	13	[0-100]	2	31	29
2005	12499	7473	59,8	5026	40,2	18 a 5 m (18)	13	[0-100]	2	31	29
2006	12892	7905	61,3	4987	38,7	18 a (18)	12	[0-94]	2	31	29
2007	12177	7224	59,3	4953	40,7	18 a 1 m (18)	12	[0-100]	2	32	30
2008	12825	7698	60,0	5127	40,0	18 a (18)	12	[0-94]	2	32	30
2009	13169	8240	62,6	4929	37,4	18 a (18)	11	[0-100]	2	32	30
2010	13021	8141	62,5	4880	37,5	17 a 10 m (18)	11	[0-100]	2	32	30
2011	12348	7871	63,7	4477	36,3	17 a 6 m (18)	11	[0-100]	2	31	29
2012	12168	7755	63,7	4413	36,3	18 a 1 m (19)	11	[0-100]	2	32	30
2013	11950	7694	64,4	4256	35,6	18 a 1 m (19)	11	[0-92]	2	32	30
2014	11767	7412	63,0	4355	37,0	18 a 1 m (19)	11	[0-100]	2	32	30
2015	11132	6792	61,0	4340	39,0	18 a 9 m (19)	12	[0-93]	2	34	32
2016	10792	6668	61,8	4124	38,2	18 a 6 m (19)	12	[0-93]	2	33	31
2017	10238	6345	62,0	3893	38,0	18 a 11 m (19)	12	[0-100]	2	33	31
2018	9624	5863	60,9	3761	39,1	19 a (19)	12	[0-90]	2	33	31
2019	9046	5504	60,8	3542	39,2	18 a 11 m (19)	12	[0-98]	2	34	32
2020	6583	3860	58,6	2723	41,4	18 a 11 m (19)	12	[0-98]	2	33	31
2021	8129	4730	58,2	3399	41,8	19 a 6 m (19)	13	[0-99]	2	34	32
Totale	237351	145954	61,5	91397	38,5	19 a 8 m (19)	14	[0-100]	3	33	30

a: anni; m: mesi

La Tabella 25 mostra una sintesi degli interventi per cui è avvenuto il ricovero (sono stati presi in esame esclusivamente i primi 15).

Tabella 25. Primi 15 interventi registrate per ciascuna variazione. SDO, 2001-2021

Variazione	Primo intervento	n.
Altre anomalie del pene	Plastiche di slittamento del prepuzio	3952
	Altra riparazione del pene	3788
	Circoncisione	2647
	Altri interventi sull'apparato genitale maschile	1718
	Altri interventi sul pene	1652
	Orchidopessi	1194
	Rilasciamento della corda penis	1149
	Liberazione di sinechie peniene	755
	Incisione del pene	706
	Asportazione di varicocele e idrocele del cordone spermatico	658
	Ricostruzione del pene	537
	Riparazione monolaterale di ernia inguinale indiretta	419
	Asportazione o demolizione di lesione del pene	321
	Riparazione di ipospadia o epispadia	292
	Litotripsia extracorporea del rene, uretere e/o vescica	274
Anomalie della cervice, della vagina e dei genitali esterni femminili	Lisi di aderenze vulvari	121
	Asportazione o demolizione di lesione della vagina	117
	Altra vaginotomia	106
	Laparoscopia	95
	Isteroscopia	91
	Altra asportazione o demolizione locale della vulva e del perineo	60
	Altra asportazione o demolizione di lesione dell'utero	57
	Altra incisione della vulva e del perineo	53
	Imenotomia	50
	Imenectomia	46
	Altri interventi sulla vulva	45
	Altri interventi sulla vagina	44
	Altri interventi sull'apparato genitale femminile	43
	Vaginoscopia	37
	Altra riparazione della vulva e del perineo	34
Altre anomalie dell'utero	Incisione o asportazione di setto congenito dell'utero	10923
	Altra asportazione o demolizione di lesione dell'utero	8814
	Isteroscopia	8530
	Laparoscopia	4916
	Altra riparazione dell'utero	3716
	Biopsia dell'utero	3715
	Taglio cesareo tradizionale	1318
	Altra dilatazione o raschiamento dell'utero	1279
	Taglio cesareo cervicale basso	980
	Altra asportazione laparoscopica locale o distruzione dell'ovaio	758
	Divisione di sinechie endometriali	701
	Dilatazione e raschiamento a seguito di parto o aborto	627
	Lisi laparoscopica di aderenze peritoneali	596
	Diagnostica ecografica dell'utero gravido	402
	Altra diagnostica a ultrasuoni	393

Variazione	Primo intervento	n.
Altre anomalie specificate degli organi genitali	Orchidopessi	1525
	Asportazione di varicocele e idrocele del cordone spermatico	452
	Inserzione di protesi testicolare	445
	Asportazione o demolizione di lesione testicolare	431
	Plastiche di slittamento del prepuzio	274
	Orchiectomia monolaterale	259
	Riparazione monolaterale di ernia inguinale, SAI	255
	Laparoscopia	223
	Asportazione di idrocele (della tunica vaginale)	222
	Rilasciamento della corda penis	207
	Circoncisione	148
	Biopsia a cielo aperto del testicolo	148
	Altra riparazione del pene	132
	Esame microscopico di campione di sangue - altri esami microscopici	99
	Asportazione di cisti dell'epididimo o spermatocele	79
Altro di altre manifestazioni dovute ad anomalie cromosomiche	Diagnostica ecografica addominale e retroperitoneale	3
	Densitometria ossea	2
	Consulto, definito limitato	2
	Elettrocardiogramma	2
	Esame microscopico di campione di sangue - altri esami microscopici	2
	Valutazione psichiatrica dello stato mentale	1
	Diagnostica ecografica dell'apparato urinario	1
	Riparazione di altra fistola della vagina	1
	Iniezione o infusione di altre sostanze terapeutiche o profilattiche	1
	Riparazione di ernia diaframmatica, per via addominale	1
	Visita generale	1
	Altra puntura di vena	1
	Interventi sul clitoride	1
	Consulto definito complessivo	1
	Nefro-ureterectomia	1
Anomalie non specificate degli organi genitali	Liberazione di sinechie peniene	2404
	Circoncisione	1181
	Plastiche di slittamento del prepuzio	1139
	Orchidopessi	706
	Altra riparazione del pene	650
	Asportazione di varicocele e idrocele del cordone spermatico	460
	Incisione del pene	349
	Asportazione o demolizione di lesione testicolare	342
	Rilasciamento della corda penis	216
	Altri interventi sull'apparato genitale maschile	203
	Asportazione di idrocele (della tunica vaginale)	120
	Biopsia transperineale [percutanea] [agobiopsia] della prostata	117
	Altri interventi sul pene	103
	Asportazione o demolizione di lesione del pene	97
	Riparazione monolaterale di ernia inguinale, SAI	95

Variazione	Primo intervento	n.
Epispadia	Riparazione di ipospadia o epispadia	341
	Orchidopessi	102
	Diagnostica ecografica dell'apparato urinario	93
	Esame microscopico di campione di sangue - altri esami microscopici	81
	Altra cistoscopia	63
	Impianto per iniezione nell'uretra e/o nel collo vescicale	42
	Cistouretroplastica e chirurgia plastica del collo vescicale	33
	Altra riparazione del pene	25
	Cistouretrografia retrograda	20
	Rilasciamento della corda penis	19
	Diagnostica ecografica addominale e retroperitoneale	17
	Chiusura di fistola uretrale	16
	Ricostruzione del pene	14
	Meatoplastica uretrale	14
	Altra riparazione uretrale	12
Estrofia della vescica urinaria	Altra cistoscopia	188
	Ricostruzione di vescica estrofica	175
	Diagnostica ecografica dell'apparato urinario	147
	Impianto per iniezione nell'uretra e/o nel collo vescicale	72
	Neovescica continente e ampliamento vescicale	59
	Cistouretrografia retrograda	54
	Esame microscopico di campione di sangue - altri esami microscopici	50
	Cistouretroplastica e chirurgia plastica del collo vescicale	40
	Diagnostica ecografica addominale e retroperitoneale	37
	Uroflussometria	35
	Riparazione di ipospadia o epispadia	30
	Uretero-neocistostomia diretta, con plastica antireflusso o con flap vescicale	29
	Consulto definito complessivo	29
	Altra riparazione uretrale	29
Scintigrafia renale e studio funzionale radioisotopico	27	
Ipospasia	Riparazione di ipospadia o epispadia	38978
	Diagnostica ecografica dell'apparato urinario	4045
	Meatoplastica uretrale	2946
	Altre ricostruzioni uretrali	2288
	Consulto definito complessivo	1431
	Altra riparazione uretrale	1395
	Esame microscopico di campione di sangue - altri esami microscopici	1318
	Uroflussometria	998
	Circoncisione	877
	Visita generale	846
	Altra asportazione o demolizione locale di lesione o tessuto cutaneo e sottocutaneo	842
	Meatotomia uretrale	839
	Rilasciamento della corda penis	749
	Diagnostica ecografica del capo e del collo	726
	Diagnostica ecografica addominale e retroperitoneale	724

Variazione	Primo intervento	n.
Micropene	Esame microscopico di campione di sangue - altri esami microscopici	127
	Iniezione di altri ormoni	114
	Visita generale	91
	Anamnesi e valutazione, definite complessive	77
	Radiografia del polso e della mano	55
	Diagnostica ecografica addominale e retroperitoneale	49
	Altra riparazione del pene	43
	Iniezione o infusione di altre sostanze terapeutiche o profilattiche	40
	Altra puntura di vena	40
	Diagnostica ecografica dell'apparato urinario	36
	Anamnesi e valutazione, definite limitate	30
	Risonanza magnetica nucleare (RMN) del cervello e del tronco encefalico	30
	Altri interventi sul pene	29
	Altra diagnostica a ultrasuoni	22
	Ricostruzione del pene	20
Sesso indeterminato e pseudo-ermafroditismo	Esame microscopico di campione di sangue - altri esami microscopici	113
	Diagnostica ecografica addominale e retroperitoneale	71
	Anamnesi e valutazione, definite complessive	50
	Laparoscopia	40
	Altra cistoscopia	33
	Densitometria ossea	32
	Orchidopessi	32
	Radiografia del polso e della mano	31
	Altra diagnostica a ultrasuoni	27
	Diagnostica ecografica del capo e del collo	24
	Consulto definito complessivo	24
	Orchiectomia bilaterale nello stesso intervento	22
	Iniezione di altri ormoni	21
Altri interventi sull'apparato genitale femminile	20	
Diagnostica ecografica dell'apparato urinario	20	
Sindrome di Klinefelter	Esame microscopico di campione di sangue - altri esami microscopici	769
	Consulto definito complessivo	485
	Anamnesi e valutazione, definite complessive	403
	Elettrocardiogramma	238
	Visita generale	223
	Diagnostica ecografica addominale e retroperitoneale	190
	Biopsia a cielo aperto del testicolo	170
	Densitometria ossea	126
	Diagnostica ecografica del cuore	118
	Diagnostica ecografica del capo e del collo	109
	Risonanza magnetica nucleare (RMN) del cervello e del tronco encefalico	108
	Diagnostica ecografica dell'apparato urinario	108
	Radiografia del torace di routine, SAI	104
	Radiografia del polso e della mano	81
Altra puntura di vena	78	

Variazione	Primo intervento	n.
Sindrome di Turner	Esame microscopico di campione di sangue - altri esami microscopici	1814
	Anamnesi e valutazione, definite complessive	1789
	Consulto definito complessivo	817
	Radiografia del polso e della mano	521
	Diagnostica ecografica addominale e retroperitoneale	516
	Altra diagnostica a ultrasuoni	498
	Diagnostica ecografica del cuore	426
	Diagnostica ecografica del capo e del collo	409
	Elettrocardiogramma	387
	Visita generale	385
	Iniezione o infusione di altre sostanze terapeutiche o profilattiche	328
	Iniezione di altri ormoni	283
	Densitometria ossea	275
	Altra puntura di vena	188
Misure del corpo	176	
Sindromi adrenogenitali	Esame microscopico di campione di sangue - altri esami microscopici	2210
	Anamnesi e valutazione, definite complessive	1497
	Iniezione di altri ormoni	1199
	Iniezione o infusione di altre sostanze terapeutiche o profilattiche	885
	Radiografia del polso e della mano	644
	Visita generale	612
	Diagnostica ecografica addominale e retroperitoneale	566
	Consulto definito complessivo	557
	Altra diagnostica a ultrasuoni	503
	Elettrocardiogramma	405
	Misure del corpo	346
	Altre procedure varie	271
	Altra puntura di vena	255
	Diagnostica ecografica del capo e del collo	225
Test cardiovascolare da sforzo con pedana mobile	223	
Trasposizione dello scroto	Plastiche di slittamento del prepuzio	142
	Asportazione o demolizione di lesione testicolare	80
	Asportazione di varicocele e idrocele del cordone spermatico	61
	Orchidopessi	58
	Circoncisione	44
	Inserzione di protesi testicolare	28
	Asportazione di idrocele (della tunica vaginale)	26
	Altra riparazione del pene	24
	Altri interventi sullo scroto e sulla tunica vaginale	22
	Laparoscopia	21
	Orchiectomia monolaterale	18
	Altre riparazioni dello scroto e della tunica vaginale	15
	Rilasciamento della corda penis	14
	Altri interventi sul pene	14
Riparazione monolaterale di ernia inguinale, SAI	11	

L'ICD-9-CM è un sistema internazionale di classificazione delle diagnosi e delle procedure chirurgiche e diagnostico-terapeutiche. Nelle SDO dal 1° gennaio 2001 al 1° gennaio 2006 è stata impiegata la versione ICD-9-CM-1997; dal 1° gennaio 2006 al 1° gennaio 2009 è stata impiegata

la versione ICD-9-CM-2002 e infine dal 1° gennaio 2009 è entrata in vigore la classificazione ICD-9-CM-2007. Il DM 21/11/2005 ha istituito un aggiornamento biennale dei sistemi di classificazione

CONCLUSIONI

Questo rapporto fornisce una panoramica preliminare sulla numerosità della popolazione intersex in Italia, basata sui dati dell’RNMR e sulle SDO relative al periodo 2001-2021. Un limite significativo dello studio è rappresentato dalla mancanza di dati completi e uniformi: la raccolta dei dati è stata ostacolata dalla variabilità nei sistemi di registrazione e nelle modalità di invio dei dati tra le diverse Regioni e PA.

Alcune condizioni non sono state codificate in modo dettagliato, impedendo analisi approfondite. Inoltre, l’aggiornamento dei LEA nel 2017 ha incluso nuove entità e ne ha escluso altre, influenzando la continuità dei dati disponibili per alcune condizioni rilevanti. Un ulteriore limite include la possibile presenza di duplicati, legata al mancato invio da parte dei Registri Regionali/Interregionali all’RNMR dei dati sensibili (a seguito della normativa sulla *privacy* in vigore dal 2016) utili a identificare il singolo caso.

Inoltre, il mancato accesso a tali dati da parte dell’RNMR determina la mancanza di una interoperabilità con altre fonti, incluse le SDO.

Per migliorare la comprensione e la gestione delle condizioni intersex, sono necessarie diverse azioni future di seguito elencate:

- *Raccolta dati più sistematica e dettagliata*
È essenziale sviluppare sistemi di registrazione più dettagliati e interoperabili per raccogliere dati completi e accurati sulle condizioni intersex. È importante sottolineare che, attualmente, in Italia, non è chiaro quante e quali strutture sanitarie effettuino interventi di “normalizzazione” dei genitali esterni nei minori intersex. Sarà cruciale condurre studi mirati e approfonditi per valutare accuratamente questo fenomeno.
- *Educazione e formazione*
La formazione continua dei professionisti sanitari sui temi delle VSC/DSD è cruciale per migliorare la qualità della diagnosi, del trattamento e dell’assistenza.
- *Iniziative di sensibilizzazione*
Campagne di sensibilizzazione e educazione pubblica possono contribuire a ridurre lo stigma associato alle condizioni intersex, facilitando l’accesso ai servizi sanitari e sociali.
- *Politiche di inclusione*
Le politiche di inclusione, come delineato dalla LGBTIQ Equality Strategy 2020-2025 (1) della Commissione Europea, devono essere implementate a livello nazionale per garantire equità nell’accesso e nell’utilizzo dei servizi sanitari.

In sintesi, questo studio rappresenta un passo importante verso una più approfondita comprensione della popolazione intersex in Italia. Nonostante i limiti, i dati raccolti offrono una base su cui costruire future ricerche e interventi mirati. La promozione di una maggiore equità nell’accesso ai servizi sanitari e sociali per le persone intersex è essenziale per garantire il rispetto dei diritti umani e l’inclusione sociale di tutte le persone, indipendentemente dal sesso, dal genere o da altri fattori sociosanitari.

BIBLIOGRAFIA

1. Directorate-General for Justice and Consumers. *Progress Report “On the implementation of the LGBTIQ Equality Strategy 2020-2025”*. Brussels: European Commission; 2024. Disponibile all’indirizzo: https://commission.europa.eu/strategy-and-policy/policies/justice-and-fundamental-rights/combating-discrimination/lesbian-gay-bi-trans-and-intersex-equality/lgbtiq-equality-strategy-2020-2025_en; ultima consultazione dicembre 2024.
2. Balocchi M (Ed.). *INTERSEX antologia multidisciplinare*. Pisa: Edizioni ETS; 2019.
3. Hughes IA, Houk C, Ahmed S.F., Lee P.A. Consensus statement on management of intersex disorders. *Arch Dis Child*. 2005 Jun 14;91(7):554–63.
4. Tiryaki S, Tekin A, Yagmur İ, Özen S, Özbaran B, Gökşen D, *et al*. Parental perception of terminology of disorders of sex development in Western Turkey. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2018 Jul 31;10(3):216–22.
5. Lundberg T, Hegarty P, Roen K. Making sense of ‘Intersex’ and ‘DSD’: how laypeople understand and use terminology. *Psychol Sex*. 2018 Apr 3;9(2):161–73. <https://doi.org/10.1080/19419899.2018.1453862>
6. Crocetti D, Monro S, Vecchietti V, Yeadon-Lee T. Towards an agency-based model of intersex, variations of sex characteristics (VSC) and DSD/dsd health. *Cult Health Sex*. 2021 Apr 1;23(4):500–15.
7. Sandberg DE, Gardner M. Differences/disorders of sex development: medical conditions at the intersection of sex and gender. *Annu Rev Clin Psychol*. 2022 May 9;18:201–31.
8. Cools M, Nordenström A, Robeva R, Hall J, Westerveld P, Flück C, *et al*. Caring for individuals with a difference of sex development (DSD): a consensus statement. *Nat Rev Endocrinol*. 2018 Jul 16;14(7):415–29.
9. Fisher AD, Ristori J, Fanni E, Castellini G, Forti G, Maggi M. Gender identity, gender assignment and reassignment in individuals with disorders of sex development: a major of dilemma. *J Endocrinol Invest*. 2016 Nov 10;39(11):1207–24.
10. Lorenzetti A. I profili giuridici dell’intersessualità. In: Balocchi M (Ed.). *INTERSEX antologia multidisciplinare*. Pisa: Edizioni ETS; 2019. p. 159-80.
11. Meyer-Bahlburg HFL. The timing of genital surgery in somatic intersexuality: surveys of patients’ preferences. *Horm Res Paediatr*. 2022;95(1):12–20.
12. Pediatric Endocrine Society. *Position statement on genital surgery in individuals with Differences of Sex Development (DSD)/intersex traits*. McLean, VA: PES; 2020.
13. Coleman E, Radix AE, Bouman WP, Brown GR, de Vries ALC, Deutsch MB, *et al*. Standards of care for the health of transgender and gender diverse people, Version 8. *Int J Transgend Health*. 2022;23(S1):S1–259.
14. Free and Equal Initiative. *Intersex people*. United Nations Human Rights Office of the High Commissioner. Disponibile all’indirizzo: <https://www.unfe.org/en/know-the-facts/challenges-solutions/intersex>; ultima consultazione dicembre 2024.
15. EU-LGBTI II. *A long way to go for LGBTI equality*. Luxembourg: Publications Office of the European Union, 2020. Disponibile all’indirizzo: https://fra.europa.eu/sites/default/files/fra_uploads/fra-2020-lgbti-equality-1_en.pdf ; ultima consultazione dicembre 2024.
16. Europa. Diritti delle persone intersessuali. Risoluzione del Parlamento europeo del 14 febbraio 2019 sui diritti delle persone intersessuali (2018/2878(RSP). *Gazzetta ufficiale dell’Unione europea C 449/142*, 23 dicembre 2020.

17. Blackless M, Charuvastra A, Derryck A, Fausto-Sterling A, Lauzanne K, Lee E. How sexually dimorphic are we? Review and synthesis. *American Journal of Human Biology*. 2000 Mar;12(2):151–66.
18. Sax L. How common is intersex? A response to Anne Fausto-Sterling. *The Journal of Sex Research*. 2002 Aug 1;39(3):174–8.
19. Ministero della Sanità. 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, Serie Generale*, 160 del 12 luglio 2001.
20. Italia. Determinazione 10 maggio 2007 intesa, ai sensi dell'articolo 8, comma 6, della legge 5 giugno 2003, 131, tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano su «Linee guida relative all'applicazione del Regolamento CE della Commissione europea 2073 del 15 novembre 2005 che stabilisce i criteri microbiologici applicabili ai prodotti alimentari». (Repertorio atti 93/CSR del 10 maggio 2007). *Gazzetta Ufficiale, Serie Generale*, 124 del 30 maggio 2007, Suppl. Ordinario 126.
21. Italia. Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 12 gennaio 2017. Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all'articolo 1, comma 7, del DL.vo n. 502 del 30 dicembre 1992 (17A02015). *Gazzetta Ufficiale Serie Generale* 65, Suppl. Ordinario n. 15, del 18 marzo 2017.
22. Italia. Decreto del Ministero della sanità del 28 dicembre 1991 Istituzione della scheda di dimissione ospedaliera. *Gazzetta Ufficiale, Serie Generale* n.13 del 17-01-1992).
23. Italia. Decreto del Ministero della sanità del 26 luglio 1993. Disciplina del flusso informativo sui dimessi dagli istituti di ricovero pubblici e privati. *Gazzetta Ufficiale, Serie Generale* n.180 del 03-08-1993.
24. Italia. Decreto del Ministero della sanità del 27 ottobre 2000, n. 380 Regolamento recante norme concernenti l'aggiornamento della disciplina del flusso informativo sui dimessi dagli istituti di ricovero pubblici e privati. *Gazzetta Ufficiale, Serie Generale* n.295 del 19-12-2000.
25. Italia. Decreto del Ministero della sanità dell'8 luglio 2010, n. 135 Regolamento recante integrazione delle informazioni relative alla scheda di dimissione ospedaliera, regolata dal decreto ministeriale 27 ottobre 2000, n. 380. (10G0153). *Gazzetta Ufficiale, Serie Generale* n.194 del 20-08-2010.
26. Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, Baskin LS, Conway GS, Merke DP, *et al.* Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society* Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018 Nov 1;103(11):4043–88.
27. Claahsen - van der Grinten HL, Speiser PW, Ahmed SF, Arlt W, Auchus RJ, Falhammar H, *et al.* Congenital adrenal hyperplasia-current insights in pathophysiology, diagnostics, and management. *Endocr Rev*. 2022 Jan 12;43(1):91–159.
28. El-Maouche D, Arlt W, Merke DP. Congenital adrenal hyperplasia. *The Lancet*. 2017 Nov;390(10108):2194–210.
29. Jha S, Turcu AF. Nonclassic congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2021 Mar;50(1):151–65.
30. Mallappa A, Merke DP. Management challenges and therapeutic advances in congenital adrenal hyperplasia. *Nat Rev Endocrinol*. 2022 Jun 11;18(6):337–52.
31. Sanghera AS, Zeppieri M. Smith-Lemli-Opitz Syndrome. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; January 11, 2024.
32. Cross JL, Iben J, Simpson CL, Thurm A, Swedo S, Tierney E, *et al.* Determination of the allelic frequency in Smith–Lemli–Opitz syndrome by analysis of massively parallel sequencing data sets. *Clin Genet*. 2015 Jun 6;87(6):570–5.
33. Bianconi SE, Cross JL, Wassif CA, Porter FD. Pathogenesis, epidemiology, diagnosis and clinical aspects of Smith–Lemli–Opitz syndrome. *Expert Opin Orphan Drugs*. 2015 Mar 4;3(3):267–80.

34. Steiner M, Saenger P. Turner Syndrome. *Adv Pediatr.* 2022 Aug;69(1):177–202.
35. Gravholt CH, Andersen NH, Conway GS, Dekkers OM, Geffner ME, Klein KO, *et al.* Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. *Eur J Endocrinol.* 2017 Sep;177(3):G1–70.
36. Li S, Tian A, Wen Y, Gu W, Li W, Qiao X, *et al.* FGD1-related Aarskog–Scott syndrome: Identification of four novel variations and a literature review of clinical and molecular aspects. *Eur J Pediatr.* 2024 Feb 27;183(5):2257–72.
37. Breslow NE, Norris R, Norkool PA, Kang T, Beckwith JB, Perlman EJ, *et al.* Characteristics and outcomes of children with the Wilms Tumor-Aniridia Syndrome: a report from the National Wilms Tumor Study Group. *Journal of Clinical Oncology.* 2003 Dec 15;21(24):4579–85.
38. Duffy KA, Trout KL, Gunckle JM, Krantz SM, Morris J, Kalish JM. Results from the WAGR Syndrome Patient Registry: Characterization of WAGR spectrum and recommendations for care management. *Front Pediatr.* 2021 Dec 14;9.
39. Witchel SF. Disorders of sex development. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018 Apr;48:90–102.
40. Fischbach B V., Trout KL, Lewis J, Luis CA, Sika M. WAGR Syndrome: a clinical review of 54 cases. *Pediatrics.* 2005 Oct 1;116(4):984–8.
41. Ebert AK, Reutter H, Ludwig M, Rösch WH. The exstrophy-epispadias complex. *Orphanet J Rare Dis.* 2009 Dec 30;4(1):23.
42. Batista RL, Costa EMF, Rodrigues A de S, Gomes NL, Faria JA, Nishi MY, *et al.* Androgen insensitivity syndrome: a review. *Arch Endocrinol Metab.* 2018 Apr;62(2):227–35.
43. Domenice S, Batista RL, Arnhold IJ,P, Sircili MH, Costa EMF, Mendonca BB. 46,XY Differences of sexual development. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, *et al.* (Ed.). *Endotext.* South Dartmouth, MA: MDText.com, Inc.; 2022.
44. Lanciotti L, Cofini M, Leonardi A, Bertozzi M, Penta L, Esposito S. Different clinical presentations and management in Complete Androgen Insensitivity Syndrome (CAIS). *Int J Environ Res Public Health.* 2019 Apr 9;16(7):1268.
45. Tyutyusheva N, Mancini I, Baroncelli GI, D’Elios S, Peroni D, Meriggiola MC, *et al.* Complete Androgen Insensitivity Syndrome: from bench to bed. *Int J Mol Sci.* 2021 Jan 27;22(3):1264.
46. McCann-Crosby B, Mansouri R, Dietrich JE, McCullough LB, Sutton VR, Austin EG, *et al.* State of the art review in gonadal dysgenesis: challenges in diagnosis and management. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2014 Dec 14;2014(1):4.
47. Faridi R, Rea A, Fenollar-Ferrer C, O’Keefe RT, Gu S, Munir Z, *et al.* New insights into Perrault syndrome, a clinically and genetically heterogeneous disorder. *Hum Genet.* 2022 Apr 2;141(3–4):805–19.
48. Newman WG, Friedman TB, Conway GS, Demain LAM. Perrault Syndrome. 2014 Sep 25 [updated 2018 Sep 6]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A (Ed.). *GeneReviews*®. Seattle, WA: University of Washington, Seattle; 1993–2024.
49. Syryn H, Van De Vijver K, Cools M. Ovotesticular difference of sex development: genetic background, histological features, and clinical management. *Horm Res Paediatr.* 2023;96(2):180–9.
50. Ferrari MTM, Silva ES do N, Nishi MY, Batista RL, Mendonca BB, Domenice S. Testicular differentiation in 46,XX DSD: an overview of genetic causes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024 Apr 24;15.
51. Lopez-Gonzalez M, Ariceta G. WT1-related disorders: more than Denys-Drash syndrome. *Pediatric Nephrology.* 2024 Feb 7;

52. Roca N, Muñoz M, Cruz A, Vilalta R, Lara E, Ariceta G. Long-term outcome in a case series of Denys–Drash syndrome. *Clin Kidney J.* 2019 Dec 1;12(6):836–9.
53. Denys-Drash Syndrome. In: Bissonnette B, Luginbuehl I, Engelhardt T (Ed.). *Syndromes: Rapid Recognition and Perioperative Implications*, 2 edition. McGraw-Hill Education; 2019.
54. Anand S, Leslie SW, Lotfollahzadeh S. Epispadias. In: *StatPearls*. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing; April 21, 2024.
55. Sá R, Ferraz L, Barros A, Sousa M. The Klinefelter syndrome and testicular sperm retrieval outcomes. *Genes (Basel)*. 2023 Mar 4;14(3):647.
56. Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, Nieschlag E. Klinefelter’s syndrome. *The Lancet*. 2004 Jul;364(9430):273–83.
57. Zitzmann M, Aksglaede L, Corona G, Isidori AM, Juul A, T’Sjoen G, *et al.* European academy of andrology guidelines on Klinefelter Syndrome Endorsing Organization: European Society of Endocrinology. *Andrology*. 2021 Jan 6;9(1):145–67.

APPENDICE A
Dettaglio delle strutture che rilasciano certificazioni
RNMR, 2001-2021

Tabella A1 Strutture che rilasciano certificazione suddivise per Regione di appartenenza. RNMR, 2001-2021

Regione	Presidio di certificazione	n.	Totale
Abruzzo	Ospedale S. Spirito - Pescara	31	82
	Ospedale .SS. Annunziata - Chieti	24	
	Ospedale San Liberatore - Atri	9	
	Ente Ospedali e Istituti Riuniti - Teramo	8	
	PO S. Filippo e Nicola - Avezzano	6	
	Ospedale S. Salvatore - L'Aquila	4	
Basilicata	ASL S. Carlo - Potenza	22	31
	Ospedale Unificato del Lagonegrese - Lagonegro/Lauria/Maratea	9	
Calabria	Azienda Ospedaliera Pugliese Ciaccio - Catanzaro	37	78
	Ospedale Bianchi Melacrino Morelli- Reggio Calabria	16	
	Azienda Ospedaliera Mater Domini - Catanzaro	11	
	ASP Catanzaro	8	
	ASP Crotone	6	
Campania	AOU Federico II - Napoli	344	741
	AOU Luigi Vanvitelli - Napoli	142	
	AORN Ospedale Antonio Cardarelli - Napoli	125	
	Azienda Ospedaliera San Giuseppe Moscati- Avellino	56	
	Azienda Ospedaliera Rummo - Benevento	39	
	Azienda Ospedaliera Santobono-Pausilipon - Napoli	20	
	AOU OO.RR. San Giovanni di Dio Ruggi d'Aragona - Salerno	10	
	Azienda Ospedaliera San Pio - Benevento	5	
Emilia-Romagna	AOU S. Orsola-Malpighi - Bologna	707	1202
	Nuovo Ospedale Civile S'Agostino Estense - Modena	107	
	AOU S. Anna- Ferrara	75	
	Ospedale S. Maria Nuova - Reggio Emilia	68	
	AOU Policlinico - Modena	66	
	Ospedale Maggiore Carlo Alberto Pizzardi - Bologna	55	
	Ospedale Bufalini - Cesena	36	
	AOU Ospedali Riuniti - Parma	29	
	Ospedale degli Infermi- Rimini	26	
	Ospedale S. Maria della Scaletta - Imola	9	
	IRCCS Scienze Neurologiche- Bologna	9	
	Ospedale Guglielmo da Saliceto - Piacenza	8	
	Ospedale Franchini - Santarcangelo (Rimini)	3	
	Ospedale Moiragani Pierantoni- Forlì	3	
	IRCCS Istituto Ortopedico Rizzoli - Bologna	1	
	Friuli Venezia Giulia	IRCCS Burlo Garofolo - Trieste	
ASU Friuli Centrale - Udine		77	
ASU Friuli Occidentale - Pordenone		4	
ASU Giuliano Isontina - Trieste		4	
IRCCS Centro Riferimento Oncologico - Aviano (PN)		1	
Alto Friuli-Collinare-Medio Friuli - Gemona del Friuli (UD)		1	
Lazio	IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù - Roma	618	1298
	AOU Policlinico Umberto I - Roma	425	
	ASL RM 2 - Ospedale S. Eugenio – CTO - Roma	108	
	AO San Camillo Forlanini - Roma	74	
	Policlinico Universitario A. Gemelli - Roma	67	
	Ospedale S. Andrea - Roma	5	
Liguria	Ospedale Oftalmico - Roma	1	178
	Istituto Giannina Gaslini - Istituto Pediatrico IRCCS - Genova	116	
	ASL 2 - Savonese Ospedale S. Paolo - Savona	26	

Regione	Presidio di certificazione	n.	Totale
Lombardia	IRCCS Ospedale Policlinico San Martino - Genova	23	984
	ASL 3 Genovese - Genova	9	
	ASL5 Spezzino - La Spezia	3	
	Ente Ospedaliero Ospedali Galliera - Genova	1	
	IRCCS Ospedale San Raffaele - Milano	319	
	Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico - Milano	124	
	IRCCS Istituto Auxologico Italiano - Milano	106	
	Ospedale Niguarda - Milano	81	
	Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo -Pavia	56	
	Spedali Civili - Ospedale dei Bambini - Brescia	46	
	Ospedale F. Del Ponte - Varese	42	
	Ospedale dei Bambini V. Buzzi - Milano	41	
	Ospedale L. Sacco - Milano	30	
	Ospedale S. Anna - Como	22	
	Ospedale S. Gerardo - Monza	22	
	AO Carlo Poma - Mantova	17	
	Ospedale Alessandro Manzoni - Lecco	16	
	IRCCS Istituto Clinico Humanitas - Rozzano (MI)	13	
	Ospedale S. Paolo - Milano	13	
	Ospedale di Cremona	13	
IO Fondazione Poliambulanza - Brescia	9		
IRCCS Fondazione Istituto Neurologico Nazionale Casimiro Mondino - Pavia	8		
Ospedale Papa Giovanni XXIII - Bergamo	3		
Ospedale di Magenta - Milano	2		
Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi- Varese	1		
Marche	AOU Ospedali Riuniti di Ancona	247	247
Molise	PO Madonna delle Grazie - Matera	17	18
	Ospedale Unico Regionale - Presidio Ospedaliero - Campobasso	1	
Piemonte	AOU Città della Salute e della Scienza – Osp. Infantile Regina Margherita - Torino	205	799
	AOU Città della Salute e della Scienza – Osp. San Giovanni Battista Molinette - Torino	176	
	Torino Nord Emergenza San Giovanni Bosco - Torino	127	
	AOU Ospedale Maggiore della Carità - Novara	59	
	Azienda Ospedaliera Santa Croce e Carle - Cuneo	51	
	AOU Città Della Salute e Della Scienza - Torino	38	
	Azienda Ospedaliera Nazionale SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo - Alessandria	36	
	AOU Città della Salute e della Scienza - Ospedale ostetrico Ginecologico S. Anna - Torino	22	
	AOU San Luigi Gonzaga - Torino	15	
	Ospedale Mauriziano - Torino	13	
	Ospedale Maria Vittoria - Torino	11	
	Ospedale Maggiore SS Annunziata - Savigliano (CN)	10	
	Ospedale Santo Spirito - Casale Monferrato (AL)	9	
	Presidio Sanitario Humanitas Gradenigo - Torino	8	
	Presidio Ospedaliero Cardinal G. Massaia -Asti	5	
	Ospedale degli Infermi - Biella	4	
	Ospedale Martini - Torino	3	
	Ospedale Unico Plurisede - Omegna (Verbano-Cusio-Ossola)	2	
	Ospedale San Lazzaro - Alba	2	
	Ospedale Civile di Ivrea	1	
Presidio Ospedaliero SS. Trinità di Borgomanero - Novara	1		
Ospedale dei Castelli - Verbania	1		

Regione	Presidio di certificazione	n.	Totale
Puglia	AOU Consorziata Policlinico e Giovanni XXIII - Bari	221	366
	Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza - San Giovanni Rotondo (FG)	72	
	Azienda Ospedaliera Cardinal G. Panico- Tricase (LE)	23	
	ASL Bari	11	
	ASL Lecce	11	
	ASL Barletta - Andria - Trani	7	
	Presidio Di Summa - Perrino- Brindisi	7	
	ASL Taranto	3	
	ASL Brindisi	3	
	Ente Ecclesiastico Ospedale Miulli, Acquaviva delle Fonti - Bari	3	
	Azienda Ospedaliera Universitaria Ospedali Riuniti - Foggia	2	
	ASL Foggia	2	
	Ospedale Bonomo - Andria	1	
Sardegna	Ospedale Microcitemico - Cagliari	195	387
	Policlinico Universitario di Sassari	68	
	Azienda Ospedaliera Universitaria - Cagliari	58	
	AOU Ospedale San Giovanni di Dio - Cagliari	34	
	Azienda Ospedaliera Brotzu - Cagliari	20	
	Policlinico Ospedaliero Binaghi - Cagliari	11	
	AOU Policlinico Duilio Casula - Cagliari	1	
Sicilia	Azienda Ospedaliera ARNAS Garibaldi - Catania	127	371
	AOU Policlinico Gaetano Martino - Messina	100	
	AOU Policlinico G. Rodolico -San Marco- Catania	77	
	AO Ospedali Riuniti Villa Sofia- Cervello - Palermo	38	
	AO Policlinico Giaccone - Palermo	22	
	IRCCS Oasi Maria Santissima - Troina	7	
Toscana	Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana - Pisa	330	795
	AOU Careggi - Firenze	180	
	AOU Meyer IRCCS - Firenze	134	
	AOU Senese Ospedale Santa Maria alle Scotte - Siena	78	
	Ospedale Area Aretina Nord - Arezzo	24	
	Ospedale Fiorentino S. Maria Nuova - Firenze	13	
	Ospedale Misericordia - Grosseto	11	
	Ospedale Apuane - Massa	8	
	Ospedale San Giuseppe - Empoli	8	
	Fondazione Stella Maris - Calambrone (PI)	5	
	Ospedale Felice Lotti - Pontedera (PI)	3	
Nuovo ospedale S. Stefano - Prato	1		
Trentino Alto Adige	Ospedale Centrale - Bolzano	157	215
	Ospedale S. Chiara - Trento	58	
Umbria	AO Santa Maria della Misericordia - Perugia	119	129
	Azienda Ospedaliera S. Maria - Terni	8	
Valle d'Aosta	Ospedale San Giovanni Battista - Foligno	2	3
	Presidio Ospedaliero Valle d'Aosta - Aosta	3	
Veneto	Azienda Ospedale Università di Padova	966	1223
	AOU Integrata di Verona	175	
	Ospedale Ca' Foncello - Treviso	65	
	Ospedale San Bortolo - Vicenza	17	

Tabella A2. SINDROMI ADRENOGENITALI CONGENITE: dettaglio delle strutture che rilasciano certificazioni per ciascuna Regione. RNMR, 2001-2021

Regione	Presidio di certificazione	n.	Totale
Abruzzo	Ospedale SS. Annunziata Chieti	9	26
	Ospedale Civile S. Spirito - Pescara	8	
	Ospedale Civile San Salvatore - L'Aquila	1	
	Ospedale San Liberatore - Atri	7	
Basilicata	Presidio Ospedaliero S. Filippo e Nicola - Avezzano	1	6
	Ospedale Unificato del Lagonegrese - Lagonegro/Lauria/Maratea	4	
	Azienda Ospedaliera Regionale San Carlo - Potenza	2	
Calabria	Azienda Ospedaliera A. Pugliese- G. Ciaccio - Catanzaro	21	33
	Azienda Ospedaliera Bianchi-Melacrino-Morelli - Reggio Calabria	6	
	Azienda Ospedaliera Mater Domini - Catanzaro	3	
	ASP Catanzaro	2	
Campania	ASP Crotona	1	223
	AOU Federico II - Napoli	143	
	AOU Luigi Vanvitelli - Napoli	31	
	AORN Ospedale Antonio Cardarelli - Napoli	26	
	AO Santobono - Pausilipon - Napoli	12	
	AOU OO.RR. San Giovanni di Dio Ruggi d'Aragona- Salerno	9	
Emilia-Romagna	AO San Pio - Benevento	2	462
	AOU S. Orsola-Malpighi - Bologna	314	
	Ospedale S. Maria Nuova - Reggio Emilia	25	
	AOU Arcispedale S. Anna - Ferrara	23	
	Ospedale Maggiore Carlo Alberto Pizzardi - Bologna	23	
	Nuovo Ospedale Civile S'Agostino Estense - Modena	20	
	AOU Policlinico - Modena	17	
	Ospedale Maurizio Bufalini - Cesena	13	
	AOU Ospedali Riuniti - Parma	11	
	Ospedale Maggiore Carlo Alberto Pizzardi - Bologna	4	
	IRCCS Scienze Neurologiche - Bologna	5	
	Ospedale "Guglielmo da Saliceto - Piacenza	5	
	IRCCS Istituto Ortopedico Rizzoli - Bologna	1	
	PO Rimini-Santarcangelo - Ospedale Rimini	2	
Friuli Venezia Giulia	Ospedale degli Infermi- Rimini	1	102
	IRCCS Burlo Garofolo - Trieste	66	
	Azienda sanitaria universitaria integrata di Udine	22	
	Azienda sanitaria universitaria Friuli Centrale - Udine	931	
	Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano Isontina - Trieste	2	
Lazio	Azienda Sanitaria Friuli Occidentale - Pordenone	3	355
	IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù - Roma	271	
	AOU Policlinico Umberto I - Roma	27	
	AO San Camillo Forlanini - Roma	26	
	Policlinico Universitario A. Gemelli - Roma	17	
	Asl 2-Ospedale S. Eugenio e CTO - Roma	11	
Liguria	Ospedale Oftalmico - Roma	1	15
	AO S. Andrea - Roma	1	
	ASL 2 Savonese- Ospedale S. Paolo -Savona	9	
Lombardia	Istituto Giannina Gaslini - Istituto Pediatrico IRCSS - Genova	3	309
	IRCCS Ospedale Policlinico San Martino - Genova	3	
	IRCCS Ospedale San Raffaele - Milano	173	
	IRCCS Istituto Auxologico Italiano - Milano	19	
	Ospedale L. Sacco - Milano	17	
	Ospedale Niguarda - Milano	16	
	Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico - Milano	16	
Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo - Pavia	12		
Spedali Civili - Ospedale dei Bambini - Brescia	11	11	
Ospedale dei Bambini V. Buzzi - Milano	11		
	Ospedale F. Del Ponte - Varese	10	

Regione	Presidio di certificazione	n.	Totale
	Ospedale S. Anna -S. Fermo della Battaglia (CO)	10	
	Ospedale Alessandro Manzoni - Lecco	9	
	IO Fondazione Poliambulanza di Brescia	4	
Marche	AOU Ospedali Riuniti - Ancona	76	76
Molise	PO Madonna delle Grazie - Matera	3	3
	AOU Città della Salute e della Scienza - Ospedale Infantile Regina Margherita - Torino	73	
	AOU Città della Salute e della Scienza - Ospedale San Giovanni Battista Molinette - Torino	43	
	Torino Nord Emergenza San Giovanni Bosco - Torino	19	
	AOU Ospedale Maggiore della Carità - Novara	18	
	AO S. Croce e Carle - Cuneo	15	
	AOU Città della Salute e della Scienza - Torino	11	
Piemonte	Ospedale Mauriziano Umberto I - Torino	6	203
	AO Nazionale SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo - Alessandria	6	
	AOU Città della Salute e della Scienza - Ospedale Ostetrico Ginecologico S. Anna - Torino	4	
	AOU San Luigi Gonzaga – Orbassano (TO)	3	
	Ospedale Martini -Torino	2	
	Ospedale Maria Vittoria - Torino	1	
	Presidio Sanitario Humanitas Gradenigo - Torino	1	
	Ospedale degli Infermi - Biella	1	
	AOU Consorziale Policlinico e Giovanni XXIII - Bari	106	
	Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza - San Giovanni Rotondo (FG)	25	
	ASL Bari	3	
Puglia	ASL Taranto	3	143
	ASL Brindisi	2	
	ASL Barletta	2	
	ASL Foggia	1	
	ASL Lecce	1	
	Ospedale Pediatrico Microcitemico di- Cagliari	80	
	Azienda Ospedaliera Universitaria di Cagliari	21	
Sardegna	AOU Ospedale San Giovanni di Dio	9	125
	Policlinico Universitario di- Sassari	8	
	AO G. Brotzu - Cagliari	6	
	AOU Policlinico Duilio Casula - Cagliari	1	
	AO ARNAS Garibaldi - Catania	113	
	AOU Policlinico Gaetano Martino - Messina	65	
Sicilia	AO Policlinico Universitario Giaccone - Palermo	6	192
	AO Ospedali Riuniti Villa Sofia- Cervello - Palermo	4	
	AOU Policlinico G. Rodolico -San Marco- Catania	4	
	AOU Careggi - Firenze	61	
	AOU Meyer IRCCS - Firenze	44	
	Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana - Pisa	33	
Toscana	AOU Senese Ospedale Santa Maria alle Scotte - Siena	19	177
	Ospedale Area Aretina Nord - Arezzo	9	
	Ospedale San Giuseppe - Empoli	4	
	Ospedale Civile Apuane - Massa	4	
	Ospedale Fiorentino Santa Maria Nuova - Firenze	3	
Trentino Alto Adige	Ospedale Centrale - Bolzano	57	79
	Ospedale S. Chiara - Trento	22	
	AO Santa Maria della Misericordia - Perugia	52	
Umbria	Ospedale San Giovanni Battista- Foligno	2	55
	AO S. Maria - Terni	1	
Valle d'Aosta	Presidio Ospedaliero Valle d'Aosta	1	1
	Azienda Ospedale Università di Padova	252	
Veneto	Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona	63	315

Tabella A3. SINDROME DI SMITH-LEMLI-OPITZ: dettaglio delle strutture che rilasciano certificazioni per ciascuna Regione. RNMR, 2001-2021

Regione	Presidio di certificazione	n.	Totale
Abruzzo	PO S. Filippo e Nicola - Avezzano	1	2
	Ospedale S. Spirito - Pescara	1	
Basilicata	Ospedale Unificato del Lagonegrese - Lagonegro/Lauria/Maratea	1	1
Calabria	Ospedale Bianchi Melacrino Morelli - Reggio Calabria	1	1
Campania	AOU Federico II, Napoli	17	17
Emilia-Romagna	Ospedale degli Infermi - Rimini	1	3
	AOU S. Orsola-Malpighi - Bologna	1	
	Ospedale S. Maria Nuova - Reggio Emilia	1	
Friuli Venezia Giulia	IRCCS Burlo Garofolo - Trieste	8	8
Lazio	IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù - Roma	9	9
Liguria	Istituto Giannina Gaslini - Istituto Pediatrico IRCSS - Genova	1	1
	Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico - Milano	3	
Lombardia	Fondazione Policlinico San Matteo - Pavia	1	5
	Ospedale S. Gerardo - Monza	1	
Marche	AOU Ospedali Riuniti - Ancona	1	1
Piemonte	AO Santa Croce e Carle - Cuneo	1	1
Puglia	Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza - San Giovanni Rotondo (FG)	1	1
Sicilia	AOU Policlinico G. Rodolico -San Marco- Catania	2	3
	IRCCS Associazione Oasi Maria SS- Troina (EN)	1	
Toscana	AOU Meyer IRCCS - Firenze	1	1
Veneto	Azienda Ospedale Università di Padova	1	3
	Ospedale Ca' Foncello - Treviso	1	
	Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona	1	

Tabella A4. SINDROME DI TURNER: dettaglio delle strutture che rilasciano certificazioni per ciascuna Regione. RNMR, 2001-2021

Regione	Presidio di certificazione	n.	Totale
Abruzzo	Ospedale Civile S. Spirito - Pescara	14	34
	Ente Ospedali e Istituti Riuniti - Teramo	8	
	Ospedale SS. Annunziata Chieti	6	
	Ospedale San Liberatore - Atri	3	
	Presidio Ospedaliero "S. Filippo e Nicola" - Avezzano	1	
	Ospedale S. Salvatore - L'Aquila	2	
Basilicata	ASL S. Carlo - Potenza	3	3
Calabria	AO Pugliese Ciaccio - Catanzaro	14	27
	AO Bianchi Melacrino Morelli- Reggio Calabria	5	
	AO Mater Domini - Catanzaro	4	
	ASP Crotone	3	
	ASP Catanzaro	1	
Campania	AOU Federico II, Napoli	125	262
	AORN Ospedale Antonio Cardarelli - Napoli	44	
	AOU Luigi Vanvitelli - Napoli	37	
	AO San Giuseppe Moscati- Avellino	29	
	AO Rummo - Benevento	20	
	AO San Pio di Benevento	4	
	AO Santobono-Pausilipon - Napoli	3	
	AOU S. Orsola-Malpighi - Bologna	239	
Emilia-Romagna	Nuovo Ospedale Civile S'Agostino Estense - Modena	28	356
	AOU Policlinico - Modena	21	
	Ospedale S. Maria Nuova - Reggio Emilia	14	
	Ospedale Maurizio Bufalini - Cesena	14	
	AOU Arcispedale S. Anna- Ferrara	12	
	AOU Ospedali Riuniti - Parma	12	
	Ospedale Maggiore Carlo Alberto Pizzardi - Bologna	9	
	Ospedale degli Infermi- Rimini	3	
	Ospedale Franchini-Santarcangelo (Rimini)	2	
	IRCCS Scienze Neurologiche -Bologna	1	
Friuli Venezia Giulia	Ospedale Morgagni - Pierantoni - Forlì	1	108
	IRCCS Burlo Garofolo - Trieste	90	
Lazio	Azienda sanitaria universitaria Friuli Centrale -Udine	18	395
	IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù - Roma	221	
	AOU Policlinico Umberto I - Roma	100	
	ASL2 -Ospedale S. Eugenio - CTO Roma	43	
	Policlinico Universitario A. Gemelli - Roma	27	
	AO San Camillo Forlanini- Roma	3	
Liguria	AO Ospedale S. Andrea - Roma	1	83
	Istituto Giannina Gaslini - Istituto Pediatrico IRCSS - Genova	64	
	ASL 2 - Savonese -Ospedale S. Paolo	14	
	IRCCS Ospedale Policlinico San Martino - Genova	4	
Lombardia	ASL 3 Genovese -Genova	1	299
	IRCCS Ospedale San Raffaele -Milano	101	
	Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo - Pavia	32	
	Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico - Milano	21	
	Ospedale F. Del Ponte - Varese	18	
	Azienda Ospedaliera Carlo Poma - Mantova	18	
	Ospedale Niguarda - Milano	17	
	Spedali Civili - Ospedale dei Bambini - Brescia	16	
	Ospedale dei Bambini V. Buzzi di Milano	15	
	IRCCS Istituto Auxologico Italiano di Milano	11	
	Ospedale S. Anna - S. Fermo della Battaglia (CO)	11	
	Ospedale L. Sacco - Milano	10	
	Ospedale S. Gerardo - Monza	7	
	IO Fondazione Poliambulanza - Brescia	6	
Ospedale Alessandro Manzoni - Lecco	6		
Ospedale S. Paolo - Milano	4		
Ospedale di Cremona	4		
IRCCS Fondazione Istituto Neurologico Nazionale Casimiro Mondino - Pavia	1		

Regione	Presidio di certificazione	n.	Totale
Marche	Ospedale Papa Giovanni XXIII - Bergamo	1	69
	AOU Ospedali Riuniti di Ancona	69	
Molise	PO Madonna delle Grazie - Matera	2	3
	Ospedale Unico Regionale - Presidio Ospedaliero - Campobasso	1	
Piemonte	AOU Città della Salute e della Scienza - Ospedale Infantile Regina Margherita - Torino	66	219
	Torino Nord Emergenza San Giovanni Bosco - Torino	45	
	AOU Città della Salute e della Scienza - Ospedale San Giovanni Battista Molinette - Torino	25	
	AOU Ospedale Maggiore della Carità - Novara	18	
	AO Nazionale SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo - Alessandria	16	
	AO Santa Croce e Carle - Cuneo	14	
	AOU Città Della Salute e Della Scienza - Torino	13	
	AOU San Luigi Gonzaga – Orbassano (TO)	5	
	AOU Città della Salute e della Scienza - Ospedale ostetrico Ginecologico S. Anna - Torino	4	
	Ospedale Santo Spirito - Casale Monferrato (AL)	4	
	Ospedale Maggiore SS Annunziata - Savigliano (CN)	3	
	Ospedale Maria Vittoria - Torino	2	
	Ospedale degli Infermi - Biella	2	
	Ospedale Mauriziano - Torino	1	
	Ospedale Martini- Torino	1	
Puglia	AOU Consorziale Policlinico e Giovanni XXIII - Bari	64	129
	Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza - San Giovanni Rotondo (FG)	31	
	AO Cardinal G. Panico- Tricase (LE)	16	
	ASL Lecce	7	
	Presidio Di Summa – Perrino - Brindisi	7	
	ASL Barletta - Andria - Trani	2	
Sardegna	ASL Bari	1	108
	Ospedale Bonomo - Andria	1	
	Ospedale Pediatrico Microcitemico - Cagliari	54	
	Policlinico Universitario di Sassari	26	
	Azienda Ospedaliera Universitaria - Cagliari	9	
	Ospedale San Giovanni di Dio - Cagliari	9	
	A. O. G. Brotzu - Cagliari	8	
Sicilia	Policlinico Ospedaliero Binaghi - Cagliari	1	94
	AOU Policlinico Duilio Casula - Cagliari	1	
	AOU Policlinico G. Rodolico -San Marco- Catania	42	
	AOU Policlinico Gaetano Martino - Messina	28	
	AO Ospedali Riuniti Villa Sofia- Cervello - Palermo	17	
	AO Policlinico Universitario Giaccone - Palermo	3	
	AO ARNAS Garibaldi - Catania	2	
Toscana	IRCCS Associazione Oasi Maria SS- Troina (EN)	2	147
	AOU Meyer IRCCS - Firenze	60	
	Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana - Pisa	36	
	AOU Senese Ospedale Santa Maria alle Scotte - Siena	17	
	AOU Careggi - Firenze	15	
	Ospedale Area Aretina Nord - Arezzo	7	
	Ospedale Apuane - Massa	4	
Trentino Alto Adige	Ospedale Felice Lotti - Pontedera (PI)	3	64
	Ospedale San Giuseppe - Empoli	2	
	Fondazione Stella Maris- Calambrone (PI)	2	
Umbria	Ospedale Fiorentino S. Maria Nuova - Firenze	1	27
	Ospedale Centrale - Bolzano	49	
Valle d'Aosta	Ospedale S. Chiara - Trento	15	64
	AO Santa Maria della Misericordia - Perugia	26	
Veneto	AO S. Maria- Terni	1	289
	Presidio Ospedaliero Valle d'Aosta	1	
	Azienda Ospedale Università di Padova	208	
	Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona	55	
Veneto	Ospedale Ca' Foncello - Treviso	16	289
	Ospedale San Bortolo - Vicenza	10	

Tabella A5. SINDROME DI AARSKOG: dettaglio delle strutture che rilasciano certificazioni per ciascuna Regione. RNMR, 2001-2021

Regione	Presidio di certificazione	n.	Totale
Campania	AORN Ospedale Antonio Cardarelli - Napoli	7	10
	AOU Federico II - Napoli	3	
Emilia-Romagna	AOU Policlinico - Modena	3	6
	AOU S. Orsola-Malpighi - Bologna	2	
	Ospedale S. Maria Nuova - Reggio Emilia	1	
Friuli Venezia Giulia	IRCCS Burlo Garofolo - Trieste	7	9
	ASU Friuli Centrale - Udine	1	
Lazio	IRCCS Centro Riferimento Oncologico - Aviano (PD)	1	13
	Policlinico Universitario A. Gemelli - Roma	8	
Lombardia	IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù - Roma	5	1
	Ospedale S. Gerardo - Monza	1	
Piemonte	Ospedale S. Gerardo - Monza	1	6
	AOU Città della Salute e della Scienza - Ospedale Infantile Regina Margherita - Torino	5	
Puglia	AOU Città della Salute e della Scienza - Torino	1	2
	AO Cardinal G. Panico- Tricase (LE)	2	
Sardegna	Ospedale Pediatrico Microcitemico - Cagliari	2	5
	AO G. Brotzu - Cagliari	2	
	Policlinico Universitario - Sassari	1	
Sicilia	AOU Policlinico G. Rodolico -San Marco- Catania	3	5
	AO ARNAS Garibaldi - Catania	1	
	AOU Policlinico Gaetano Martino - Messina	1	
Toscana	AOU Senese Ospedale Santa Maria alle Scotte - Siena	14	17
	AOU Meyer IRCCS - Firenze	3	
Veneto	Ospedale Ca' Foncello - Treviso	1	1

Tabella A6. SINDROME WAGR: dettaglio delle strutture che rilasciano certificazioni di per ciascuna Regione. RNMR, 2001-2021

Regione	Presidio di certificazione	n.	Totale
Basilicata	Ospedale Unificato del Lagonegrese Lagonegro/Lauria/Maratea	1	1
Emilia-Romagna	Ospedale S. Maria Nuova - Reggio Emilia	1	1
Lazio	IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù - Roma	1	3
	Policlinico Universitario A. Gemelli - Roma	2	
Lombardia	Spedali Civili - Ospedale dei Bambini - Brescia	1	1
Piemonte	AO Nazionale SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo - Alessandria	2	3
	AOU Città della Salute e della Scienza -Ospedale Infantile Regina Margherita - Torino	1	
Puglia	Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza - San Giovanni Rotondo (FG)	3	3
Sardegna	Policlinico Universitario - Sassari	1	1
Sicilia	AOU Policlinico G. Rodolico -San Marco- Catania	1	1
Toscana	AOU Meyer IRCCS - Firenze	2	3
	AOU Senese Ospedale Santa Maria alle Scotte - Siena	1	
Trentino-Alto Adige	Ospedale Centrale - Bolzano	1	1
Veneto	Azienda Ospedale Università di Padova	2	2

Tabella A7. ESTROFIA VESCICALE: dettaglio delle strutture che rilasciano certificazioni per ciascuna Regione. RNMR 2017-2021.

Regione	Presidio di certificazione	N	Totale
Campania	AOU Federico II - Napoli	1	3
	AORN Ospedale Antonio Cardarelli - Napoli	1	
	AO Santobono-Pausilipon - Napoli	1	
Emilia-Romagna	AOU Ospedali Riuniti - Parma	1	2
	Ospedale S. Maria Nuova -, Reggio Emilia	1	
Lazio	IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù - Roma	4	6
	Policlinico Universitario A. Gemelli - Roma	1	
	AOU Policlinico Universitario Umberto I - Roma	1	
Liguria	Istituto Giannina Gaslini - Istituto Pediatrico IRCSS - Genova	2	3
	Ente Ospedaliero Ospedali Galliera- Genova	1	
Lombardia	Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico - Milano	36	42
	Ospedale dei Bambini V. Buzzi - Milano	6	
Marche	AOU Ospedali Riuniti - Ancona	1	1
Piemonte	AOU Ospedale Maggiore della Carità - Novara	1	2
	AO Nazionale SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo - Alessandria	1	
Puglia	AOU Consorziale Policlinico e Giovanni XXIII - Bari	1	1
Sardegna	AO G. Brotzu - Cagliari	1	2
	Ospedale Pediatrico Microcitemico - Cagliari	1	
Toscana	Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana - Pisa	3	5
	AOU Senese Ospedale Santa Maria alle Scotte - Siena	1	
	Nuovo Ospedale di Prato S. Stefano - Prato	1	
Trentino-Alto Adige	Ospedale S. Chiara - Trento	2	2
Umbria	AO Santa Maria della Misericordia - Perugia	1	1
Veneto	Azienda Ospedale Università di Padova	8	11
	Ospedale San Bortolo - Vicenza	3	

Tabella A8. DIFETTI DELLO SVILUPPO SESSUALE CON AMBIGUITÀ DEI GENITALI E/O DISCORDANZA CARIOTIPO/SVILUPPO GONADICO E/O FENOTIPO: dettaglio delle strutture che rilasciano certificazioni per ciascuna Regione. RNMR 2017-2021.

Regione	Presidio di certificazione	n.	Totale
Basilicata	ASL Potenza Ospedale S. Carlo - Potenza	1	1
	AOU Federico II - Napoli	5	
	AOU Luigi Vanvitelli - Napoli	3	
Campania	AO Santobono-Pausilipon - Napoli	1	11
	AO Rummo - Benevento	1	
	AORN Ospedale Antonio Cardarelli - Napoli	1	
	AOU S. Orsola-Malpighi - Bologna	6	
Emilia-Romagna	AOU Policlinico - Modena	5	20
	IRCCS Scienze Neurologiche - Bologna	3	
	AOU Ospedali Riuniti - Parma	3	
	Ospedale S Maria Nuova, Reggio Emilia	1	
	Ospedale Civile S'Agostino Estense - Modena	1	
	Ospedale Morgagni - Pierantoni - Forlì	1	
	ASU Friuli Centrale - Udine	7	
IRCCS Burlo Garofolo - Trieste	1		
Lazio	AO San Camillo Forlanini - Roma	1	1
Lombardia	Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico - Milano	7	11
	IRCCS Ospedale San Raffaele - Milano	2	
	Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo - Pavia	1	
	Ospedale dei Bambini Buzzi - Milano	1	
	AOU San Luigi Gonzaga - Orbassano (TO)	1	
	AO Santa Croce e Carle - Cuneo	1	
Piemonte	AOU Città Della Salute e Della Scienza - Torino	1	5
	Presidio Ospedaliero Cardinal G. Massaia -Asti	1	
	Presidio Sanitario Humanitas Gradenigo - Torino	1	
Puglia	AOU Consorziale Policlinico e Giovanni XXIII - Bari	9	9
	Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana - Pisa	5	
Toscana	AOU Careggi - Firenze	1	7
	AOU Senese Ospedale Santa Maria alle Scotte - Siena	1	
Trentino alto Adige	Ospedale S. Chiara - Trento	3	3
Umbria	AO Santa Maria della Misericordia - Perugia	8	8
Veneto	Azienda Ospedale Università di Padova	11	14
	Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona	3	

Tabella A9. SINDROME DA INSENSIBILITÀ PARZIALE AGLI ANDROGENI: dettaglio delle strutture che rilasciano certificazioni per ciascuna Regione. RNMR 2017-2021.

Regione	Presidio di certificazione	n	Totale
Lazio	AOU Policlinico Umberto I - Roma	1	1
Liguria	ASL5 Spezzino - La Spezia	1	1
Lombardia	Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico - Milano	17	36
	IRCCS Ospedale San Raffaele - Milano	15	
	Ospedale dei Bambini V. Buzzi - Milano	4	

Tabella A10. SINDROME DA INSENSIBILITÀ COMPLETA AGLI ANDROGENI: dettaglio delle strutture che rilasciano certificazioni per ciascuna Regione. RNMR, 2017-2021

Regione	Presidio di certificazione	n.	Totale
Lazio	AO San Camillo Forlanini - Roma	1	1
	Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana - Pisa	6	
Toscana	AOU Senese Ospedale Santa Maria alle Scotte - Siena	1	8
	AOU Meyer IRCCS - Firenze	1	

Tabella A11. DISGENESIA GONADICA: dettaglio delle strutture che rilasciano certificazioni per ciascuna Regione. RNMR, 2017-2021

Regione	Presidio di certificazione	n.	Totale
	AO San Camillo Forlanini - Roma	4	
Lazio	IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù - Roma	2	7
	AOU Policlinico Umberto I - Roma	1	
Liguria	Istituto Giannina Gaslini - Istituto Pediatrico IRCSS - Genova	2	3
	IRCCS Ospedale Policlinico San Martino - Genova	1	
Marche	AOU Ospedali Riuniti - Ancona	1	1
Sicilia	AO Policlinico Giaccone - Palermo	1	1
	AOU Careggi - Firenze	2	
Toscana	AOU Senese Ospedale Santa Maria alle Scotte - Siena	1	4
	AOU Meyer IRCCS - Firenze	1	

Tabella A12. ERMAFRODITISMO VERO: dettaglio delle strutture che rilasciano certificazioni per ciascuna Regione. RNMR, 2001-2021

Regione	Presidio di certificazione	n.	Totale
Emilia-Romagna	AOU S. Orsola-Malpighi - Bologna	1	1
Friuli Venezia Giulia	IRCCS Burlo Garofolo - Trieste	4	4
Lazio	IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù - Roma	11	11
Liguria	ASL N.3 Genovese	1	1
	Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano	3	
Lombardia	IRCCS Ospedale San Raffaele di Milano	1	6
	Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia	1	
	Spedali Civili di Brescia - Ospedale dei Bambini	1	
	AOU Città Della Salute e Della Scienza -Ospedale Infantile Regina Margherita - Torino	3	
Piemonte	AOU Città Della Salute e Della Scienza - Ospedale San Giovanni Battista Molinette - Torino	1	5
	AOU OSP. Maggiore della Carità - Novara	1	
Puglia	AOU Consorziale Policlinico e Giovanni XXIII - Bari	2	2
Sardegna	Ospedale Pediatrico Microcitemico di Cagliari	1	1
Veneto	Azienda Ospedale Università di Padova	3	5
	Ospedale di Treviso	2	

Tabella A13. SINDROME DI DENYS-DRASH: dettaglio delle strutture che rilasciano certificazioni per ciascuna Regione. RNMR, 2001-2021

Regione	Presidio di certificazione	n.	Totale
Emilia-Romagna	AOU S. Orsola-Malpighi - Bologna	1	1
Lazio	IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù - Roma	1	1
Liguria	Istituto Giannina Gaslini - Istituto Pediatrico IRCCS - Genova	1	1
Piemonte	AOU Città della Salute e della Scienza - Ospedale Infantile Regina Margherita - Torino	2	2
Puglia	ASL Barletta - Andria - Trani	1	2
	AOU Ospedali Riuniti - Foggia	1	
Veneto	Azienda Ospedale Università di Padova	1	2
	Ospedale Ca' Foncello - Treviso	1	

Tabella A14. PSEUDOERMAFRODITISMI: dettaglio delle strutture che rilasciano certificazioni per ciascuna Regione. RNMR, 2001-2021

Regione	Presidio di certificazione	n.	Totale
Abruzzo	Ospedale SS. Annunziata - Chieti	4	4
Calabria	ASP Crotona	1	1
Campania	AOU Federico II - Napoli	15	24
	AOU Luigi Vanvitelli - Napoli	7	
	AORN Ospedale Antonio Cardarelli - Napoli	2	
	AOU S. Orsola-Malpighi - Bologna	31	
Emilia-Romagna	AOU Policlinico - Modena	3	41
	Ospedale Maggiore Carlo Alberto Pizzardi - Bologna	3	
	Nuovo Ospedale Civile S'Agostino Estense - Modena	2	
	Ospedale S. Maria Nuova - Reggio Emilia	2	
Friuli Venezia Giulia	IRCCS Burlo Garofolo - Trieste	11	11
	AO San Camillo Forlanini - Roma	38	
Lazio	ASL RM 2 - Ospedale S. Eugenio - CTO - Roma	15	79
	IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù - Roma	13	
	AOU Policlinico Umberto I - Roma	9	
	Policlinico Universitario A. Gemelli - Roma	4	
Liguria	Istituto Giannina Gaslini - Istituto Pediatrico IRCSS - Genova	3	4
	IRCCS Ospedale Policlinico San Martino - Genova	1	
Lombardia	IRCCS Ospedale San Raffaele - Milano	15	36
	Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico - Milano	14	
	Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo - Pavia	4	
	Spedali Civili - Ospedale dei Bambini - Brescia	3	
Marche	AOU Ospedali Riuniti - Ancona	6	6
	AOU Città della Salute e della Scienza - Ospedale Infantile Regina Margherita - Torino	15	
	Torino Nord Emergenza San Giovanni Bosco - Torino	5	
	AOU Città della Salute e della Scienza - Ospedale San Giovanni Battista Molinette - Torino	5	
Piemonte	AOU Ospedale Maggiore della Carità - Novara	4	34
	Presidio Ospedaliero Cardinal G. Massaia -Asti	2	
	AOU Città della Salute e della Scienza - Torino	1	
	Ospedale Maria Vittoria - Torino	1	
	Azienda Ospedaliera Nazionale SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo - Alessandria	1	
	AOU Consorziale Policlinico e Giovanni XXIII - Bari	2	
Puglia	Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza - San Giovanni Rotondo (FG)	2	6
	ASL Bari	1	
	Azienda Ospedaliera Cardinal G. Panico- Tricase (LE)	1	
Sardegna	Ospedale Microcitemico - Cagliari	9	9
Sicilia	AO Policlinico Giaccone - Palermo	2	3
	AOU Policlinico Gaetano Martino - Messina	1	
Toscana	Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana - Pisa	107	128
	AOU Careggi - Firenze	11	
	AOU Senese Ospedale Santa Maria alle Scotte - Siena	7	
	Ospedale San Giuseppe - Empoli	1	
	Nuovo ospedale S. Stefano - Prato	1	
Trentino-Alto Adige	Ospedale Misericordia - Grosseto	1	3
Ospedale Centrale - Bolzano	2		
Umbria	Ospedale S. Chiara - Trento	1	3
	AO Santa Maria della Misericordia - Perugia	3	
Veneto	Azienda Ospedale Università di Padova	46	63
	AOU Integrata di Verona	14	
	Ospedale Ca' Foncello - Treviso	3	

Tabella A15. ALTRE MALFORMAZIONI CONGENITE GRAVI E INVALIDANTI DELL'APPARATO GENITO-URINARIO: dettaglio delle strutture che rilasciano certificazioni per ciascuna Regione. RNMR, 2017-2021

Regione	Presidio di certificazione	n.	Totale
Abruzzo	Ospedale S. Spirito - Pescara	3	4
	Ospedale .SS. Annunziata - Chieti	1	
Calabria	Azienda Ospedaliera Mater Domini - Catanzaro	1	1
Campania	AOU Federico II - Napoli	7	12
	AOU Luigi Vanvitelli - Napoli	2	
	AO Santobono-Pausilipon - Napoli	2	
	AORN Ospedale Antonio Cardarelli - Napoli	1	
Emilia-Romagna	AOU S. Orsola-Malpighi - Bologna	2	13
	AOU Arcispedale S. Anna- Ferrara	1	
	IRCCS Scienze Neurologiche- Bologna	3	
	Ospedale S. Maria Nuova - Reggio Emilia	1	
	Ospedale Moirgagni Pierantoni- Forlì	1	
	AOU Policlinico - Modena	1	
	AOU Ospedali Riuniti - Parma	4	
Friuli Venezia Giulia	ASU Friuli Centrale - Udine	2	9
	IRCCS Burlo Garofolo - Trieste	1	
	ASU Friuli Occidentale - Pordenone	2	
	Policlinico Universitario A. Gemelli - Roma	4	
Lazio	IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù - Roma	3	5
	Istituto Giannina Gaslini - Istituto Pediatrico IRCSS - Genova	2	
Liguria	Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico - Milano	4	4
Lombardia	Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo -Pavia	11	13
	Ospedale dei Bambini V. Buzzi - Milano	1	
Marche	AOU Ospedali Riuniti - Ancona	1	9
	Torino Nord Emergenza San Giovanni Bosco - Torino	9	
Piemonte	AOU Città della Salute e della Scienza - Torino	12	20
	Ospedale degli Infermi - Biella	7	
Puglia	AOU Consorziale Policlinico e Giovanni XXIII - Bari	1	2
	Ospedale Microcitemico - Cagliari	2	
Sardegna	Azienda Ospedaliera Brotzu - Cagliari	4	7
	AOU Policlinico G. Rodolico -San Marco- Catania	3	
Sicilia	AOU Meyer IRCCS - Firenze	1	1
	AOU Careggi - Firenze	3	4
Toscana	AO Santa Maria della Misericordia - Perugia	1	
Umbria	Azienda Ospedale Università di Padova	2	2
	AOU Integrata di Verona	7	
Veneto	Ospedale Ca' Foncello - Treviso	5	14
	Ospedale S. Spirito - Pescara	2	

Tabella A16. SINDROME DI KLINEFELTER: dettaglio delle strutture che rilasciano certificazioni per ciascuna Regione. RNMR, 2001-2016

Regione	Presidio di certificazione	n.	Totale
Abruzzo	Ospedale SS. Annunziata - Chieti	5	13
	Ospedale S. Spirito - Pescara	4	
	PO S. Filippo e Nicola - Avezzano	3	
Basilicata	Ospedale S. Salvatore - L'Aquila	1	19
	ASL S. Carlo - Potenza	19	
Calabria	ASP Catanzaro	5	16
	Azienda Ospedaliera Pugliese Ciaccio - Catanzaro	3	
	Azienda Ospedaliera Mater Domini - Catanzaro	3	
	Ospedale Bianchi Melacrino Morelli- Reggio Calabria	4	
Campania	ASP Crotona	1	177
	AOU Federico II - Napoli	24	
	AOU Luigi Vanvitelli - Napoli	63	
	AORN Ospedale Antonio Cardarelli - Napoli	44	
	Azienda Ospedaliera San Giuseppe Moscati- Avellino	28	
	Azienda Ospedaliera Rummo - Benevento	18	
Emilia-Romagna	AOU S. Orsola-Malpighi - Bologna	107	305
	Nuovo Ospedale Civile S'Agostino Estense - Modena	57	
	AOU Arcispedale S. Anna- Ferrara	40	
	Ospedale S. Maria Nuova - Reggio Emilia	21	
	AOU Policlinico - Modena	16	
	Ospedale degli Infermi- Rimini	21	
	Ospedale Maggiore Carlo Alberto Pizzardi - Bologna	16	
	Ospedale Bufalini - Cesena	9	
	Ospedale S. Maria della Scaletta - Imola	9	
	AOU Ospedali Riuniti - Parma	5	
Friuli Venezia Giulia	Ospedale Guglielmo da Saliceto - Piacenza	4	35
	ASU Friuli Centrale - Udine	17	
Lazio	IRCCS Burlo Garofolo - Trieste	17	385
	ASU Giuliano Isontina - Trieste	1	
	AO San Camillo Forlanini - Roma	1	
	ASL RM 2 - Ospedale S. Eugenio - CTO - Roma	40	
	IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù - Roma	87	
	AOU Policlinico Umberto I - Roma	281	
Liguria	Ospedale S. Andrea - Roma	3	44
	Policlinico Universitario A. Gemelli - Roma	14	
	Istituto Giannina Gaslini - Istituto Pediatrico IRCSS - Genova	18	
	IRCCS Ospedale Policlinico San Martino - Genova	14	
	ASL 3 Genovese - Genova	7	
Lombardia	ASL 2 - Savonese Ospedale S. Paolo - Savona	4	240
	ASL5 Spezzino - La Spezia	1	
	Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico - Milano	49	
	Ospedale Niguarda - Milano	46	
	IRCCS Istituto Auxologico Italiano- Milano	30	
	IRCCS Ospedale San Raffaele - Milano	15	
	Ospedale S. Gerardo - Monza	14	
	Ospedale F. Del Ponte - Varese	14	
	Spedali Civili - Ospedale dei Bambini - Brescia	14	
	IRCCS Istituto Clinico Humanitas - Rozzano (MI)	13	
	Ospedale S. Paolo - Milano	10	
	Ospedale di Cremona	9	
	IRCCS Fondazione Istituto Neurologico Nazionale Casimiro Mondino - Pavia	7	
	Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo -Pavia	5	
	Ospedale dei Bambini V. Buzzi - Milano	5	
Ospedale di Magenta (MI)	2		
Ospedale L. Sacco - Milano	2		
Ospedale Papa Giovanni XXIII - Bergamo	2		
Ospedale Alessandro Manzoni - Lecco	1		
Ospedale S. Anna - Como	1		
Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi - Varese	1		

Regione	Presidio di certificazione	n.	Totale
Marche	AOU Ospedali Riuniti - Ancona	70	70
Molise	PO Madonna delle Grazie - Matera	12	12
	AOU Città della Salute e della Scienza - Ospedale Infantile Regina Margherita - Torino	39	
	AOU Città della Salute e della Scienza - Ospedale San Giovanni Battista Molinette - Torino	102	
	AOU Ospedale Maggiore della Carità - Novara	15	
	Torino Nord Emergenza San Giovanni Bosco - Torino	35	
	Azienda Ospedaliera Nazionale SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo - Alessandria	10	
	Azienda Ospedaliera Santa Croce e Carle - Cuneo	21	
	Ospedale Maggiore SS Annunziata - Savigliano (CN)	7	
Piemonte	Ospedale Maria Vittoria - Torino	7	279
	Ospedale Mauriziano - Torino	6	
	AOU Città della Salute e della Scienza - Ospedale ostetrico Ginecologico S. Anna - Torino	14	
	AOU San Luigi Gonzaga - Torino	6	
	Ospedale Santo Spirito - Casale Monferrato (AL)	5	
	Ospedale Unico Plurisede - Omegna (Verbano-Cusio-Ossola)	2	
	Ospedale San Lazzaro - Alba	2	
	Presidio Ospedaliero Cardinal G. Massaia -Asti	2	
	Presidio Sanitario Humanitas Gradenigo - Torino	6	
	Ospedale Civile di Ivrea	1	
	Presidio Ospedaliero SS. Trinità di Borgomanero - Novara	1	
	Ospedale dei Castelli- Verbania	1	
	AOU Consorziata Policlinico e Giovanni XXIII - Bari	32	
	Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza - San Giovanni Rotondo (FG)	14	
	Azienda Ospedaliera Cardinal G. Panico- Tricase (LE)	5	
	ASL Bari	6	
Puglia	ASL Lecce	3	68
	ASL Foggia	1	
	ASL Brindisi	1	
	AOU Ospedali Riuniti - Foggia	1	
	ASL Barletta - Andria - Trani	2	
	Ente Ecclesiastico Ospedale Miulli, Acquaviva delle Fonti - Bari	3	
	Ospedale Microcitemico di Cagliari	42	
Sardegna	Azienda Ospedaliera Universitaria - Cagliari	28	128
	Policlinico Universitario di Sassari	32	
	AOU Ospedale San Giovanni di Dio - Cagliari	16	
	Policlinico Ospedaliero Binaghi - Cagliari	10	
	AOU Policlinico G. Rodolico -San Marco- Catania	17	
	AOU Policlinico Gaetano Martino - Messina	6	
Sicilia	AO Ospedali Riuniti Villa Sofia- Cervello - Palermo	14	63
	Azienda Ospedaliera ARNAS Garibaldi - Catania	12	
	AO Policlinico Giaccone - Palermo	10	
	IRCCS Oasi Maria Santissima - Troina	4	
	Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana - Pisa	139	
	AOU Careggi - Firenze	89	
	AOU Senese Ospedale Santa Maria alle Scotte - Siena	19	
	AOU Meyer IRCCS - Firenze	19	
Toscana	Ospedale Misericordia - Grosseto	10	159
	Ospedale Area Aretina Nord - Arezzo	9	
	Ospedale Fiorentino	9	
	Fondazione Stella Maris- Calambrone (PI)	3	
	Ospedale San Giuseppe - Empoli	1	
Trentino Alto Adige	Ospedale centrale - Bolzano	49	66
	Ospedale S. Chiara - Trento	17	
Umbria	AO Santa Maria della Misericordia - Perugia	27	33
	Azienda Ospedaliera S. Maria - Terni	6	
Veneto	Azienda Ospedale Università di Padova	421	
	AOU Integrata di Verona	33	492
	Ospedale Ca' Foncello - Treviso	38	
	Ospedale San Bortolo - Vicenza	5	

*Serie Rapporti ISTISAN
numero di dicembre 2024, 1° Suppl.*

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

Roma, dicembre 2024